



Índice de amputaciones de extremidades inferiores en sujetos con diabetes

Nelly Cisneros González *et al.*

Aportaciones
originales

**Endocarditis infecciosa. Experiencia de 5 años
en un tercer nivel de referencia en Yucatán México**
Angel Emmanuel Vega-Sánchez *et al.*



**Dieta estándar y polimérica frente a estándar en el
estado nutricional del paciente geriátrico con fragilidad**
Miguel Ángel Pedraza-Zárate *et al.*



Revisión

**La obesidad en la edad pediátrica y su relación
con enfermedad renal crónica**
Miguel Ángel Villasis-Keever *et al.*



Casos
clínicos

**Meningitis bacteriana, manifestación de una
paciente con mieloma múltiple: reporte de un caso**
Sergio Gálvez-Acosta *et al.*



Opinión

Zika, ¿virus neurotrópico?
Luis del Carpio-Orantes *et al.*



DIRECTOR GENERAL

Mikel Andoni Arriola Peñalosa

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

José de Jesús Arriaga Dávila

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

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 Saucedo García
Francisco Espinosa Larrañaga

JEFE DE EDITORES

Manuel Ramiro H.

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 Lavalte 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 Ahumada

España

Carlos Campillo Artero

Estados Unidos

Jaime Davison

Horacio Jinich Brook

Erlo Roth

Luis Horacio Toledo Pereyra

Finlandia

Jaakko Tuomilehto

Inglaterra

Graham R. V. Hughes

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

Rafael Rodríguez Cabrera

Instituto Mexicano del Seguro Social

Javier Santacruz Varela

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 Wachter 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

REVISIÓN Y CORRECCIÓN DEL IDIOMA INGLÉS

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 EDITORIAL

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 México, D. F. 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: 18 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 01 de julio de 2016. 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. 2016;54(4):409-544
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono y fax: (55) 5761 2325
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

Impresa en México. Dat@ Color Impresores, S. A. de C. V. Avena 201, Granjas México, Delegación Iztacalco, Ciudad de México, C. P. 08400, Tel. 58037695. Correo: dacolor@prodigy.net.mx

En este número

In this issue



Las imágenes

En portada: *Amputaciones*
Por: Mylene Araiza Márquez
En artículo destacado: *Diabetes mellitus*
Por: Mylene Araiza Márquez



Editorial

412 ¿Dónde trabajan los internistas?

Where internists work?
Manuel Ramiro H, Salvador Casares-Queralt, Ángel Arévalo Vargas, Irina Elizabeth Juárez, Octavio Noel Pons Álvarez, Alejandro Castañeda del Toro

Aportaciones originales

414 Valor umbral del índice f/Vt para predecir retiro exitoso de la ventilación mecánica en fumadores activos

Threshold value of f/Vt index for predicting successful weaning from mechanical ventilation in active smokers
Rommel Jesús Rivas-Salazar, José Ángel Baltazar-Torres, Perla Cristina Arvizu-Tachiquín, Israel Moreno-López, Sergio Zamora-Varela, Abraham Antonio Cano-Oviedo, Alejandro Esquivel-Chávez, Luis Alejandro Sánchez-Hurtado

421 Lumbalgia crónica y factores de riesgo asociados en derechohabientes del IMSS: Estudio de casos y controles

Chronic low back pain and associated risk factors, in patients with social security medical attention: A case-control study
Jaime Jesús Durán-Nah
Carlos René Benítez-Rodríguez
Emilio de Jesús Miam-Viana

429 Prevalencia de depresión entre pacientes con enfermedad terminal en hemodiálisis de mantenimiento

Depression prevalence among end stage renal disease patients in maintenance hemodialysis
Efrén Murillo-Zamora,
Aída Anahí Macías-de la Torre,
Martha Alicia Higareda-Almaraz

434 Endocarditis infecciosa. Experiencia de 5 años en un tercer nivel de referencia en Yucatán México

Infective endocarditis. 5-years experience in a third-level reference center in Yucatan, Mexico
Angel Emmanuel Vega-Sánchez, Miguel Santaularia-Tomas, Diana Isabel Pérez-Román, Arturo Cortés-Telles

439 Dieta estándar y polimérica frente a estándar en el estado nutricional del paciente geriátrico con fragilidad

Diet and polymer standard vs. standard in the nutritional status of elderly patients with fragility
Gissel Karelly Luna-Ramos, Miguel Ángel Pedraza-Zárate, Nubia Franco-Álvarez, Felipe González-Velázquez

446 Caracterización y correlación clínica de la linfopenia en la enfermedad renal en estadio terminal

End stage renal disease lymphopenia; characterization and clinical correlation
José Luis Lepe-Zúñiga, Pedro Morales-Molina, Gabriela Alejandra García-Nandayapa

454 Verapamilo en conjunto con prendas de compresión en el tratamiento de cicatriz patológica causada por quemadura

Verapamil in conjunction with pressure therapy in the treatment of pathologic scar due burn injury
José Luis Lepe-Zúñiga, Pedro Morales-Molina, Gabriela Alejandra García-Nandayapa

458 Tratamiento de eritrasma interdigital de pies con aceite de oliva ozonificado

Treatment of interdigital foot Erythrasma with ozonated olive oil
Lourdes Ramírez-Hobak, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas-Guzmán, Alicia Gorzelewski, Ramón Fernández-Martínez

462 Resistencia a los antimicrobianos de agentes causales de las principales infecciones nosocomiales

Antibiotic resistance by nosocomial infections' causal agents
Héctor Daniel Salazar-Holguín, María Elena Cisneros-Robledo

472 Índice de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con diabetes

Lower extremity amputation rates in diabetic patients
Nelly Cisneros-González, Iván de Jesús Ascencio-Montiel, Vita Norma Libreros-Bango, Héctor Rodríguez-Vázquez, Ángel Campos-Hernández, Javier Dávila-Torres, Jesús Kumate-Rodríguez, Víctor Hugo Borja-Aburto

480 Retroalimentación biológica para pacientes con esguince cervical agudo

Biofeedback treatment for Acute Whiplash Patients
C. Lizette Gálvez-Hernández, Ma. Dolores Rodríguez-Ortiz, Yolanda del Río-Portilla

504 Aislamientos genéticos y costumbres endogámicas en tres municipios rurales de Honduras

Genetic isolates and inbreeding customs in three rural municipalities from Honduras
Edwin Francisco Herrera-Paz

Artículos de revisión

514 La obesidad en la edad pediátrica y su relación con enfermedad renal crónica

Obesity in children and its relationship with chronic kidney disease
Jessie Nallely Zurita-Cruz, Miguel Ángel Villasis-Keever

521 Receptor de estrógenos alfa en obesidad y diabetes

Estrogen receptor alpha in obesity and diabetes
José Ángel Cahua-Pablo, Eugenia Flores-Alfaro, Miguel Cruz

Aportaciones originales

490 **Evolución de la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en población derechohabiente del IMSS**
Evolution of the Type 2 Diabetes Mellitus epidemic in insured population at the IMSS
María Eugenia Velasco-Contreras

Casos clínicos

531 **Meningitis bacteriana, manifestación de una paciente con mieloma múltiple: reporte de un caso**
Bacterial meningitis as first manifestation of a patient with multiple myeloma. A case report
Sergio Gálvez-Acosta,
Cesar Enrique Garnica-Camacho

536 **Síndrome de Bouveret: una rara variante de íleo biliar**
Bouveret's syndrome: A rare presentation of gallstone ileus
Luis Franco Avilés, Hector Tonalli Arce-Guridi,
Ulises Mercado

Artículos de opinión

540 **Zika, ¿virus neurotrópico?**
Zika, a neurotropic virus?
Luis del Carpio-Orantes

544 **Instrucciones para autores**
Instructions for authors

¿Dónde trabajan los internistas?

Where internists work?

For health institutions, knowing the fate of human resources within their classrooms is an extremely complicated task. Within the Instituto Mexicano del Seguro Social, where most specialists are trained in our country, with a clear orientation towards the pursuit of excellence and satisfaction of their needs human resources for health in Mexico is provided, hence the need to identify the professional profile and career destination of its graduates, which will be useful in the training of human resources for health.

Keywords: Health education, Teaching, Mexico

Para las instituciones de salud, conocer el destino de los recursos humanos que se forman dentro de sus aulas es una tarea complicada. Al interior del IMSS se imparte la mayoría de los cursos de formación de especialistas en México, con una orientación clara hacia la búsqueda de la excelencia y la satisfacción de sus necesidades de recursos humanos para la salud, de ahí la necesidad de identificar el perfil profesional y el destino de sus egresados, lo que resultará de utilidad en la formación de recursos humanos para la salud.

Palabras clave: Educación en salud, Enseñanza, México

Manuel Ramiro H,^a Salvador Casares-Queralt,^b
Ángel Arévalo Vargas,^c Irina Elizabeth Juárez,^d
Octavio Noel Pons Álvarez,^e Alejandro Castañeda del Toro^f

^aRevista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

^bCoordinación de Educación en Salud

^cÁrea de Gestión y Control de Proyectos de Educación en Salud, Coordinación de Educación en Salud

^dDivisión de Programas Educativos, Coordinación de Educación en Salud

^eÁrea de Estudios de Posgrado, División de Programas Educativos, Coordinación de Educación en Salud

^fÁrea de Vinculación, Coordinación de Educación en Salud

Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Manuel Ramiro H
Correo electrónico: manuel.ramiroh@gmail.com
Teléfono: 5623 2421

Recibido: 28/03/2016

Aceptado: 28/03/2016

Recientemente apareció publicado un editorial firmado por el Presidente del Colegio de Medicina Interna de México y el Presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna,¹ en el que hacen varias consideraciones muy importantes sobre el papel que los médicos internistas han tenido en el desarrollo de la Medicina mexicana en los últimos años, y en donde hacen una invitación a participar en las actividades del Colegio, así como a continuar con la certificación y recertificación, resaltando la importancia que ambas tienen para que los internistas continúen brindando atención médica de calidad y de excelencia, sea cual fuere el sitio en el que desarrollen su labor.

El Colegio de Medicina Interna de México, que nació como Asociación de Medicina Interna de México, ha sido un pilar fundamental para el desarrollo de la Medicina Interna en nuestro país, así como para la búsqueda de su identidad y su solidez académica, de ahí su gran utilidad para el Sistema de Salud en México. En los últimos 40 años la Medicina Interna ha sido fundamental en la atención del adulto, especialmente en el segundo nivel de atención, cuando menos en el IMSS y en el ISSSTE, aunque muy probablemente también en los servicios que otorga la Secretaría de Salud, además de que en el ámbito privado ha ido ganando espacios. También tiene un firme papel en el tercer nivel de atención como auxiliar en el manejo de pacientes complicados o difíciles, y en algunas ocasiones también está presente en el primer nivel de atención.

El Consejo Mexicano de Medicina Interna ha desarrollado un papel impecable en la certificación de los internistas, pero también ha tenido un papel fundamental para establecer las capacidades y los límites en el ejercicio de su trabajo. En su escrito, López-Espinosa y Aldrete-Velasco hacen un comentario que nos sorprendió: “Hasta hace 20 años, 7 de cada 10 internistas que terminaban la especialidad decidían permanecer como internistas generales. Sin embargo, algo pasó. Al parecer, a las nuevas generaciones les

Cuadro I Residentes que ingresaron y egresaron del curso para especialización en Medicina Interna y los que obtuvieron trabajo. Instituto Mexicano de Seguro Social 2102-2016

Año de ingreso/egreso	Ingreso	Egreso	Porcentaje de terminación (%)	Contratados IMSS	Porcentaje de contratación frente al egreso (%)	Porcentaje de contratación frente al ingreso (%)
2012-2016	130	92	70	77	89	59
2011/2015	145	126	86	107	85	73
2010/2014	125	77	62	66	86	53
2009/2013	105	89	84	84	94	80
2008/2012	95	61	64	51	86	54
Total	600	445	74	385	87	64

pareció más atractivo al terminar la especialidad de medicina interna realizar otra especialidad y dedicarse de lleno a ella. Actualmente, de cada 10 internistas que terminan la especialidad, solo uno permanece en la práctica de la medicina interna general.” Para las instituciones de salud, así como para las instituciones educativas, conocer el destino de los recursos humanos formados es una tarea muy complicada, y más aún conocer la satisfacción obtenida por las actividades laborales de sus egresados.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se desarrolla la mayor parte de los cursos de formación de especialistas en México con una orientación clara hacia la búsqueda de la excelencia y la satisfacción de sus necesidades de recursos humanos para la salud.²⁻⁴

Decidimos hacer una exploración preliminar de lo que estaba sucediendo en el IMSS, buscando, cuando menos a corto y mediano plazo, dónde se instalaban a laborar los internistas a su egreso. Analizamos los egresados de los últimos cinco años, comparando las cifras de ingreso con las de egreso, únicamente refiriéndonos a los que llegaron a realizar la especialidad completa, sin tomar en cuenta a los que desde su ingreso estaban destinados a hacer parte de los estudios de la especialidad de Medicina Interna para luego seguir con alguna de las subespecialidades, y comparamos las cifras de ingreso frente a las de egreso obteniendo un porcentaje. Como en el IMSS la demanda de especialistas es continua y creciente, cada año cerca del final de curso de una generación de especialistas se organiza entre las autoridades del Instituto y su sindicato un evento

en donde se otorgan plazas a los egresados, es un acontecimiento institucional, social y laboral, pero para cada uno de los egresados constituye un momento trascendental al buscar y, muy probablemente, obtener un destino laboral, el primero en su naciente carrera como médicos especialistas. Comparamos el número de los que obtuvieron un destino laboral frente al número de egresados y al número que ingresó (cuadro I).⁵

Como observamos, los resultados son diferentes a lo expresado en el editorial al que nos referimos, toda vez que el 87 % de los egresados se quedan a trabajar como internistas en el propio Instituto, es cierto que no todos obtienen un contrato definitivo, pero los contratos de interinato muy frecuentemente se constituyen en plazas definitivas en corto y mediano plazo.

Llama la atención la diferencia entre los que ingresan y los que egresan, que porcentualmente ha variado durante estos cinco años de 38 a 14 % (y que como promedio es de 26), si bien puede deberse a deserciones académicas o motivadas por diferentes fenómenos sociales, es probable que también influya el hecho de que la Medicina Interna, a pesar de los esfuerzos, no tiene una identidad firme y clara, y un buen número de los que dejan la especialidad lo hacen por este motivo, desilusionados.

Desde luego, existe una demanda por los servicios de los internistas en todo el Sistema de Salud,³ lo que probablemente se deba al desarrollo del propio sistema y la necesidad de recambio generacional. Ariza y Lifshitz,⁶ han hecho un magnífico análisis del desarrollo de la Medicina Interna y sus necesidades de constante cambio y adaptación a los sistemas.

Es probable que resulte conveniente conocer el destino y satisfacción laboral, a mediano y largo plazo, de los recursos formados en las diferentes instituciones de salud con el aval de diferentes escuelas y facultades de medicina, para ello habría que establecer entre todos un plan para conocer estos datos en un programa quizá coordinado por la autoridad normativa. Seguramente resultará de utilidad en la formación de recursos humanos para la salud.

Referencias

- López-Espinosa R, Aldrete-Velasco J. Porque queremos que regreses a casa. *Med Int Mex*;2016;32(1): 159-160.
- Arévalo-Vargas A, Ramiro M, Dávila-Torres J. Suficiencia, oportunidad y calidad, los desafíos al planificar la formación de médicos especialistas. En: Echevarría-Zuno S, Lifshitz A, Casares-Queralt S, Arévalo-Vargas A (ed). *La Educación en Salud en el IMSS México*. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2012: 29-44.
- Echevarría-Zuno S, Lifshitz A, Casares-Queralt S, Arévalo-Vargas A. La formación de médicos especialistas un reto a corto plazo. La solución una política pública. En: Echevarría-Zuno S, Lifshitz A, Casares-Queralt S, Arévalo-Vargas A. (ed). *La Educación en Salud en el IMSS México*. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2012: 47-61.
- Casares-Queralt S, Arévalo-Vargas A. Educación en Salud. Compromiso con la excelencia. En: Fajardo-Dolci G, Casares-Queralt S. (ed) *Educación en salud*. México Academia Mexicana de Cirugía. 2013:9-18.
- Archivos de la División de Programas Educativos Coordinación de Educación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Ariza-Andraca RC, Lifshitz A. Medicina Interna. En: Fajardo-Dolci G, Graue-Wiechers E, Kershenobich D, Vilar-Puig P. (ed) *Desarrollo de las Especialidades Médicas en México*. México. Editorial Alfil. 2012: 273-276

Valor umbral del índice f/Vt para predecir retiro exitoso de la ventilación mecánica en fumadores activos

Rommel Jesús Rivas-Salazar,^a José Ángel Baltazar-Torres,^a Perla Cristina Arvizu-Tachiquín,^a Israel Moreno-López,^a Sergio Zamora-Varela,^a Abraham Antonio Cano-Oviedo,^a Alejandro Esquivel-Chávez,^a Luis Alejandro Sánchez-Hurtado^a

Threshold value of f/Vt index for predicting successful weaning from mechanical ventilation in active smokers

Background: Mechanical ventilation (MV) is used in 60-70 % of patients admitted to the intensive care unit (ICU). An f/Vt threshold value of 105 is a predictor of successful weaning from mechanical ventilation (WMV) in patients with asthma, cardiac surgery, pneumonia, sepsis, neurocritical, etc. However, there are no reports about the usefulness of the f/Vt value to predict successful WMV in patients with active smoking (AS). The purpose of this paper is to identify a threshold value for f/Vt to predict successful WMV in patients with AS.

Methods: Prospectively, 85 patients with AS and MV >24 hours admitted to de ICU were included. Demographic and clinical data were registered. The f/Vt value was measured with a Wright's spirometer, and the sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated to predict a successful WMV. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The average of f/Vt was 68.69. Successful WMV was of 75.3 %. An f/Vt threshold value of 79.5 had sensibility of 76 %, specificity of 61 %, PPV of 85 %, and NPV of 46 % to predict successful WMV in this group of patients.

Conclusions: An f/Vt threshold value of 79.5 is useful to predict successful WMV in patients with AS.

Keywords

Respiration, artificial
Respiratory insufficiency
Smoking
Ventilators, mechanical

Palabras clave

Respiración artificial
Insuficiencia respiratoria
Hábito de fumar
Ventiladores mecánicos

La ventilación mecánica (VM) es un sistema de apoyo a la función respiratoria utilizado en una proporción significativa (60-70 %) de pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI).¹ Son indudables los beneficios que la VM ofrece en el manejo de los pacientes con insuficiencia respiratoria, pero también es cierto que tiene múltiples efectos deletéreos.² Además, se estima que los pacientes con VM prolongada consumen hasta el 37 % de los recursos de la UCI, lo que incrementa los costos de la atención.³ Retirar prematuramente o prolongar innecesariamente la VM tienen consecuencias deletéreas para el enfermo: molestias innecesarias, aumenta la incidencia de neumonía asociada al ventilador, lesión de las vías respiratorias, toxicidad por oxígeno, hemorragias gastrointestinales, trombosis venosa profunda, incrementa la estancia en la UCI, mortalidad y los costos de la atención.⁴⁻⁶ Por otro lado, el retiro prematuro de la VM y la reintubación traqueal subsecuente incrementan el riesgo de infección pulmonar, traqueostomía, aumentan el tiempo de VM, estancia en la UCI y la mortalidad. El retiro de la ventilación mecánica (RVM) se basa principalmente en el valor del índice f/Vt, el cual no ha sido evaluado en pacientes con tabaquismo activo sin pruebas de función respiratoria previa. En México, la prevalencia de tabaquismo activo en adultos de 18 a 65 años es de 30.2 % y es más frecuente en hombres (45.3 %) que en mujeres (18.4 %).⁷ El tabaquismo activo definido como el consumo de tabaco de forma habitual, es una adicción y es el más importante determinante del deterioro en la función ventilatoria pulmonar (disminución acelerada de la función pulmonar, volumen residual, volumen espiratorio forzado en el primer segundo, de la capacidad vital y de la capacidad residual funcional).⁸ El volumen espiratorio forzado en el primer segundo disminuye anualmente -8.4 ml por cada paquete fumado al día.⁹ Además, produce alteraciones en el intercambio de gases que se manifiestan por hipoxemia arterial e hipercapnia.¹⁰ El tabaquismo activo puede considerarse un predictor de fracaso en el RVM debido a las modificaciones en la fisiología del sistema respiratorio del paciente^{8,9,11-13} y es un factor de riesgo independiente para dificultad y fracaso en el RVM.¹⁴

El índice f/Vt, también denominado índice de respiraciones rápidas y superficiales, fue propuesto por Yang y Tobin,¹⁶ es un parámetro que evalúa la función ven-

^aUnidad de Cuidados Intensivos, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Rommel Jesús Rivas-Salazar
Teléfono: 5724 5900, extensión 23137
Correo electrónico: rommeljesus@hotmail.com

Introducción: la ventilación mecánica (VM) se utiliza en el 60-70 % de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Un valor umbral del índice f/Vt de 105 es un predictor de éxito en el retiro de la ventilación mecánica (RVM) en pacientes con asma, cirugía cardíaca, neumonía, sepsis, neurocríticos, etc. Sin embargo, no existen reportes de la utilidad del índice f/Vt para predecir RVM exitoso en pacientes con tabaquismo activo (TA). El objetivo de este trabajo es identificar un valor umbral del índice f/Vt para predecir RVM exitoso en pacientes con TA.

Métodos: se incluyeron prospectivamente 85 pacientes con TA y VM >24 horas, ingresados a la UCI. Se

registraron variables demográficas y clínicas. Se midió el índice f/Vt con un espirómetro de Wright y se calculó su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para predecir RVM exitoso. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

Resultados: el promedio del índice f/Vt fue de 68.69. El RVM exitoso fue del 75.3 %. Un valor umbral del índice f/Vt de 79.5 tuvo sensibilidad de 76 %, especificidad de 61 %, VPP de 85 % y VPN de 46 % para predecir RVM exitoso en este grupo de enfermos.

Conclusiones: el valor umbral del índice f/Vt de 79.5 es útil para predecir éxito en el RVM en pacientes con TA.

Resumen

tilatoria del paciente. Consiste en dividir la frecuencia respiratoria entre el volumen corriente en litros.^{15,16} En condiciones normales, el patrón ventilatorio se caracteriza por tener frecuencia respiratoria baja y volumen corriente alto, lo que se traduce en un valor de f/Vt bajo. Si la función ventilatoria del paciente se deteriora, el patrón ventilatorio cambia y se caracteriza ahora por respiraciones rápidas y superficiales, es decir, frecuencia respiratoria alta y volumen corriente bajo, lo que se traduce en aumento en el valor del índice f/Vt. Por lo tanto, entre menor sea el valor del índice f/Vt, menor es el deterioro de la función ventilatoria del paciente.¹³ Un f/Vt umbral de 105 es un predictor de éxito en el RVM en pacientes con asma, cirugía cardíaca, neumonía, sepsis, neurocríticos, etc. En pacientes con tabaquismo activo en quienes el valor umbral es de 105, el índice f/Vt puede no ser útil. No existen reportes de la utilidad del índice f/Vt para predecir RVM exitoso en pacientes con tabaquismo activo.

El objetivo de este artículo es identificar un valor umbral del índice f/Vt para predecir RVM exitoso en pacientes con tabaquismo activo.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en pacientes que ingresaron a la UCI de un hospital de tercer nivel de atención entre el 1 de agosto y el 31 de diciembre de 2014.

En el tamaño de la muestra se incluyeron 85 pacientes, incorporados por muestreo consecutivo, con los siguientes criterios de selección: hombres y mujeres, mayores de 15 años, con tabaquismo activo, índice tabáquico > 1, que tuvieran VM por más de 24 horas y que firmaran el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos con VM no invasiva, traqueostomía, enfermedades neuromusculares o extubación no programada.

Las intervenciones fueron registrar las variables demográficas y clínicas: género, edad, diagnóstico de ingreso a la UCI y motivo de intubación y ventilación mecánica, así como la gravedad de la enfermedad, la cual fue evaluada mediante la escala APACHE II.¹⁴ Las intervenciones sobre el manejo del enfermo, incluyendo la programación del ventilador mecánico y la decisión de iniciar el retiro del mismo, se dejó a criterio del médico tratante. Una vez que se decidió iniciar el RVM, se realizó una PVE con pieza en T de 30 a 120 minutos de duración (anexo 1). Al final de la prueba se midió el volumen corriente utilizando un espirómetro de Wright y se registró la frecuencia respiratoria. Con estos parámetros se calculó el índice f/Vt dividiendo la frecuencia respiratoria entre el volumen corriente. La decisión de retirar el ventilador mecánico y extubar al paciente se dejó a criterio del médico tratante. Una vez retirada la VM, se dio seguimiento al paciente durante 48 horas. Se consideró RVM exitoso si el paciente permaneció ventilando espontáneamente durante este tiempo, y falla en el RVM si el paciente se reintubó o falleció dentro de las primeras 48 horas después de haber sido liberado del ventilador.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como promedio \pm desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartil (RIC) para los no paramétricos. La normalidad de la distribución de los datos numéricos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba t de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos. Las variables categóricas se expresan como porcentajes y se utilizó la prueba Chi cuadrada para comparar estos datos. Se realizó una curva ROC para identificar el valor del índice f/Vt con la mejor

Cuadro I Características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados al estudio

	N	%
Edad (años)	60	(45.5-68.5)*
Sexo, n (%)		
Masculino	55	(64.7)
Femenino	30	(35.3)
Índice tabáquico	4	(2.0-8.5)*
APACHE II	10.42	± 3.78

* Mediana con rango intercuartil
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

sensibilidad y especificidad para predecir RVM exitoso. Una vez identificado el valor umbral, se determinó su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), para predecir el éxito en el RVM. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Este proyecto cumplió con las normas éticas internacionales y se autorizó por la Comisión Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Resultados

En total, 85 pacientes fueron ingresados al estudio. La mediana de la edad fue de 60 años (RIC 45.5-68.5) y el 64.7 % fueron hombres. El índice tabáquico tuvo una mediana de 4 (RIC 2-8.5) y el promedio de la calificación APACHE II fue de 10.42 ± 3.78 (cuadro I).

Cuadro II Causas más frecuentes de ingreso a la UCI

	N	%
Cirugía de riesgo alto	23	27.1
Choque hemorrágico	14	16.5
Neumonía	11	12.9
Infarto de miocardio	8	9.4
Choque séptico	7	8.2
Hemorragia cerebral	4	4.7
Sepsis grave	3	3.5
Síndrome de Guillain-Barré	3	3.5
Hemorragia subaracnoidea	2	2.4
Otros	10	12

UCI = Unidad de cuidados intensivos

Las causas más frecuentes de ingreso a la UCI se muestran en el cuadro II. Destacan el postoperatorio de cirugía de alto riesgo (27.1 %), el choque hemorrágico (16.5 %) y la neumonía (12.9 %).

Los motivos más frecuentes de intubación traqueal e inicio de la VM fueron el choque hemorrágico (18.8 %), el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (15.3 %) y el postoperatorio de cirugía de riesgo alto (10.6 %) (cuadro III).

El cuadro IV muestra los parámetros de RVM. La mediana de la duración de la VM fue de 4 días (RIC 2-7). Los pacientes requirieron con más frecuencia 2 (RIC 1-2) PVE antes de lograrse el RVM y este fue exitoso en el 75.3 % de los pacientes. El promedio del índice f/Vt fue de 68.69 ± 19.95 .

El índice f/Vt mostró buena capacidad discriminativa para identificar el retiro exitoso de la VM. El área bajo la curva ROC fue de 0.78 (IC 95 % 0.68-0.88), con $p < 0.05$. Utilizando esta herramienta, el valor de f/Vt identificado con la mejor sensibilidad y especificidad fue de 79.5.

Cincuenta y siete pacientes (67 %) tuvieron índice $f/Vt \leq 79.5$, mientras que en el 33 % (28/85) el índice fue > 79.5 . Los pacientes con $f/Vt \leq 79.5$ tuvieron éxito en el RVM en el 86 % de los casos (49/57), mientras que de los pacientes con $f/Vt > 79.5$, solo en el 46.4 % (13/28) se retiraron exitosamente. La diferencia fue estadísticamente significativa, con $p < 0.05$ (figura 1).

El valor umbral del índice f/Vt de 79.5 tuvo S de 76 % y E de 61 % para predecir el retiro exitoso de la VM. El VPP fue de 85 % y el VPN de 46 %. Los FP se presentaron en el 38 % de los casos y los FN en el 23 %.

Discusión

El RVM es un aspecto de la atención de los enfermos graves que los clínicos deben tener en mente desde el momento en que se inicia la VM. El tabaquismo activo puede considerarse un predictor de fracaso en el RVM debido a las alteraciones provocadas en el sistema respiratorio del paciente con VM.⁹ Identificar el momento adecuado para el RVM es muy importante, ya que tanto el retiro prematuro como el prolongar innecesariamente la VM tiene consecuencias deletéreas. La identificación del momento adecuado del RVM se basa en criterios clínicos y gasométricos⁶ y se recomienda utilizar un protocolo de RVM que incluya una PVE.^{18,19} La decisión de retirar la VM se basa en predictores de éxito del RVM, entre los más destacados se encuentra el índice f/Vt.^{16,20,21} El índice f/Vt fue propuesto por Yang y Tobin¹⁶ como un parámetro para predecir el éxito en el RVM, y actualmente es el más utilizado a nivel mundial. Este índice consiste en medir, durante la PVE, el volumen

corriente espontáneo generado por el paciente y su frecuencia respiratoria. El índice resulta de dividir la frecuencia respiratoria entre el volumen corriente.^{15,16} Estos autores propusieron un nivel umbral de 105 para decidir si un paciente se retira o no de la VM. Si el valor del índice f/Vt es menor de 105, recomiendan retirar la VM, pero si es mayor a este valor, proponen continuar la VM y realizar una nueva PVE 24 horas después.¹⁶ Este valor umbral del índice f/Vt ha demostrado ser útil para predecir el éxito en el RVM en una gran variedad de pacientes,²² y es el recomendado por The Task Force for Weaning²³ para utilizarse en la población en general.

El valor umbral del índice de f/Vt en nuestra población con tabaquismo activo, fue muy inferior a lo descrito en el estudio original por Yang y Tobin¹⁶ y en las recomendaciones propuestas en la mayoría de los protocolos de RVM.^{20,21,23,25}

Sin embargo, no ha sido evaluado en enfermos con tabaquismo activo con índice tabáquico > 1 . Nosotros consideramos que en este tipo de enfermos el umbral de 105 es muy alto, debido a que las alteraciones en la mecánica ventilatoria condicionadas por el tabaco, que se caracterizan por respiraciones rápidas y superficiales, condicionan un índice f/Vt más alto.^{8,9,11,13}

El hallazgo principal de este estudio es que identificamos, mediante el análisis de la curva ROC, un valor umbral de f/Vt de 79.5 para los pacientes con tabaquismo activo. Este valor es similar al reportado en revisiones de más 29 estudios, en donde se encontró que un valor del índice f/Vt entre 77.4 y 89.1 podría predecir el éxito en el RVM con mayor confiabilidad, tanto en pacientes con enfermedades pulmonares, como en enfermos sin patología pulmonar.²³

Utilizando este valor umbral, el 86 % de nuestros pacientes fueron retirados con éxito de la VM, lo cual es superior a lo reportado previamente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²⁶ Estos autores encontraron una tasa de fracaso de 61 % utilizando un valor de f/Vt de < 105 para decidir el RVM, mientras que nosotros tuvimos una tasa de fracaso de 14 % utilizando un valor umbral de ≤ 79.5 . Aun en nuestros pacientes con índice $f/Vt > 79.5$ que fueron retirados de la VM, la tasa de fracaso fue de 46.4 %, la cual también es inferior a la reportada por Zhonghua y colaboradores.²⁶

En nuestros pacientes ingresados a la UCI con VM, el índice f/Vt mostró buena capacidad discriminativa para predecir éxito en el RVM, con área bajo la curva ROC de 0.78. Este valor es inferior al encontrado por Yang y colaboradores,¹⁶ quienes reportan un área bajo la curva de 0.89; sin embargo, debe considerarse que su población no es específicamente de pacientes con tabaquismo activo. Al compararse con enfermos con patología pulmonar, el área bajo la curva ROC encon-

Cuadro III Motivos más frecuentes de intubación traqueal y ventilación mecánica (VM)

	N	%
Choque hemorrágico	16	18.8
SIRA	13	15.3
Cirugía de riesgo alto	9	10.6
Edema cerebral	7	8.2
Choque cardiogénico	5	5.9
Choque séptico	5	5.9
Edema pulmonar agudo	5	5.9
Insuficiencia respiratoria aguda	5	5.9
Neumonía	5	5.9
Sepsis grave	4	4.7
Hemorragia subaracnoidea	2	2.4
Síndrome de isquemia reperfusión	2	2.4
Otros	7	8

SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

trada tiene mejor desempeño, ya que el área bajo la curva ROC reportada por Boutou y colaboradores, en este grupo de pacientes fue de 0.39.²⁷ El área bajo la curva ROC del índice de f/Vt muestra un mejor comportamiento discriminativo en esta población de enfermos con ventilación mecánica y patología pulmonar para la predicción del éxito en el RVM.

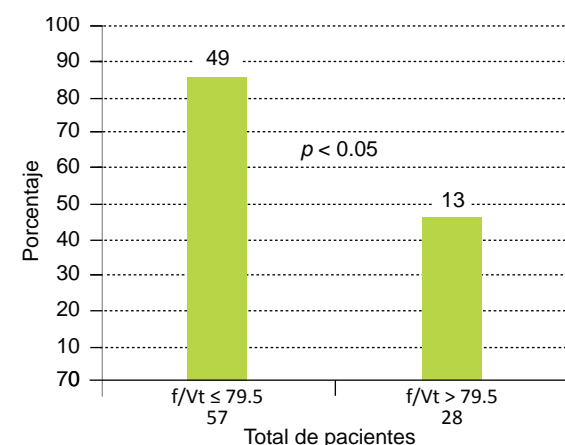
El desempeño del valor umbral de 79.5 para predecir éxito en el RVM mostró S de 76 %, E de 61 %, VPP de 85 % y VPN de 46 %. Comparado con lo reportado por Yang y Tobin,¹⁶ nuestros valores son menores que los encontrados por ellos en pacientes con < 8 días de VM (S de 100 %, E de 64 %, VPP de 78 % y VPN de 95 %), y también que los encontrados en pacientes con > 8 días de VM (S de 88 %, E de 67 %, VPP de 64 % y VPN de 89 %). Sin embargo, estos autores no reportan si en su población estudiada incluyeron pacientes con tabaquismo activo, lo que podría explicar la diferencia

Cuadro IV Variables de retiro de la VM

Días de VM	4 (2-7)*
Número de PVM	2 (1-2)*
Índice f/Vt	68.69 ± 19.95
Retiro de la VM	n (%)
Éxito	64 (75.3)
Fracaso	21 (24.7)

VM = ventilación mecánica; PVM = prueba de ventilación espontánea; f/Vt = frecuencia respiratoria entre volumen corriente; *Mediana con rango intercuartil

Figura 1 Comparación del porcentaje de éxito en el RVM de acuerdo al valor umbral del índice f/Vt



RVM = retiro de la ventilación mecánica; f/Vt = frecuencia respiratoria entre volumen corriente

en los resultados. Por lo contrario, cuando se compara con pacientes con alteración subyacente en la función pulmonar, nuestros valores obtenidos son mayores a lo reportado por Boutou y colaboradores (S de 38 %, E de 63 %, VPP de 66 % y VPN de 35 %).²⁷

A la fecha, no existen estudios similares al nuestro en los cuales se proponga específicamente la utilización de un valor umbral del índice f/Vt para predecir el éxito en el RVM en pacientes con tabaquismo activo, por lo que podemos proponer el utilizar 79.5 como este valor umbral.

Sin embargo, nuestro estudio tiene algunas debilidades que deberán tomarse en cuenta. En primer lugar, fue realizado en un solo centro hospitalario, lo que puede limitar la extrapolación de los resultados. En segundo, el tamaño de la muestra es pequeño, lo que puede limitar la identificación correcta de este valor umbral. Aun así, el 86 % de nuestros enfermos con índice f/Vt ≤ 79.5 fueron retirados con éxito de la VM, cifra superior a la reportada previamente en otros grupos de pacientes.

Conclusiones

El índice f/Vt tiene buena capacidad discriminativa para predecir éxito en el RVM en pacientes con tabaquismo activo (área bajo la curva ROC de 0.78 [IC 95 % 0.68-0.88], $p < 0.05$).

El valor umbral del índice f/Vt con la mejor S y E para predecir éxito en el RVM en pacientes con tabaquismo activo es de 79.5.

El valor umbral del índice f/Vt de 79.5 tiene adecuadas S, E, VPP y VPN para predecir éxito en el RVM en pacientes con tabaquismo activo.

Proponemos utilizar un valor umbral de 79.5 en el índice f/Vt como predictor de éxito en el RVM en pacientes con tabaquismo activo.

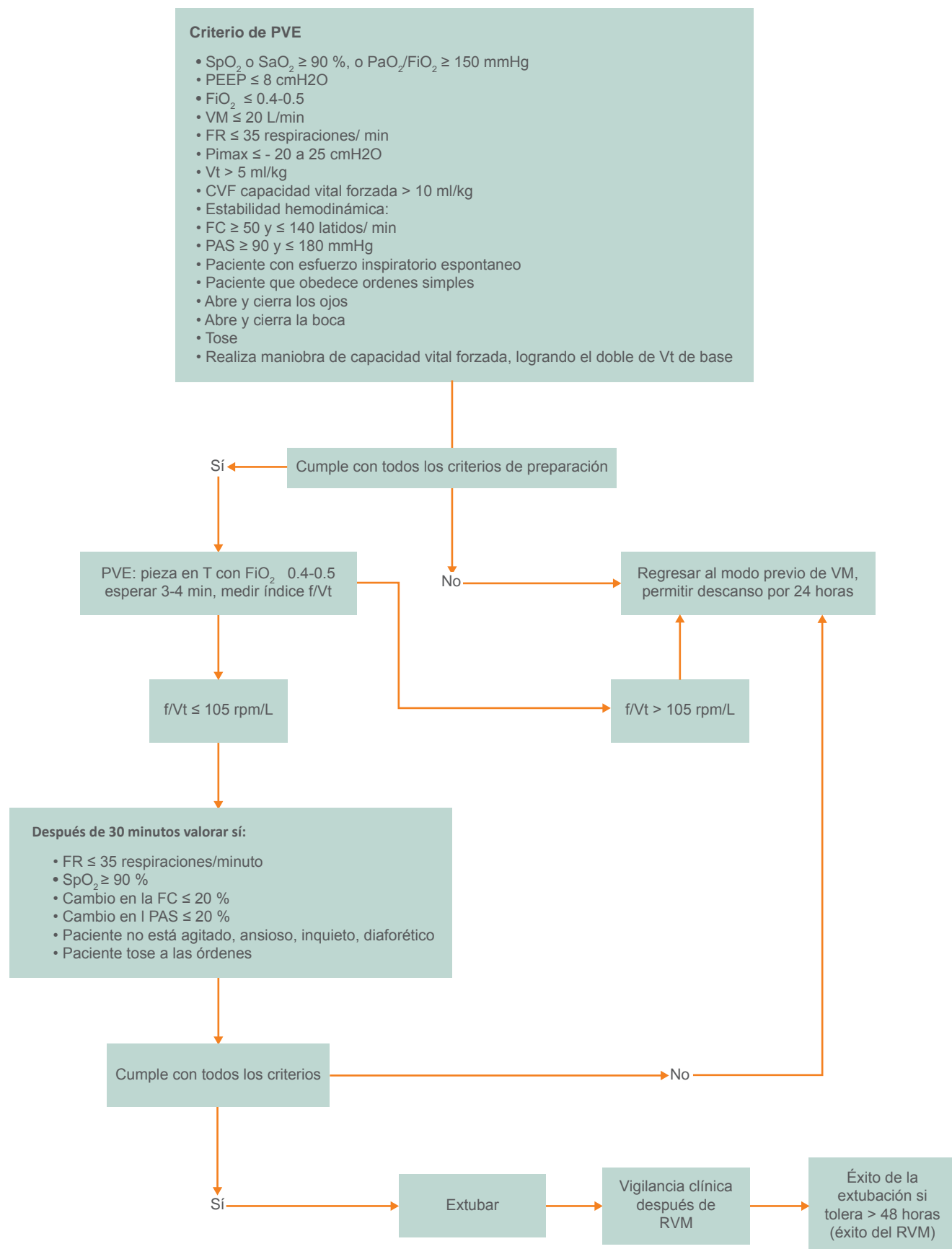
Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:894-900.
- Chao DC, Scheinhorn DJ. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 1998;14:799-817.
- Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB. Liberation from mechanical ventilation. A decade of progress. *Chest* 1998;114:886-901.
- Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994;106: 1188-93.
- Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB. Liberation from mechanical ventilation. A decade of progress. *Chest* 1998;114:886-901.
- Slutsky A. Mechanical ventilation. American college of chest physicians consensus conference on mechanical ventilation. *Chest* 1993;104:1833-59.
- Epidemiología del tabaquismo en México. *Sal Pub Mex* 2006;48:91-8.
- Cumming G. Smoking and the lung. Changes in lung function after smoking cessation interrelationship between smoking, lung function and bodyweight. Disponible en <http://www.quitsa.org.au>.
- Jaakkola M, Ernst P, Jaakkola J, N'gan'ga L, Becklake M. Effect of cigarette smoking on evolution of ventilatory lung function in young adults: an eight year longitudinal study. *Thorax* 1991;46:907-13.
- McConville J, Kress J. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med* 2012;367:2233-9.
- Kamholz S. Pulmonary and cardiovascular consequences of smoking. *Med Clin N Am* 2004;88: 1415-30.
- Celli B, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg A, Buist A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Balbi B, Cottin V, Singh S, et al. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. *Eur Respir J* 2010;35:231-3.
- Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.

- Siegel M. Technique and the rapid shallow breathing index. *Resp Care* 2009;54:1449-50.
- Yang K, Tobin M. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324:1445-50.
- Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernández R, Solsona J, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:459-65.
- Esteban A, Alia I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512-8.
- Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alía I, Solsona J, Vallverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
- Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
- Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med* 2006;32:2002-12.
- Boles J, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033-56.
- Eskandar N, Apostolakis M. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007;23:263-74.
- Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med* 2006;32:2002-12.
- Zhonghua. Clinical study of weaning predictors in COPD patients with prolonged mechanical ventilation. *Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000;23:217-20.
- Boutou A, Abatzidou F, Tryfon S, Nakou C, Pitsiou G, Argyropoulou P, et al. Diagnostic accuracy of the rapid shallow breathing index to predict a successful spontaneous breathing trial outcome in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart and lung* 2011;40:105-10.

Anexo 1 Protocolo de retiro de ventilación mecánica y prueba de ventilación espontánea



Lumbalgia crónica y factores de riesgo asociados en derechohabientes del IMSS: Estudio de casos y controles

Jaime Jesús Durán-Nah^a
 Carlos René Benítez-Rodríguez^b
 Emilio de Jesús Miam-Viana^b

Chronic low back pain and associated risk factors, in patients with social security medical attention: A case-control study

Background: Chronic low back pain (CLBP) is frequently seen in the orthopedic outpatient consultation. The aim of this paper is to identify risk factors associated with CLBP in patients cared for during the year 2012, at a General Hospital belonging to Instituto Mexicano del Seguro Social, in Yucatán, Mexico.

Methods: Data of 95 patients with CLBP (cases) was compared with data of 190 patients without CLBP (controls) using a binary logistic model (BLM), from which odd ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were obtained.

Results: School level, body mass index (BMI) as a continuous variable, story of heavy weight lifting, some types of comorbidities and dyslipidemia, were identified as statistically significant in the bivariate analysis ($p \leq 0.05$ each). In a second step, secondary school level (OR 0.25, 95 % CI: 0.08-0.81), dyslipidemia (OR 0.26, 95 % CI: 0.12-0.56), heavy weights lifting (OR 0.22, 95 % CI: 0.12-0.42), and BMI (OR 1.22, 95 % CI: 1.12-1.32) were all identified by the BLM as statistically significant.

Conclusions: In this sample, secondary school level, dyslipidemia and heavy weights lifting reduced the risk of CLBP, while the BMI increased the risk.

Introducción: la lumbalgia crónica (LC) es un padecimiento frecuente en el ámbito de la Ortopedia. El objetivo de este trabajo es identificar los factores de riesgo asociados a LC en pacientes atendidos durante 2012, en un Hospital General del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Yucatán, México.

Métodos: se identificaron de la consulta externa de Ortopedia 95 casos y 190 controles, comparando entre grupos diversos datos demográficos y clínicos mediante modelo de regresión logística (ML) binario del que se obtuvieron las razones de momios (RM) y los intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %).

Resultados: fueron incluidos en el ML la escolaridad, el índice de masa corporal (IMC, como variable continua), la manipulación de objetos pesados, la presencia de comorbilidad y de dislipidemia, siendo identificados como estadísticamente significativas: el nivel secundaria de la escolaridad (RM 0.25, IC 95 %: 0.08 a 0.81), la dislipidemia (RM 0.26, IC 95 %: 0.12 a 0.56), la manipulación de objetos pesados (RM 0.22, IC 95 %: 0.12 a 0.42) y el IMC (RM 1.22, IC 95 %: 1.12 a 1.32).

Conclusiones: la escolaridad secundaria, la ausencia de dislipidemia y no manipular objetos pesados redujeron el riesgo de LC, mientras que la obesidad lo incrementó.

Keywords

Low back pain
 Back pain
 Body mass index
 Dyslipidemias

Palabras clave

Dolor de la región lumbar
 Dolor de espalda
 Índice de masa corporal
 Dislipidemias

^aHospital General Regional 12
^bHospital General 1
 Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México

Comunicación con: Jaime Jesús Durán-Nah
 Teléfono: (999) 925 8910
 Correo electrónico: jdurannah@gmail.com

Recibido: 19/03/2015

Aceptado: 04/11/2015

La lumbalgia o dolor bajo de espalda es uno de los padecimientos más frecuentes en el ámbito de la consulta de Ortopedia y su relevancia como proceso sindromático se debe también a que es la segunda causa de incapacidad laboral, y a que durante su evolución clínica puede incidir de manera negativa en la calidad de vida del paciente.^{1,2} Mooney³ la clasifica en nueve categorías basadas en la duración del cuadro clínico y en su distribución anatómica, siendo las tres últimas (desde la categoría IC hasta la IIIC) las que incluye en la definición conceptual y operativa que identifica al paciente con lumbalgia crónica (LC).

Su prevalencia se sitúa entre 18 y 45 % de la población,⁴ variabilidad que depende de factores demográficos,⁵ laborales y clínicos.^{2,6,7} Anderson,⁸ citando los datos de otros autores, refiere que su incidencia es de 68.7 por 1000 habitantes caucásicos, y de 38.7 por 1000 habitantes de raza negra estadounidenses. En la serie de Violante *et al.*,⁶ la frecuencia es de 19 % entre trabajadores de la salud, mientras que en población derechohabiente mexicana atendida en hospitales de la seguridad social varía entre 5 y 13 %, ^{2,9} aunque puede ser hasta de 41 % cuando se toma en cuenta como lumbalgia la queja de dolor bajo de espalda reportada por trabajadores.¹⁰

Diversos factores han sido asociados con LC,^{8,11-17} siendo la edad una de ellas, pues se ha observado un incremento progresivo no lineal en su frecuencia conforme el individuo envejece. Anderson⁸ refiere que su incidencia en estadounidenses es de 80.5 por 1000 adultos de 18 a 44 años, de 90.1 por 1000 adultos de 45 a 64 años y de 93.6 por 1000 adultos de más de 84 años. Por géneros su prevalencia también varía como demuestra la serie de Freburger *et al.*¹² en la que de 4.8 a 12 % son mujeres y de 2.9 a 8 % son hombres, mientras que en la de Anderson⁸ 70.3 por 1000 son mujeres y 57.4 por 1000 son hombres.

La obesidad ha sido otra variable asociada a LC como documentan Torres *et al.*¹³ en población mexicana, en la que el riesgo de padecerla es 1.5 veces mayor si hombres o mujeres son obesos, hallazgo igualmente documentado por Fransen *et al.*¹⁴ entre 854 demandantes de alguna compensación económica debido a LC, grupo en el que la obesidad incrementa el riesgo hasta 1.84 veces. También ha sido asociada con la actividad física laboral o recreativa,¹⁵⁻¹⁷ pues por la segunda, Auvinen *et al.*¹⁶ han encontrado una relación directa entre variables, hallazgo no documentada por autores mexicanos,¹³ quienes por el contrario, refieren que es el sedentarismo está asociado con el proceso sindromático crónico. Kaila-Kangas *et al.*¹⁵ señalan que son los factores laborales y los de tipo psicosocial los que se presentan en concomitancia asociados a LC, mientras que autores coreanos¹⁷ identifican la escolaridad, específicamente el nivel educativo medio

o menor, como el factor que incrementa el riesgo hasta 2.4 veces, mientras que la práctica del ejercicio físico entre tres y seis veces a la semana lo reduce hasta en 67 %; asimismo, descartan como tales la edad, la obesidad, el tabaquismo o el nivel de estrés.

Por la variabilidad encontrada en los datos, resulta trascendente entonces identificar cuáles son los factores que inciden en la población derechohabiente de la seguridad social local, por lo cual en la presente investigación se propuso como objetivo principal identificar los factores de riesgo asociados con la LC en pacientes atendidos durante 2012 en el Servicio de Ortopedia de un Hospital General del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la ciudad de Mérida, Yucatán, México.

Métodos

Se utilizó un diseño de casos y controles prevalentes cuyos participantes fueron identificados de la población de pacientes atendidos por diversas causas durante 2012 en el Servicio de Ortopedia del Hospital General Regional 1, Lic. Ignacio García Téllez, del IMSS. Tanto los casos como los controles fueron incluidos de manera consecutiva, no probabilística, y solo cuando cumplieran con los criterios de selección y sus datos tomados de los correspondientes expedientes clínicos o de entrevista directa cuando acudían a la consulta de la especialidad.

Como caso fue aceptado el paciente cuyo diagnóstico de LC fue hecho por un médico ortopedista del Hospital sede de la investigación independientemente de los criterios utilizados para diagnosticarla, aunque los investigadores procuraron sustentarlo también con la identificación en el paciente de los criterios referidos por Freburger *et al.*¹² —que la definen como la presencia de dolor lumbar que ha limitado las actividades físicas cotidianas durante los tres meses previos a la entrevista o cuando el paciente ha tenido más de 24 episodios de dolor que limitaban su actividad física cuando menos por un día (o más), durante el año previo a la entrevista— que resultan más prácticos de aplicar que los referidos por Mooney.³ Como control fue aceptado aquel que acudía de manera subsecuente o por primera vez a la consulta de Ortopedia por causa diversa diferente de lumbalgia, y para descartarla se le indagaba si la padecía o si estaba acudiendo a la consulta de primera vez por dolor de espalda.

Las variables analizadas fueron edad, género, escolaridad, comorbilidad, índice de masa corporal (IMC), consumo de tabaco, antecedentes de dislipidemia, antecedentes de manejo de objetos pesados, presión laboral, insatisfacción laboral e historia de práctica de algún deporte.

Por la escolaridad se tomó como variable de referencia (no relacionada con LC) el nivel medio-superior o mayor con base en la observación de Kwon *et al.*¹⁷ quienes señalan que individuos con nivel escolar alto, tienen poca probabilidad de tener LC debido al tipo de actividad que desempeñan; se analizó como dato categórico ordinal. La comorbilidad se definió como todo proceso patológico de al menos seis meses de evolución referido por el o la paciente en su historia clínica y se tomó en cuenta: diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertensión arterial (HAS), enfermedad pulmonar crónica, enfermedades inmunológicas, cirrosis, etc. y se analizó como dato categórico nominal (presente frente a ausente), independiente de que el paciente tuviera una o más de una.

El IMC —definido como el cociente del peso en Kg entre la talla en m²— se consideró normal cuando era de 19 a 24.9 Kg/m², como sobrepeso cuando era de 25 a 29.9 y como obesidad cuando era ≥ 30 , variable que también se analizó como cuantitativa continua. El consumo de tabaco se definió como su uso previo o actual, independientemente de la cantidad y duración del consumo, tal y como Shiri *et al.*¹⁸ analizan la variable, y se categorizó como dato categórico nominal: “fuma” o “no fuma”. Dislipidemia se definió como el antecedente de haber tenido o de tener el colesterol sérico total o sus subtipos, los triglicéridos séricos o todos los anteriores en conjunto, por arriba o por debajo (las lipoproteínas de alta densidad) de los valores normales de referencia. Y dada su relevancia, para la presente investigación se decidió no incluirla como parte de los procesos comórbidos, analizándola entonces como variable categórica independiente (presente frente a ausente).

El antecedente de manejo de objetos pesados se definió como haber estado expuesto a la manipulación laboral o en circunstancias no laborales de materiales pesados que condicionaran en el paciente esfuerzo físico para moverlos, levantarlos o desplazarlos, independientemente de la frecuencia con la que lo hubiera hecho. Se analizó como dato categórico nominal (sí frente a no). La presión o estrés laboral se definió como la sensación subjetiva de esfuerzo o tensión emocional autopercibida por el paciente antes o durante la realización de las encomiendas u obligaciones impuestas por el trabajo, persona o grupo de personas, y que aquel manifestara taquicardia, palpitaciones o sensación de ansiedad. Para su identificación no se utilizó instrumento alguno, sino pregunta expresa y directa (¿Tiene o siente estrés por la realización de sus obligaciones laborales?) previa explicación del significado del concepto. Se analizó como dato categórico nominal (sí frente a no).

La insatisfacción laboral se definió como la existencia en el paciente de sentimientos adversos des-

agradables desencadenados por el ambiente laboral y se investigó de la misma forma que la presión o el estrés laboral, a pregunta expresa, previa explicación del concepto. Se analizó como dato categórico (sí frente a no). La historia sobre la práctica de algún deporte fue definida como la realización pasada o actual de alguna actividad física programada, en la que el paciente pudiera haber tenido contacto corporal violento o debiera alzar peso, como ocurre en el fisicoculturismo. Se analizó como dato categórico nominal (sí frente a no). En cuanto a los pacientes que fungieron como casos, la duración de la lumbalgia se definió como el tiempo en meses desde que se inició el proceso sindromático hasta la fecha actual o de la última consulta.

Fueron incluidos como casos pacientes de uno u otro género ≥ 30 años de edad, con o sin patología crónica; que tuvieran diagnóstico establecido, previo o actual, de LC. Fueron excluidos aquellos que refirieron haber padecido algún episodio de dolor lumbosacro de evolución autolimitada y aquellos cuya LC estuviera asociada a neoplasia; se determinó eliminar a pacientes cuyos datos no pudieran documentarse en su totalidad. Los criterios de inclusión para los controles fueron los mismos que los utilizados en los casos con la excepción de que no tuvieran diagnóstico ni sospecha, pasada o actual, de LC.

Tamaño de la muestra análisis de la información

Para dar validez interna al estudio, se calculó el tamaño de una muestra que tomó en consideración el nivel de confianza de 95 %, beta de 20 % (poder de la prueba de 80 %) y prevalencia mínima de LC en la muestra de 13 %, que resultó de tomar en cuenta la referida por Violante *et al.*⁶ (17 %) menos la documentada por Freburger *et al.*¹² (4 %) en sus respectivas muestras, datos con los que se determinó incluir 270 pacientes, de los cuales 90 tendrían que ser casos y 180 los controles (relación de dos controles por cada caso), cálculo hecho con el paquete estadístico Epi-Info 2010 (CDC, Atlanta, Ga).

Para el análisis de la información, en un primer paso los datos se compararon de forma univariada, utilizando pruebas paramétricas para los cuantitativos continuos (*t* de Student para una y para dos medias independientes) y una prueba no paramétrica para los cualitativos categóricos, nominales u ordinales (prueba Chi al cuadrado). Los que resultaron con valor $p < 0.10$ en este primer análisis fueron incluidos en un modelo de regresión logístico binario (MRL, método Enter) del que se obtuvieron las razones de momios (RM) y sus respectivos intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %), tomando como estadísticamente significativas aquellos cuyo valor p fue ≤ 0.05 . Para ello, se utilizó

el paquete estadístico SPSS versión 14.0 (SPSS, Chicago Ill, USA).

Resultados

Fueron incluidos 285 pacientes cuya edad promedio muestral fue de 52.2 ± 13.6 años (IC 95 % de 51 a 54.2), de los cuales 171 (60 %) eran mujeres cuya edad promedio (52.1 ± 12.8) no resultó significativamente diferente a la del grupo de 114 hombres (53.3 ± 14.7) ($p = 0.46$). La presencia de comorbilidad de algún tipo se identificó en 42.5 %, encontrando en orden de frecuencia HAS en 29.1 %, DM en 26 %, dislipidemia en 20.4 %, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis o algún trastorno inmunológico en < 2 % cada una. La duración de la lumbalgia en los casos varió de tres a 120 meses con mediana de 10 (rangos intercuartílicos 25 a 75 % de 5 a 24). Datos complementarios muestrales se presentan en el cuadro I.

Fueron identificados 95 casos que se parearon con 190 controles cuyas edades promedio (53.3 ± 13 frente a 52.3 ± 13.9) no fueron estadísticamente diferentes ($p = 0.54$), pero sí lo fueron los promedios del IMC (30.3 ± 4.2 frente a 27.4 ± 3.5 para casos y controles respectivamente; $p < 0.001$). Por género, eran hombres el 40 % de los casos y 40 % de los controles (RM 1.0, IC 95 % 0.60 a 1.65); tenía escolaridad media-superior el 29.5 % y 22.1 % (Chi cuadrada con $p = 0.06$) y al menos una patología comórbida el 50.5 % y 38.4 % (RM 1.63, IC 95 % 0.99 a 2.69), identificando DM en 24.2 % y 26.8 % (RM 0.87, IC 95 % 0.49 a

1.53), HAS en 33.7 % y 26.8 % (RM 1.38, IC95% 0.81 a 2.35) y dislipidemia en 36.8 % y 12.1 % (RM 4.23, IC 95 % 2.31 a 7.74) de los caso y controles, respectivamente.

El IMC en categoría de obesidad, se documentó en 64.2 % de los casos y en 12.6 % de los controles (Chi cuadrada con $p < 0.001$), el uso de tabaco en 28.4 % y 26 % (RM 1.08, IC 95 % 0.62 a 1.87), el antecedente de manipulación de objetos pesados en 73.7 % y 35.3 % (RM 5.14, IC 95 % 2.98 a 8.86), el antecedente de estrés laboral en 50.5 % y 42.1 % (RM 1.40, IC 95 % 0.85 a 2.30), insatisfacción laboral en 15.8 % y en 12.6 % (RM 1.29, IC 95 % 0.64 a 2.60) y la práctica de algún deporte de contacto en 14.7 % y 10 % (RM 1.55, IC 95 % 0.74 a 3.25). Los datos complementarios se muestran en el cuadro II.

Fueron incluidos en el MRL la escolaridad, el antecedente de manipulación de objetos pesados, la comorbilidad, el antecedente de dislipidemia y el IMC (como dato continuo). La prueba de bondad de ajuste del modelo (Hosmer-Lemeshow) tuvo un valor p (Chi cuadrada) de 0.68 con lo cual se descartó la colinealidad entre las variables, especialmente entre el IMC y la dislipidemia, siendo identificadas como clínicamente significativas la escolaridad en nivel secundaria (RM 0.25, IC 95 % 0.08 a 0.81), el antecedente de dislipidemia (no tenerlo, RM 0.26, IC 95 % 0.12 a 0.56), el antecedente de manipulación de objetos pesados (no tenerlo, RM 0.22, IC 95 % 0.12 a 0.42) y el IMC progresivamente incrementado (RM 1.22, IC 95 % 1.12 a 1.32), siendo excluidas del modelo otras categorías de la escolaridad y la comorbilidad de algún tipo. Los datos complementarios se muestran en el cuadro III.

Discusión

Ante la falta de datos propios sobre cuáles podrían ser los factores asociados a la LC en la población derechohabiente local atendida por el IMSS, parte de las variables analizadas fueron tomadas de reportes diversos que las identifican, asociadas o no, al citado proceso sindromático. Una de ellas, y quizá la menos analizada por no encontrarle un efecto fisiopatológico directo, ha sido la escolaridad en sus diversos niveles, aunque su rol como factor de riesgo ha sido controversial al encontrarle efecto tanto reductor,^{19,20} como de incremento del riesgo.¹⁷ En esta investigación fue el nivel escolar “secundaria” respecto de los otros niveles educativos en conjunto, específicamente los niveles superiores, la variable cuyo efecto fue “protector” debido a que redujo hasta en 75 % el riesgo de padecer LC al tener una RM < 1 con IC de 95 %, que también excluyeron el valor “1” de la no diferencia.

La interpretación al hallazgo sería que aquellos con el antecedente de haber llegado hasta este nivel escolar (categoría de la variable en que predominaron los controles) tendrían una probabilidad no mayor de 25 % de tener LC respecto de aquellos con niveles educativos superiores como se dio entre los casos. Hallazgos similares a los aquí encontrados refiere Zavala-González¹⁹ en cuyo estudio, que incluye población atendida en un hospital de la seguridad social, la variable “estudiante” es identificada como uno de varios factores que reducen el riesgo de LC hasta en 78 % (RM 0.18), mientras que Dionne *et al.*,²⁰ aunque en sentido inverso, también refieren asociación entre la variable escolaridad y la LC, pues al hacer una revisión sistematizada del tema encuentran que a menor nivel educativo, mayor probabilidad tiene el paciente de padecer lumbalgia.

De tomar como válida la asociación, la explicación fisiopatológica la sustentarían los hallazgos de autores coreanos¹⁷ al documentar en individuos con escolaridad media-baja, a los que llaman “trabajadores de cuello azul”, que su probabilidad de LC es de hasta 2.4 debido a que desempeñan labores de mayor dificultad física (potenciales inductoras de lesión lumbar), respecto de las que desempeñan aquellos con mayor escolaridad a quienes llaman “trabajadores de cuello blanco”. Aún más, encuentran que la variable tiene incluso un rol predictivo en la frecuencia de los episodios de LC y de su desenlace a futuro.

Por su relevancia, una de las variables incluidas en el estudio fue haber tenido o tener dislipidemia (contra no haberla tenido o no tenerla), ya fuera solo por incremento sérico de los triglicéridos, del colesterol total o de sus subtipos, por reducción del colesterol de alta densidad o por una combinación de anomalías de los lípidos, y si bien la asociación fue documentada, esta tuvo un efecto protector dado que no tener dislipidemia (categoría de la variable que también predominó entre los controles) redujo el riesgo hasta en 74 % de acuerdo con la RM expresada por el modelo logístico; en otras palabras, la presencia de dislipidemia de algún tipo sí sería un factor modificador del riesgo de LC, pero que en la presente serie la composición de la muestra habría modificado la tendencia de la variable a ser protectora, lo que implicaría para el paciente que fungió como control tener baja probabilidad (26 %) de padecerla.

Este hallazgo en parte tiene divergencias con los resultados de algunas investigaciones,^{19,21,22} y en parte concordancia con los resultados de otras.^{23,24} Por el primer punto, en el estudio de cohorte poblacional de Heuch *et al.*²¹ se analiza prospectivamente en dos grupos de pacientes la asociación entre lípidos séricos y LC, uno que no tiene el proceso sindromático al inicio del seguimiento pero la desarrolla durante el mismo y

Cuadro II Análisis univariado que compara datos categóricos entre 95 pacientes con lumbalgia crónica (casos) y 190 pacientes con patologías ortopédicas diferentes de la lumbalgia crónica (controles)

Datos	Casos n (%)	Controles n (%)	p*
Género			1.0
Masculino	38 (40)	76 (40)	
Femenino	57 (60)	114 (60)	
Escolaridad			.006
Analfabeta	11 (11.6)	11 (5.8)	
Primaria	22 (23.2)	67 (35.3)	
Secundaria	24 (25.3)	57 (30)	
Media-superior	28 (29.5)	42 (22.1)	
Otra	10 (10.5)	13 (6.8)	
Comorbilidad			0.051
No	47 (49.5)	117 (61.6)	
Sí	48 (50.5)	73 (38.4)	
Dislipidemia			< 0.001
No	60 (63.2)	167 (87.9)	
Sí	35 (36.8)	23 (12.1)	
Índice de masa corporal			< 0.001
Normal	8 (8.4)	67 (35.3)	
Sobrepeso	26 (27.4)	99 (52.1)	
Obesidad	61 (64.2)	24 (12.6)	
Consumo de tabaco			0.77
No	68 (71.6)	139 (73.2)	
Sí	27 (28.4)	51 (26.8)	
Manipular cargas pesadas			< 0.001
No	25 (26.3)	123 (64.7)	
Sí	70 (73.7)	67 (35.3)	
Estrés laboral			0.17
No	47 (49.59)	110 (57.9)	
Sí	48 (50.5)	80 (42.1)	
Insatisfacción laboral			0.46
No	80 (84.2)	166 (87.4)	
Sí	15 (15.8)	24 (12.6)	
Práctica de deporte			0.23
No	81 (85.3)	171 (90)	
Sí	14 (14.7)	19 (10)	

*Prueba Chi al cuadrado

Cuadro I Características demográficas y clínicas de 285 pacientes de la consulta de Ortopedia, en quienes se investigó la asociación entre diversos datos clínicos, demográficos y lumbalgia crónica

Dato	n	(%)
Escolaridad:		
Analfabeta	22	(7.7)
Primaria	89	(31.2)
Secundaria	81	(28.4)
Media-superior	70	(24.6)
Superior	23	(8.1)
Comorbilidad*	121	(42.5)
Índice de masa corporal		
Normal	75	(26.3)
Sobrepeso	125	(43.9)
Obesidad	85	(29.8)
Uso de tabaco	78	(27.4)
Manipulación de objetos pesados	137	(48.1)
Estrés laboral	128	(44.9)
Insatisfacción laboral	39	(13.7)
Práctica de algún deporte	33	(11.6)

*El mismo paciente pudo tener más de una

Cuadro III Análisis de regresión logística binaria que determinó la magnitud de la asociación entre diversas variables y lumbalgia crónica

	B*	DE†	Wald‡	p §	RM	(IC 95 %) ¶
Escolaridad						
Nivel medio-superior	1					
Nivel secundaria:	-1.35	0.58	5.35	0.02	0.25	(0.08 a 0.81)
IMC** (continua):	0.19	0.04	21	< 0.001	1.22	(1.12 a 1.32)
Comorbilidad:						
Sí	1					
No	0.19	0.33	0.32	0.56	1.21	(0.62 a 2.34)
Hiperlipidemia:						
Sí	1					
No	-1.32	0.38	11.7	0.006	0.26	(0.12 a 0.56)
Manejo de cargas pesadas:						
Sí	1					
No	-1.48	0.32	21.48	< 0.001	0.22	(0.12 a 0.42)

*Coeficiente B. † Dos desviaciones estándar para el coeficiente B; ‡ Prueba Chi cuadrada para el estadístico de Wald; § Valor p del estadístico de Wald; || Razón de momios o exponente β . ¶ Intervalos de confianza de 95 % para la Razón de momios; ** Índice de masa corporal. Los valores "1" representan las variables de referencia o de comparación

otro que tiene LC desde el inicio del seguimiento. Entre sus conclusiones refieren haber encontrado falta de uniformidad en la relación entre las variables, pues la asociación se da con determinado lípido pero no con otros y cuando existe es débil y pierde efecto al ajustar los datos en función del género y específicamente del IMC, variable a la que le dan un efecto confusor. La asociación se encuentra entre el colesterol de alta densidad y el grupo que tiene LC desde el inicio del seguimiento, aunque resulta protectora, pues por cada mmol/L de más del citado lípido, el riesgo se reduce en entre 10 y 15 %. En el mismo contexto Ha *et al.*²² documentan asociación entre la enfermedad cardiovascular y el desarrollo de LC pero no entre esta y el perfil de lípidos, mientras que en el estudio de autores mexicanos¹⁹ el análisis logístico también excluye la dislipidemia como factor de riesgo, aun cuando su RM es de 2.58 pero con IC de 9 % que incluyen el valor de la no diferencia.

Por otro lado, la asociación que encontramos entre dislipidemia y LC es concordante con los hallazgos de Leino-Arjas *et al.*²³ quienes al analizarla en pacientes con LC localizada o difusa la encuentran positiva con la concentración de triglicéridos y de colesterol séricos predominantemente en hombres, incluso después de ajustar los datos a la potencial confusión que pudiera producir el IMC, hallazgo igualmente referido por Hemingway *et al.*²⁴ en un estudio prospectivo en el que documentan asociación positiva entre la concentración de triglicéridos y el dolor lumbar referido por pacientes pensionados que han trabajado como oficinistas, efecto que se mantiene también después de ajustar los datos también en función del IMC.

De aceptarse que sí existe asociación entre dislipidemia y LC, ya fuera incrementando o reduciendo el riesgo según sea la composición de las muestras analizadas, podría sustentarse con la explicación fisiopatológica del rol que estaría teniendo la dislipidemia sobre el desarrollo de ateromatosis de las arterias lumbares, cuyo efecto reductor del aporte sanguíneo a la región lumbar induciría degeneración discal y, por ende, cambios en su anatomía, argumento utilizado para explicar también (y con el cual se compara) la asociación entre el proceso degenerativo vascular aorto-lumbar y la enfermedad coronaria o la enfermedad vascular periférica, cuyos substratos fisiopatológicos están caracterizados precisamente por la presencia de aterosclerosis en la que los lípidos tienen un efecto causal preponderante.^{25,26}

Fue el IMC la única variable que incrementó la probabilidad de LC, pues lo hizo hasta en 22 % por cada kg/m² de incremento del peso respecto del grupo de pacientes con IMC normal. Este hallazgo es por un lado divergente del referido por Violante *et al.*⁶ quienes al analizar diversos factores de riesgo entre trabajadores de la salud, no encuentran asociación significativa entre el IMC y la LC (RM 1.01, IC 95 % 0.98 a 1.05), resultado igualmente reportado por autores coreanos¹⁷ en cuya serie ninguna categoría del IMC incluyendo la obesidad, está asociada a LC. Por el lado contrario, el dato resultaría concordante con el hallazgo de Torres *et al.*¹³ al referir que el riesgo de padecer lumbalgia es 1.5 veces mayor si los sujetos son obesos, independientemente del género (como ocurrió en > 64 % de nuestros pacientes que fungieron como casos), dato

igualmente documentado por Fransen *et al.*¹⁴ en 854 pacientes entre los cuales padecer obesidad incrementa el riesgo de LC 1.84 veces. En la revisión sistematizada de Shiri *et al.*²⁷ que evalúa la asociación de lumbalgia y sobrepeso u obesidad, se reporta que es esta la que incrementa el riesgo 1.53 veces, resultado que se mantiene constante después de hacer el ajuste a los sesgos de publicación y limitando la revisión a estudios que controlan las variables confusoras.

Aceptar que existe asociación entre el IMC (especialmente en categoría de obesidad, como se documentó entre los casos de la presente serie) y LC no resultaría ilógico si se toma en consideración que el exceso de peso es, al igual que la dislipidemia, uno de los criterios que definen el síndrome metabólico (SM), conjunto de anormalidades metabólicas y clínicas²⁸ que ha sido fuertemente asociado a LC,²⁹ y la explicación fisiopatológica a la asociación implicaría al efecto aterogénico vascular que el IMC anormalmente elevado puede tener, sin descartar su efecto mecánico sobre la estructura de la columna lumbosacra.²⁷

La manipulación de objetos pesados, específicamente no tener el antecedente previo o actual, fue otra variable a la que el MRL le dio un efecto inverso en su asociación con LC, pues redujo el riesgo hasta en 78 %. En otras palabras, la baja frecuencia con que los pacientes que fungieron como controles reportaron manipular objetos pesados (alzarlos, empujarlos, desplazarlos) sería la explicación al efecto "protector" de la variable, pues en ellos la probabilidad de tener LC solo sería del 22 %. De lo anterior puede deducirse que el hallazgo estaría relacionado con la composición de la muestra analizada, pues de haber tenido más pacientes que reportaran exposición a la manipulación de cargas pesadas, la variable habría resultado positivamente relacionada, fungiendo entonces como factor de riesgo, probablemente incrementándolo.

Hallazgos parecidos al documentado en esta serie reportan autores mexicanos,⁷ en cuyo estudio se analiza el rol que como factores de riesgo para espondiloartritis tienen las tareas laborales que implican cargar o desplazar peso, encontrando que incrementan poco

más de siete veces el riesgo, el cual pasa a ser hasta 10.4 veces más cuando tales tareas se llevan a cabo rutinariamente. Identifican también el volumen de la carga, las horas acumuladas de trabajo y las horas de manipulación de la carga como factores que incrementan el riesgo de manera progresiva, datos que permitirían sustentar el rol que la variable tiene, no solo como factor de riesgo asociado a la LC, sino como factor disparador del proceso e incluso como factor inductor de la transición entre la forma aguda a la forma crónica.¹⁴ Mariconda *et al.*³⁰ describen ampliamente cómo determinadas actividades físicas ocupacionales producen modificaciones estructurales de la región lumbosacra y por ende su asociación con LC.

Conclusiones

Más allá de las limitaciones metodológicas que la presente investigación pudiera tener (como la probabilidad de haber incurrido en un potencial sesgo de definición del caso o incluso del control debido a la aceptación o rechazo del diagnóstico de LC hecho a partir de una nota médica del expediente o de la entrevista del paciente) los resultados de la presente investigación pueden ser considerados con validez interna que podría ser aplicada a la población origen de la muestra, lo cual no excluye la posibilidad, y hasta la necesidad, de planificar investigaciones prospectivas que tomen en cuenta e incluyan las variables asociadas a LC que identificamos, ya fuera reduciendo o incrementando el riesgo y que a la vez permitan el control riguroso de otro tipo de sesgos que la investigación pudiera tener, así como de las variables que pudieran fungir como datos confusores, estrategias para poder darle a los resultados validez externa.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Ricci JA, Stewart WF, Chee E, Leotta C, Foley K, Hochberg MC. Back pain exacerbations and lost productive time costs in United States workers. *Spine* 2006;31(26):3052-60.
- Saldivar-González AH, Cruz-Torres DL, Serviere-Zaragoza L, Vázquez-Nava F, Joffre-Velázquez VM. Lumbalgia en trabajadores. *Rev Med IMSS* 2003;41(3):203-9.
- Mooney V. The classification of low back pain. *Ann Med* 1989;21(5):321-5.
- Landry MD, Raman SR, Sulway Ch, Golightly YM, Hamdan E. Prevalence and risk factors associated with low back pain among health care providers in a Kuwait hospital. *Spine* 2008;33(5):539-45.
- Wijnhoven HA, de Vet HCW, Picavet HSJ. Sex differences in consequences of musculoskeletal pain. *Spine* 2007;32(12):1360-7.
- Violante FS, Fiori M, Fiorentini C, Risi A, Garagnani G, Bonfiglioli R, Mattioli S. Associations of psychosocial and individual factors with three different categories of back disorder, among nursing staff. *J Occup Health* 2004;46(2):100-8.

7. Prado-León LR, Celis A, Avila-Chaurand R. Occupational lifting tasks as a risk factor in low back pain: a case-control study in a Mexican population. *Work* 2005;25(2):107-14.
8. Anderson GB. Epidemiological features of chronic back pain. *Lancet* 1999;354(9178):581-5.
9. Álvarez-Namegyei J, Nuño-Gutiérrez BL, Alcocer-Sánchez JA. Enfermedades reumáticas y discapacidad laboral en población adulta rural. *Rev Med IMSS* 2005;43(4):287-92.
10. División de Información Estadística en Salud. Motivos de consulta en medicina familiar en el IMSS, 1991-2002. *Rev Med IMSS* 2003;41(5):441-8.
11. Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pusiainen K, Taime-la S, Saarikoski LA, Huupponen R, et al. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Am J Epidemiol* 2008;167(9):1110-9.
12. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009;169(3):251-8.
13. Torres-Vaca FJ, Herrera-Flores R, Ávila-Arroyo S, Trinidad-Delgado H. Factores de riesgo asociados a la dorsolumbalgia mecanopostural en pacientes de 30 a 60 años en la U.M.F.R.I.S.S.S.T.E. México 2005-2006. *Rev Esp Med Quir* 2007;12(3):23-6.
14. Fransen M, Woodward M, Norton R, Coggan C, Dawe M, Sheridan N. Risk factors associated with the transition from acute to chronic occupational back pain. *Spine* 2002;27(1):92-8.
15. Kaila-Kangas L, Kivimäki M, Riihimäki H, Luukkonen R, Kirjonen J, Leino-Arjas P. Psychosocial factors at work as predictors of hospitalization for back disorders: a 28-year follow-up of industrial employees. *Spine* 2004;29(16):1823-30.
16. Auvinen J, Tammelin T, Taimela S, Zitting P, Karpinen J. Association of physical activity and inactivity with low back pain in adolescents. *Scand J Med Sci Sports* 2008;18(2):188-94.
17. Kwon MA, Seok SW, Hee KM, Sook GM, Soo HT, Sook KG, et al. A correlation between low back pain and associated factors: a study involving 772 patients who had undergone general physical examination. *J Korean Med Sci* 2006;21(6):1086-91.
18. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med* 2010;123(1):87.e7-35.
19. Zavala-González MA, Correa-De la Cruz R, Popoca-Flores A, Posada-Arévalo SE. Lumbalgia en residentes de Comalcalco, Tabasco, México: Prevalencia y factores asociados. *Archivos de Medicina* [Serie en internet] 2009 [Revisado 2013, Febrero 10]; vol 5, No. 4:3 [cuatro páginas]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/503/50312946003.pdf>
20. Dionne CE, Von Korff M, Koepsell TD, Deyo RA, Barlow WE, Checkoway H. Formal education and back pain: a review. *J Epidemiol Community Health* 2001;55(7):455-68.
21. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Do Abnormal serum lipid levels increase the risk of chronic low back pain? The Nord-Trøndelag Health Study. *PLoS ONE* [Serie en internet] 2014 [Revisado 2013, Febrero 10]; 9(9). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4169450/pdf/pone.0108227.pdf>
22. Ha IH, Lee J, Kim MR, Kim H, Shin JS. The association between the history of cardiovascular diseases and chronic low back pain in South Koreans: a cross-sectional study. *PLoS One* [Serie en internet] 2014 [Revisado 2013, Febrero 10]; 9. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093671>
23. Leino-Arjas P, Solovieva S, Kirjonen J, Reunanen A, Riihimäki H. Cardiovascular risk factors and low-back pain in a long-term follow-up of industrial employees. *Scand J Work Environ Health* 2006;32(1):12-9.
24. Hemingway H, Shipley M, Stansfeld S, Shannon H, Frank J, et al. Are risk factors for atherosclerotic disease associated with back pain sickness absence? The Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(4):197-203.
25. Kauppila LI. Can low-back pain be due to lumbar-artery disease? *Lancet* 1995(8979):346:888-9.
26. Bøggild H. Ischemia and low-back pain-is it time to include lumbar angina as a cardiovascular disease? *Scand J Work Environ Health* 2006;32(1):20-1.
27. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171(2):135-54.
28. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
29. Ha JY. Evaluation of metabolic syndrome in patients with chronic low back pain: using the fourth Korea national health and nutrition examination survey data. *Chonnam Med J*. 2011;47(3):160-4.
30. Mariconda M, Galasso O, Imbimbo L, Lotti G, Milano C. Relationship between alterations of the lumbar spine, visualized with magnetic resonance imaging, and occupational variables. *Eur Spine J* 2007;16(2):255-66.

Prevalencia de depresión entre pacientes con enfermedad terminal en hemodiálisis de mantenimiento

Efrén Murillo-Zamora,^a
Aída Anahí Macías-de la Torre,^b
Martha Alicia Higareda-Almaraz^c

Depression prevalence among end stage renal disease patients in maintenance hemodialysis

Background: Depression is a common morbidity in end-stage kidney disease (ESKD) patients and impacts negatively on treatment outcomes. This study aimed to assess the prevalence of depression among Mexican ESKD patients in maintenance hemodialysis (MHD) and to evaluate the relationship with elapsed time (< 1 year or ≥ 1 year) since the beginning of therapy.

Methods: A cross-sectional study took place in a urban hospital from the Mexican Institute of Social Security and 81 subjects aged 30 - 69 years old were enrolled. Beck depression inventory (BDI) was applied and a stratified analysis was made.

Results: The overall prevalence of depression (≥ 16 points, BDI) was 42.0 % and 35.6 % and 50.0 % in the group with < 1 and ≥ 1 year on treatment respectively (p = 0.191).

Conclusions: Our findings suggest that depression prevalence is high among adult patients undergoing MHD and it seems to be independent from elapsed time since the beginning of therapy.

Introducción: la depresión es una morbilidad frecuente en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) e impacta negativamente en los resultados esperados del tratamiento. El objetivo de este estudio fue mediar la prevalencia de depresión entre pacientes mexicanos con ERT en hemodiálisis de mantenimiento (HDM) y evaluar la relación con el tiempo transcurrido (< 1 año o ≥ 1 año) desde el inicio de la terapia.

Métodos: se realizó un estudio de tipo transversal en un hospital urbano del Instituto Mexicano del Seguro Social y 81 individuos de 30 - 69 años de edad fueron incluidos. El inventario de depresión de Beck (IDB) fue aplicado y se realizó un análisis estratificado.

Resultados: la prevalencia general de depresión (≥ 16 puntos, IDB) fue 42.0 % y 35.6 % y 50.0 % en el grupo con < 1 año o ≥ 1 año en tratamiento respectivamente (p = 0.191).

Conclusiones: nuestros hallazgos sugieren que la prevalencia de depresión es alta entre pacientes adultos en HDM y parece ser independiente del tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia.

Keywords

Kidney failure, chronic
Renal dialysis
Depression
Renal insufficiency, chronic

Palabras clave

Fallo renal crónico
Diálisis renal
Depresión
Insuficiencia renal crónica

^aDepartamento de Epidemiología, Unidad de Medicina Familiar 19, Colima

^bUnidad de Medicina Familiar 17, Manzanillo

^cCoordinación Auxiliar de Investigación en Salud, Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas, Colima

^{a-c}Instituto Mexicano del Seguro Social, Colima, México

Comunicación con: Martha Alicia Higareda-Almaraz
Teléfono: (312) 314 6199
Correo electrónico: martha.higareda@imss.gob.mx

La enfermedad renal terminal (ERT) es un problema de salud pública cuya prevalencia se ha incrementado en las últimas décadas.^{1,2} La carga económica y social de la terapia de reemplazo renal representa un reto mayor para los sistemas de salud.³

El desarrollo de condiciones neuropsiquiátricas es común entre pacientes con ERT en hemodiálisis de mantenimiento (HDM), pues la enfermedad se asocia a cambios drásticos en las esferas física, cognitiva y social del paciente.⁴⁻⁶ Por su alta morbilidad e impacto en la calidad de vida, la depresión es la más importante de estas complicaciones.⁷⁻¹⁰ La prevalencia de depresión entre pacientes en HDM es mayor a la de la población general y comúnmente pasa desapercibida para los profesionales de la salud.^{5,11,12}

La depresión impacta negativamente en los resultados esperados del tratamiento, pues se asocia con una pobre adherencia al tratamiento farmacológico, función inmunológica alterada y bajo estado nutricional.^{5,11-14} Se asocia también con un mayor número de ingresos hospitalarios, estancias más prolongadas y con un incremento en la mortalidad.¹⁵⁻¹⁷

El inventario de depresión de Beck (IDB) ha sido utilizado para medir la presencia de sintomatología depresiva entre pacientes con ERT;^{4,18,19} consiste en 21 ítems, cada uno con cuatro respuestas posibles ordenadas en severidad creciente y que son sumados para obtener el puntaje total correspondiente.²⁰

Un punto de corte de ≥ 16 puntos en el IDB en pacientes con ERT, en lugar del punto de corte utilizado en la población general (≥ 10 puntos), está asociado a una mayor sensibilidad y especificidad puesto que la sintomatología de la uremia puede potencialmente mimetizar los síntomas depresivos.^{4,19}

No hay evidencia científica publicada, hasta donde sabemos, con relación al tamizaje de depresión entre

pacientes mexicanos en HDM usando el IDB. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de depresión entre pacientes adultos con ERT en HDM y evaluar la posible relación entre la depresión y el tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia de reemplazo.

Métodos

Diseño del estudio

Un estudio epidemiológico observacional de tipo transversal fue realizado en un hospital del segundo nivel de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, de enero a marzo de 2014. Los sujetos elegibles fueron seleccionados mediante un procedimiento aleatorio simple (generación de números aleatorios) a partir del censo nominal de usuarios de la Unidad de Hemodiálisis proporcionado por el Área de Informática Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) de la unidad sede.

Fueron seleccionados individuos de 30 a 69 años de edad con diagnóstico previo de ERT (tasa de filtración glomerular < 15 ml/min/1.73 m²) que iniciaron HDM ≥ 3 antes del inicio del estudio.²¹ Derechohabientes no ambulatorios y aquellos con estado de la conciencia alterado fueron excluidos. Este análisis incluyó a 81 individuos (97.6 % de la población elegible).

Recolección de la información

Luego de que el consentimiento informado fue revisado y firmado por todos los participantes, estos fueron entrevistados y la información fue recolectada. La

Cuadro I Características de 81 pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis de mantenimiento

	Todos los participantes		< 1 año en HDM		≥ 1 año en HDM		p-value*
	n	(%)	n = 45	(%)	n = 36	(%)	
Sexo							
Hombre	32	(39.5 %)	16	(35.6 %)	16	(44.4 %)	0.416
Mujer	49	(60.5 %)	29	(64.4 %)	20	(55.6 %)	
Edad (años)**	54.3	(9.0)	51.4	(8.8)	58.0	(8.0)	0.001
Edad (años, cuartiles)							
33 - 48	26	(32.1 %)	20	(44.4 %)	6	(16.7 %)	0.039
49 - 58	27	(33.3 %)	14	(31.1 %)	13	(36.1 %)	
60 - 67	24	(29.7 %)	10	(22.2 %)	14	(38.9 %)	
68 - 69	4	(4.9 %)	1	(2.2 %)	3	(8.3 %)	

Se presenta la frecuencias absolutas (n) y relativa (%) excepto que se especifique lo contrario

* p-value de t de Student o prueba Chi cuadrada según corresponda. ** Media aritmética (desviación estándar)

HDM = Hemodiálisis de mantenimiento

Cuadro II Puntaje del inventario de depresión de Beck

	Todos los participantes		< 1 año en HDM		≥ 1 año en HDM		p-value*
	n	(%)	n = 45	(%)	n = 36	(%)	
Puntaje total**	14.8	(7.2)	13.9	(6.6)	15.9	(7.9)	0.213
Tamizaje en pacientes con ERT							
< 16 puntos	47	(58.0 %)	29	(64.4 %)	18	(50.0)	0.191
≥ 16 puntos	34	(42.0 %)	16	(35.6 %)	18	(50.0)	

Se presenta la frecuencias absolutas (n) y relativa (%) excepto que se especifique lo contrario

* p-value de t de Student o prueba Chi cuadrada según corresponda. ** Media aritmética (desviación estándar)

HDM = Hemodiálisis de mantenimiento

entrevista fue conducida por personal estandarizado. El tiempo transcurrido desde el inicio de la HDM se obtuvo a partir de los expedientes clínicos y fue categorizado (< 1 año o ≥ 1 año). Los participantes autorreportaron los ítems del IDB y un puntaje de 0 (ausencia de problema) a 3 (problema severo) fue asignado a cada uno de ellos.

Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud (CLIEIS).

Análisis estadístico

Frecuencias relativas y medias aritméticas fueron estimadas. La significancia estadística de la diferencia de proporciones y medias fue evaluada con pruebas Chi cuadrada o t de Student según correspondió; los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El puntaje total del IDB fue estimado por la suma aritmética de los 21 ítems (rango de 0 a 63 puntos) y un punto de corte ≥ 16 fue empleado.²⁰ Todos los procedimientos fueron realizados con el paquete estadístico Stata SE 13.0 (StataCorp, Lakeview, TX).

Resultados

El cuadro I muestra las características de la población para variables selectas. En la muestra de estudio, 45 (55.6 %) y 36 (44.4 %) sujetos registraron < 1 año y ≥ 1 año en HDM respectivamente. Los participantes con menor tiempo en HDM fueron más jóvenes que aquellos con mayor tiempo en tratamiento (51.4 ± 8.8 frente a 58.0 ± 8.0 años respectivamente, $p = 0.001$).

La media del puntaje del IDB fue 14.8 ± 7.2 (cuadro II) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.213$). El puntaje del IDB estratificado por sexo fue 14.3 ± 7.0 y 15.1 ± 7.5 en hombres y mujeres, respectivamente ($p = 0.510$). La prevalencia general de depresión (≥ 16 puntos) fue 42.0 %. En el análisis estratificado, la prevalencia de

depresión fue 35.6 y 50.0 % entre los participantes con < 1 año y ≥ 1 año en HDM; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.191$).

Discusión

La prevalencia de depresión estimada (42.0 %) en la muestra de estudio fue alta y es similar a la reportada en poblaciones de España y Brasil.^{4,22} En otras series, la prevalencia oscila de 25.0 a 72.3 %.²³⁻²⁸ No encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de individuos con IDB ≥ 16 puntos entre los grupos de estudio (< 1 año y ≥ 1 año en tratamiento), lo cual es consistente con otros hallazgos previamente publicados.⁸

El IDB fue elegido como herramienta debido a su alta consistencia.²⁹ Otras herramientas, como el PHQ-9 (del inglés *Patient Health Questionnaire*) están disponibles para la medición de sintomatología depresiva entre pacientes con enfermedades crónicas.³⁰ El IDB y el PHQ-9 tienen similar utilidad clínica según recientes hallazgos.³¹

El punto de corte del IDB empleado en este estudio se asocia con una alta sensibilidad y especificidad (91 y 86 % respectivamente) entre pacientes dializados.³² Un punto de corte estándar, utilizado en la población general, sobreestima la frecuencia del evento y reduce la especificidad y valor predictivo negativo (VPN).³² La prevalencia de depresión en este estudio, utilizando un punto de corte estándar, fue de 72.8 %.

La prevalencia de depresión estimada en este estudio es casi diez veces la prevalencia estimada en la población general mexicana (4.5 %).³³ Sin embargo, su tamizaje no está incluido en los protocolos de asistencia médica a pacientes con ERT.³⁴

El beneficio práctico de realizar un tamizaje de depresión en una población susceptible es controversial.³⁵ En general, el tamizaje tiene un beneficio mesurable cuando identifica a pacientes con un desorden neuropsiquiátrico que de otra forma pasaría inadvertido.

tido para los profesionales de la salud.³⁶ La implementación de técnicas de relajación en pacientes en HDM reduce los niveles de estrés psicológico y ansiedad, pero el impacto en la depresión percibida es limitado.³⁷

En México, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la primer causa de ERT y se identifica hasta en 38 a 42 % de los pacientes adultos.^{38,39} La DM2 muestra en México características epidémicas; según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, hay 6.4 millones (9.4 %) de adultos de 20 o más años de edad con dicha enfermedad crónica degenerativa. Las estimaciones de encuestas similares realizadas en el año 2006 y 2000 fueron 3.7 millones (7.3 %) y 2.1 millones (4.6 %) de adultos con DM2 respectivamente.⁴⁰

Las acciones de prevención de complicaciones crónicas de la DM2 se aplican de manera insuficiente.⁴⁰ Un estudio recientemente publicado identificó que el 14.6 % de los sujetos estudiados, de 18 a 30 años de edad, tenía prediabetes (glucemia en ayuno de 8-12 horas de 100-125 mg/dl, o tolerancia a la glucosa alterada con 140-199 mg/dl luego de 2 horas de una prueba oral de tolerancia a la glucosa).⁴¹ La DM2 representa un reto mayor para la planeación de los servicios de salud mental relacionados a la prevención de desórdenes neuropsiquiátricos asociados a la ERT.⁴²

Limitaciones

Las limitantes metodológicas propias de un estudio epidemiológico de tipo transversal deben ser consideradas al evaluar nuestros hallazgos. Otras limitaciones particulares deben ser citadas. Primero, el análisis incluyó un tamaño muestral relativamente pequeño y un número reducido de covariables; este estudio representa un acercamiento exploratorio al evento de

interés y enfatiza la necesidad de nuevas investigaciones en esta población. Segundo, los sujetos estudiados provenían de un solo hospital y contaban con servicios de salud y seguridad social; la muestra de estudio es representativa de los usuarios de HDM del hospital sede pero no enteramente representativa de la población de origen. Tercero, no se utilizaron herramientas de tamizaje adicionales; el IDB fue seleccionado por su alta sensibilidad y especificidad. Cuarto, biomarcadores de depresión no fueron cuantificados; su medición debe ser considerada en la evaluación de factores asociados al riesgo de depresión.

Conclusiones

Nuestros hallazgos sugieren que la prevalencia de depresión es alta entre pacientes adultos con ERT. No encontramos evidencia estadística de una relación entre la prevalencia del evento de interés y el tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia.

Agradecimientos

El grupo de investigación agradece a todo el personal médico y de enfermería de la Unidad de Hemodiálisis del hospital sede del estudio por las facilidades proporcionadas.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Alebiosu CO, Ayodele OE. The global burden of chronic kidney disease and the way forward. *Ethn Dis* 2005;15:418-23.
- Crews DC, Plantinga LC, Miller ER, 3rd, et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension* 2010;55:1102-9.
- Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
- Teles F, Azevedo VF, Miranda CT, Miranda MP, Teixeira Mdo C, Elias RM. Depression in hemodialysis patients: the role of dialysis shift. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:198-202.
- Kimmel PL, Weihs K, Peterson RA. Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:12-27.
- Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1599-613.

- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
- Cukor D, Coplan J, Brown C, et al. Depression and anxiety in urban hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:484-90.
- Farrokhi F. Depression among dialysis patients: barriers to good care. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:403-6.
- Feroze U, Martin D, Reina-Patton A, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Mental health, depression, and anxiety in patients on maintenance dialysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 173-80.
- Kaveh K, Kimmel PL. Compliance in hemodialysis patients: multidimensional measures in search of a gold standard. *Am J Kidney Dis* 2001;37:244-66.
- Cohen SD, Kimmel PL. Nutritional status, psychological issues and survival in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 2007;155:1-17.
- Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immuno-

logic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:236-44.

- Ossareh S, Tabrizian S, Zebarjadi M, Joodat RS. Prevalence of depression in maintenance hemodialysis patients and its correlation with adherence to medications. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:467-74.
- Hedayati SS, Grambow SC, Szczech LA, Stechuchak KM, Allen AS, Bosworth HB. Physician-diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:642-9.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Afshar M, Toto RD, Trivedi MH, Rush AJ. Association between major depressive episodes in patients with chronic kidney disease and initiation of dialysis, hospitalization, or death. *JAMA* 2010;303:1946-53.
- Young BA, Von Korff M, Heckbert SR, et al. Association of major depression and mortality in Stage 5 diabetic chronic kidney disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:119-24.
- Grant D, Almond MK, Newnham A, Roberts P, Hutchings A. The Beck Depression Inventory requires modification in scoring before use in a haemodialysis population in the UK. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c33-8.
- Watnick S, Wang PL, Demadura T, Ganzini L. Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:919-24.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician* 2011;84: 1138-48.
- Arenas MD, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A, et al. Emotional distress and health-related quality of life in patients on hemodialysis: the clinical value of COOP-WONCA charts. *J Nephrol* 2007;20:304-10.
- Weisbord SD, Fried LF, Unruh ML, et al. Associations of race with depression and symptoms in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:203-8.
- Chilcot J, Davenport A, Wellsted D, Firth J, Farrington K. An association between depressive symptoms and survival in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1628-34.
- Joshua B, Khakha DC, Mahajan S. Fatigue and depression and sleep problems among hemodialysis patients in a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:729-35.
- Nowak L, Adamczak M, Wiecek A. Is inflammation a new risk factor of depression in haemodialysis patients? *Int Urol Nephrol* 2013;45:1121-8.
- Turkmen K, Erdur FM, Guney I, et al. Sleep quality, depression, and quality of life in elderly hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012;5:135-42.
- Jung S, Lee YK, Choi SR, Hwang SH, Noh JW. Relationship between cognitive impairment and depression in dialysis patients. *Yonsei Med J* 2013;54: 1447-53.
- Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998;31:160-8.
- Bhana A, Rathod SD, Selohilwe O, Kathree T, Petersen I. The validity of the Patient Health Questionnaire for screening depression in chronic care patients in primary health care in South Africa. *BMC psychiatry* 2015;15:118.
- Kung S, Alarcon RD, Williams MD, Poppe KA, Jo Moore M, Frye MA. Comparing the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and Patient Health Questionnaire (PHQ-9) depression measures in an integrated mood disorders practice. *Journal of affective disorders* 2013;145:341-3.
- Craven JL, Rodin GM, Littlefield C. The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. *Int J Psychiatry Med* 1988;18:365-74.
- Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. [Prevalence and diagnosis of depression in Mexico]. *Salud Publica Mex* 2005;47 Suppl 1:S4-11.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;54:424-32.
- Katon W. Will improving detection of depression in primary care lead to improved depressive outcomes? *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17:1-2.
- Palmer SC, Coyne JC. Screening for depression in medical care: pitfalls, alternatives, and revised priorities. *J Psychosom Res* 2003;54:279-87.
- Mahdavi A, Gorji MA, Gorji AM, Yazdani J, Ardebil MD. Implementing Benson's Relaxation Training in Hemodialysis Patients: Changes in Perceived Stress, Anxiety, and Depression. *N Am J Med Sci* 2013;5:536-40.
- Obrador GT, Garcia-Garcia G, Villa AR, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Mexico and comparison with KEEP US. *Kidney Int Suppl* 2010:S2-8.
- Cueto-Manzano AM, Quintana-Pina E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int* 2001;21:148-53.
- Jimenez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martinez R, Hernandez-Avila M. [Type 2 diabetes and frequency of prevention and control measures]. *Salud Publica Mex* 2013;55 Suppl 2:S137-43.
- Urena-Bogarin EL, Martinez-Ramirez HR, Torres-Sanchez JR, Hernandez-Herrera A, Cortes-Sanabria L, Cueto-Manzano AM. Prevalence of prediabetes in young Mexican adults in primary health care. *Fam Pract* 2014.
- Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-9.

Endocarditis infecciosa. Experiencia de 5 años en un tercer nivel de referencia en Yucatán México

Angel Emmanuel Vega-Sánchez,^a Miguel Santaularia-Tomas,^b Diana Isabel Pérez-Román,^a Arturo Cortés-Telles^c

Infective endocarditis. 5-years experience in a third-level reference center in Yucatan, Mexico

Background: Infective endocarditis is a disease with high morbidity and mortality. The clinical characteristics differ among populations. Therefore it is important to know the characteristics of the disease in our region.

Methods: This is an observational study that included all patients diagnosed with infective endocarditis from 1 January 2009 until 31 December 2014. The data are showed as frequencies and percentages altogether with medians with interquartile range.

Results: 10 cases were included. The median age was 34 years (IQR 26-41). Several risk factors were identified and included: previous valvular heart disease, patients with chronic kidney disease who have had a vascular access and previous history of immunological disease. The native mitral valve was the most affected. The size of vegetations had a median length of 14 mm (IQR 9.3-16). Streptococcus alpha hemolytic was the most common organism. In-hospital mortality rate was 10 %.

Conclusions: The behavior of the disease is similar to other national series. We identify risk factors that could be related to the type of morbidities in the region.

Keywords Palabras clave

Endocarditis, bacterial	Endocarditis bacteriana
Epidemiology	Epidemiología
Surgery	Cirugía
Mitral valve	Válvula mitral
Diagnosis	Diagnóstico

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad que puede ser letal cuando no se le da un tratamiento adecuado; en países industrializados, la incidencia es de 3 a 9 casos por cada 100 000 habitantes.¹ La edad de presentación oscila entre la quinta y séptima década de la vida con una proporción hombre:mujer de 2:1.²⁻⁴ Sin embargo, esta relación no genera diferencias en mortalidad a 1 año de seguimiento.⁵

Las válvulas más afectadas son las nativas (72 %) y dependiendo de la serie, la afección mitral o aórtica son las más comunes.⁵⁻⁷ A lo largo del tiempo la etiología ha sufrido cambios, en la actualidad, el *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más común. Le sigue en frecuencia: *Staphylococcus coagulasa negativo* y especies de enterococos; sin embargo, las descripciones pueden variar acorde con la epidemiología regional.²

En México existen pocos reportes de EI.⁸⁻¹¹ El primer informe se remonta a 1979;⁸ Díaz Davies *et al.* analizaron la sobrevida de pacientes con endocarditis de válvula nativa y protésica. De manera interesante, los pacientes con afección de la válvula nativa tuvieron una mayor tasa de supervivencia (88 % frente a 56 %); el factor central asociado, mayor alteración estructural en las válvulas protésicas y en el sitio de inserción para valvular; asimismo, fue notable el tiempo de retraso para la atención especializada.⁸ Souto Meirino *et al.*, se enfocan en la evolución clínica y desenlace con énfasis en el tratamiento de 130 pacientes con EI, de los cuales, el 67 % tenían endocarditis de válvula nativa. El dato novedoso del estudio fue el aumento de la mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento médico frente a quienes se resolvieron quirúrgicamente.¹⁰ Finalmente, Pérez-Gordillo¹¹ *et al.* describen una serie de 38 casos diagnosticados durante 16 años. La edad de presentación osciló entre 30 y 40 años (63 %). La relación hombre-mujer fue 1:1 y mayor frecuencia de EI en pacientes con válvula protésica.

Con base en estos hallazgos podemos mencionar que la información disponible en nuestro país tiene límites regionales, dado que los estudios se circunscriben a zonas del centro-norte. No conocemos reportes que deriven de otras regiones; así entonces, el objetivo de

^aServicio de Medicina Interna

^bServicio de Cardiología e Imagen Cardiovascular

^cServicio de Medicina Interna-Neumología

Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Secretaría de Salud, Mérida, Yucatán, México

Comunicación con: Angel Emmanuel Vega-Sánchez

Teléfono: (999) 942 7600, extensión 54302

Correo electrónico: angelemmanuelvega@gmail.com

Introducción: la endocarditis infecciosa es una enfermedad con elevada morbilidad y mortalidad. La expresión clínica es variable en diferentes poblaciones, por lo que es imperativo conocer las características de la enfermedad en nuestra región.

Métodos: estudio observacional que incluyó la totalidad de los pacientes diagnosticados con endocarditis bacteriana entre el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2014. Los datos se presentan como frecuencias con porcentajes y medianas con rango intercuartílico, según sea el caso.

Resultados: se incluyen 10 casos. La mediana de

edad fue 34 años (RIC 26-41). Los factores de riesgo identificados fueron: enfermedad valvular previa, enfermedad renal crónica con acceso vascular y enfermedad inmunológica. La válvula mitral nativa fue la más afectada. La mediana de longitud de las vegetaciones fue de 14 mm (RIC 9.3-16). El estreptococo alfa hemolítico fue el microorganismo más común. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 10 %.

Conclusiones: el comportamiento de la enfermedad es similar a otras series nacionales. Identificamos factores de riesgo que pueden circunscribirse a las morbididades en la región.

Resumen

nuestro estudio es reportar los casos confirmados de EI para conocer si los datos permanecen homogéneos o se logran identificar algunas características que orienten hacia estrategias de diagnóstico y tratamiento oportuno y, por ende, mejorar el pronóstico de la enfermedad en la región. La justificación de nuestro informe se genera con base en reportes internacionales donde se enfatiza la importancia del conocimiento epidemiológico para las decisiones en la práctica clínica cotidiana.⁷

Métodos

Es un estudio observacional que incluyó a todos los pacientes ingresados al Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) con diagnóstico de EI durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2009 y 31 de diciembre del 2014. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio no fue necesario obtener una carta de consentimiento informado; sin embargo, en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos con base en las legislaciones vigentes que derivan de la Declaración de Helsinki.¹²

Para llevar a cabo el análisis de los datos, se incluyeron los expedientes de los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de EI con base en los criterios de Duke y demostración de las vegetaciones por ecocardiografía transtorácica.¹³⁻¹⁶

Una vez confirmado el diagnóstico de EI en el expediente clínico, se registraron de manera sistematizada las siguientes variables: edad y género; historia de comorbilidades consideradas como factores de riesgo, como: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, patologías inmunológicas; uso de drogas intravenosas; antecedentes cardiovasculares que incluyen: fiebre reumática, cardiopatía congénita, patología valvular; colocación de dispositivos cardiacos y accesos vasculares crónicos, así como manifestaciones clínicas

(fiebre, pérdida de peso, lesiones cutáneas) y tiempo de evolución; uso de fármacos antimicrobianos previo al ingreso hospitalario; microbiología; características ecocardiográficas (fracción de expulsión ventrículo izquierdo, válvulas afectadas, número, longitud y amplitud de las vegetaciones, gradientes máximos de las válvulas cardiacas); procedimientos quirúrgicos; tiempo de estancia hospitalaria y desenlace.

Análisis estadístico

Debido a que la mayoría de las variables continuas tuvieron una distribución asimétrica fueron descritas como medianas con rango intercuartílico (RIC). Por otro lado, las variables categóricas se describen como frecuencias con porcentajes. El análisis de los datos se realizó empleando el paquete estadístico de Microsoft Excel (Versión 2013, Microsoft Office. EUA.).

Resultados

Se identificaron 10 casos durante el periodo establecido. La mediana de edad fue 34 años (RIC 26-41), la relación hombre:mujer fue 1:1. Entre los antecedentes de relevancia encontramos que historia de valvulopatía cardiaca, enfermedad renal crónica bajo tratamiento con hemodiálisis e historia previa de accesos vasculares tuvieron una frecuencia similar del 40 %; otros factores de riesgo se presentan en el cuadro I.

Clínicamente, la mediana del tiempo con síntomas previo ingreso a hospitalización fue de 18 días (RIC 15-60). El síntoma cardinal fue fiebre (90 % de los casos), seguido en orden de frecuencia por pérdida de peso y lesiones cutáneas (cuadro I).

Todos los pacientes tuvieron demostración mediante ecocardiografía transtorácica de una o más vegetaciones. Cabe destacar que el 60 % de los pacientes mostraron una segunda vegetación. En

general, la mediana de longitud de las vegetaciones fue de 14 mm (RIC 9.3-16) y los que tuvieron una segunda vegetación la mediana de longitud fue 13 mm (RIC 13-15). El sitio con mayor compromiso fue la válvula mitral nativa (80 % de los casos); no obstante, 2 de cada 10 pacientes tuvieron 2 válvulas afectadas de manera simultánea.

Por último, 80 % de los pacientes mostraron datos de insuficiencia valvular y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo estaba conservada (Simpson). El resto de las características ecocardiográficas se encuentran en el cuadro II.

Microbiología

La tasa de aislamiento mediante hemocultivos fue del 60 %. El microorganismo más común fue el estafilococo alfa hemolítico (50 %); otros incluyeron *Salmonella* (16 %), *Histoplasma Capsulatum* (16 %) y *Streptococo spp* (16 %). Los esquemas primarios de tratamiento empleados durante la estancia en hospital se basaron en la combinación de Vancomicina con Gentamicina. Cabe hacer mención que el 60 % de los pacientes recibió algún antimicrobiano antes de ser hospitalizado; entre los fármacos empleados, las cefalosporinas constituyeron el tipo de antibiótico más común (50 %).

Cuadro I Características de la población

Variables	n = 10
Edad (años)	34 (26-41)
Sexo masculino (%)	50
Días de evolución	18 (15-60)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	10
Fiebre reumática (%)	10
Patología valvular previa (%)	40
Accesos vasculares crónicos (%)	40
Cardiopatías congénitas (%)	10
Enfermedad renal crónica (%)	40
Patología inmunológica (%)	20
Síntomas y signos	
Fiebre (%)	90
Pérdida de peso (%)	60
Lesiones cutáneas (%)	20
Uso de antibiótico previo al ingreso (%)	60
Embolismo SNC (%)	60
Cultivos positivos (%)	60
días de estancia hospitalaria	22 (13-41)
Promedio de días para la cirugía (días)	12 (8-18)
Mortalidad (%)	10

Finalmente, el 80 % de nuestros pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico. La mediana del tiempo entre el ingreso al hospital y la resolución quirúrgica fue 12 días (RIC 8-18). Entre las complicaciones se documentaron eventos vasculares cerebrales de origen embólico (60 %), disección aórtica Backley A (10 %), infarto del miocardio postoperatorio (10 %). La mortalidad fue del 10 % de la serie, siendo asociada a insuficiencia valvular y choque cardiogénico.

Discusión

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron los siguientes. 1) población joven con una relación hombre:mujer de 1:1; 2) los antecedentes de riesgo incluyeron: anomalías valvulares preexistentes, accesos vasculares crónicos y enfermedades inmunológicas; 3) comportamiento microbiológico; 4) el 70 % de los casos con vegetaciones mayores a 10 mm; 5) frecuencia de mortalidad del 10 %.

Reportes internacionales informan que la mediana de edad de los casos con EI oscila entre 45 y 58 años con una proporción de 3:1 predominante del sexo masculino.²⁻⁷ Sin embargo, nuestra población registró una mediana de edad 10 años menor y la proporción hombre:mujer fue similar (1:1). Es interesante que los resultados discrepen de los de otros reportes en el mundo, no obstante son congruentes con la literatura nacional.⁹⁻¹¹ Este hallazgo, generado en una zona geográfica diferente a lo publicado, sugiere un comportamiento similar de la EI en México. Puede ser interesante analizar de forma subsecuente si las diferencias con otros reportes en el mundo esten vinculadas al efecto de la raza, entre otros. Adicionalmente, la presentación de EI en nuestro hospital puede estar relacionada con la frecuencia de factores de riesgo locales y regionales que pueden contribuir al desarrollo temprano de endocarditis (cardiopatías congénitas, valvulares, accesos vasculares crónicos e inmunológicos).¹⁷⁻¹⁹

Con base en el aislamiento microbiológico, el rendimiento de los hemocultivos fue menor a lo previamente reportado, donde el aislamiento es alrededor del 85 %.¹ Es claro que los datos presentados por nuestro grupo son vulnerables, dado que el 60 % de la población había recibido terapia antimicrobiana previa al ingreso. Este aspecto es crucial, pues está ampliamente descrito que el uso de antibióticos compromete la eficacia del aislamiento microbiano.¹⁹ En casos con hemocultivos negativos, es aconsejable enviar los tejidos obtenidos durante la cirugía para el análisis anatomopatológico.²⁰ Cabe destacar que Lamas *et al.* enfatizan la importancia de dicho análisis. En 2 de cada 3 pacientes con hemocultivos negativos se logró el aislamiento del microorganismo en el tejido valvular o dispositivos

Cuadro II Características ecocardiográficas

Caso	Edad (años) /género	FEVI %	Gradiente máximo en válvula afectada	Gradiente máximo de la 2 válvula	Tamaño vegetación largo (mm)	Tamaño vegetación ancho (mm)	Tamaño segunda vegetación largo (mm)	Tamaño segunda vegetación ancho (mm)	Múltiples vegetaciones	Múltiples válvulas	Insuficiencia valvular	Insuficiencia paravalvular	Válvula afectada
1	29/F	58	11.4	0	15.6	13.3	14	8.7	1	0	0	0	Mitral
2	16/M	69	15	0	15.4	7.1	0	0	0	0	1	0	Mitral
3	16/M	50	27	0	1.1	1	0	0	0	0	1	0	Pulmonar
4	32/M	56	6.3	2.4	9	8	15	5	1	1	1	0	Mitral y tricuspídea
5	40/M	56	3.4	0	16	2	0	0	0	0	1	0	Mitral
6	41/F	69	5.7	0	8	6	15	7	1	0	1	0	Mitral
7	44/M	50	31	0	7	4	0	0	0	0	0	1	Mitral
8	52/F	65	10.7	0	16	3	25	5	1	0	1	0	Mitral
9	35/F	60	30	0	11.7	4.1	13	5	1	0	1	0	Aórtica
10	25/F	67	11.4	12	26	4	12	6	1	1	1	0	Mitral y tricuspídea

intracardiacos.²¹ Lamentablemente no pudimos corroborar la microbiología de los casos con hemocultivos negativos, dado que no obtuvimos reportes histológicos.

La tendencia microbiológica en el sureste mexicano es similar a lo informado en el resto del país.^{2,8-11} Sin embargo, no es claro qué factores son relevantes en la transición epidemiológica de los últimos años. Para contestar esta pregunta se requiere de mayor número de casos que permitan identificarlos.

Con base en los hallazgos ecocardiográficos, el 80 % de los casos fueron sometidos a cirugía en un tiempo promedio de 12 días. Un trabajo reciente de Gálvez-Acebal *et al.* demostró que el tratamiento quirúrgico dentro de la hospitalización reduce la mortalidad a 1 año.²² Los resultados son constantes en casos confirmados y sometidos a resolución quirúrgica en los primeros 14 días de estancia hospitalaria.²²

De entre las complicaciones, la que se observó con mayor frecuencia fue la tasa de embolismo a sistema nervioso central que se asocia al tiempo de retraso quirúrgico y el tamaño de la vegetación presente en nuestros pacientes, lo cual es mayor en comparación con reportes internacionales.^{22,23} No podemos hacer una comparación con las otras series mexicanas citadas, ya que los datos al respecto no están disponibles.⁸⁻¹¹ Duk-Hyun *et al.* analizaron la frecuencia global de eventos adversos en pacientes con vegetaciones superiores a 10 mm que se intervienen en quirófano antes y después de las 48 horas del ingreso a hospitalización. La frecuencia de embolismo a sistema nervioso central fue de 3 % frente a 28 % cuando se lleva a cabo el procedimiento dentro de las primeras 48 horas.²²

Finalmente, la frecuencia de mortalidad en el presente estudio es similar a las series previas. El común

denominador es la resolución quirúrgica temprana (< 12 días) que impacta en este aspecto, pero no así en morbilidad.^{5,10,22,23}

Limitantes

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio pueden existir múltiples confusores, sin embargo, los datos provienen de un centro de referencia en el sureste de México. Del mismo modo, el tamaño de la muestra no permite realizar análisis profundos, no obstante, podemos afirmar que los datos son cercanos a lo descrito en otras regiones de nuestro país, así entonces, posiblemente el comportamiento e historia natural de la enfermedad ocurra de manera constante.

Conclusiones

La presentación de la EI en el sureste del país es similar a la reportada por otras series mexicanas. En nuestro centro la presencia de factores de riesgo estructurales es un común denominador, no obstante, consideramos que esta tendencia deberá ser evaluada por series prospectivas. El reconocimiento temprano de la enfermedad permitirá llevar a cabo procedimientos resolutivos incidiendo en menor frecuencia de morbilidad y mortalidad.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30(19):2369-2413.
- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(12):e82665.
- Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368(15):1425-1433.
- Curlier E, Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Schubel L, Doco-Lecompte T, et al. Relationships between sex, early valve surgery and mortality in patients with left-sided infective endocarditis analysed in a population-based cohort study. *Heart* 2014;100(15):1173-1178.
- Galvez-Acebal J, Rodriguez-Bano J, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis* 2010; 10:17.
- Misfeld M, Girschbacher F, Etz CD, Binner C, Aspern KV, Dohmen PM, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: A consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(6):1837-1846.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169(5):463-473.
- Diaz-Devis C, Vigil G, Rodriguez Galaz F, Martinez-Banuet R, Palacios-Macedo X. [Infectious endocarditis of the heart valves and valvular prostheses. report of 21 cases]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1982;52(2):169-174.
- Reyes Bribiesca R, Reyes-Lopez PA. [Etiology of infectious endocarditis at the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez from 1976 to 1986]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59(3):287-292.
- Souto Meirino CA, Cotter Lemus LE, Assad Gutierrez J, Anorve Gallardo A, Rosete Suarez G. [Infectious endocarditis at the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez. Five year's experience (1990-1994)]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1997;67(1):46-50.
- Pérez Gordillo JA, Castellanos Cainas. Experiencia obtenida a lo de 16 años en el Hospital Juárez de México acerca de la endocarditis infecciosa. *Rev Hosp Jua Mex* 2009;76(1):10-22.
- Riis P. Thirty years of bioethics: the Helsinki Declaration 1964-2003. *New Rev Bioeth* 2003;1(1):15-25.
- Kupferwasser LI, Darius H, Muller AM, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, et al. Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2001;142(1):146-152.
- Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994;96(3):211-219.
- Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(22):1968-1976.
- Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350(14):1422-1429.
- McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000;75(10):1008-1014.
- Siddiqui BK, Tariq M, Jadoon A, Alam M, Murtaza G, Abid B, et al. Impact of prior antibiotic use in culture-negative endocarditis: review of 86 cases from southern Pakistan. *Int J Infect Dis* 2009;13(5):606-612.
- Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;51(2):131-140.
- Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89(3):258-262.
- Galvez-Acebal J, Almendro-Delia M, Ruiz J, de Alarcon A, Martinez-Marcos FJ, Reguera JM, et al. Influence of early surgical treatment on the prognosis of left-sided infective endocarditis: a multicenter cohort study. *Mayo Clin Proc* 2014;89(10):1397-1405.
- Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366(26):2466-2473.
- Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011;32(16):2027-2033.

Dieta estándar y polimérica frente a estándar en el estado nutricional del paciente geriátrico con fragilidad

Gissel Karelly Luna-Ramos,^a
Miguel Ángel Pedraza-Zárate,^a
Nubia Franco-Álvarez,^b
Felipe González-Velázquez^a

Diet and polymer standard vs. standard in the nutritional status of elderly patients with fragility

Background: The elderly patients with fragility show different physiological changes, so they are given polymeric diets to maintain and/or alter their nutritional status. The aim of this paper is to demonstrate the effect of changing a standard polymeric diet and a standard diet on nutritional status in elderly patients with fragility. **Methods:** Clinical randomized controlled trial in 23 elderly patients, 70 years of age or older, with fragility, hospitalized in a Internal Medicine Unity in a period from July to December 2014. Nutritional status was determined through Minimum Nutritional Consulting (MNA) and body mass index (BMI). Descriptive statistics, Chi square, Student *t* test and McNemar. **Results:** In the G1: 12 patients were in the G2 and 11, a positive change was observed in the nutritional status G1 initially being 14.00 (malnutrition) and end 22.75 (risk of malnutrition). According to BMI (kg/m²) was evident at the beginning 25 % of patients (3) with mild malnutrition, but the final results show figures with a zero percentage of malnourished patients. **Conclusions:** The use of standard polymeric diet increases body weight, BMI and nutritional status in elderly patients with fragility.

Introducción: los pacientes geriátricos con fragilidad evidencian diferentes cambios fisiológicos, por lo que les son indicadas dietas poliméricas para mantener y/o modificar su estado nutricional. El objetivo de este artículo es demostrar el efecto al cambiar de una dieta estándar y polimérica a una dieta estándar en el estado nutricional en el paciente geriátrico con fragilidad. **Métodos:** ensayo clínico controlado aleatorizado en 23 pacientes geriátricos, de 70 años de edad o más, con fragilidad, en un periodo comprendido de julio a diciembre de 2014. Se determinó estado nutricional mediante la Mini Nutritional Assessment y el índice de masa corporal. Análisis estadístico descriptivo, Chi cuadrada, *t* de Student y McNemar. **Resultados:** en el G1: fueron 12 pacientes y en el G2 11, se constató un cambio positivo en el G1 en el estado nutricional, siendo inicialmente de 14.00 (malnutrición) y al final de 22.75 (riesgo de desnutrición). De acuerdo al IMC (kg/m²) se evidenció al inicio, al 25 % de pacientes con desnutrición leve, pero los resultados finales arrojan cifras con un porcentaje nulo de pacientes desnutridos. **Conclusiones:** el consumo de dieta estándar y polimérica incrementa el peso corporal, IMC y el estado nutricional en pacientes geriátricos con fragilidad.

Keywords

Aged
Nutritional Status
Diet
Mexico

Palabras clave

Anciano
Estado Nutricional
Dieta
México

^aDepartamento de Educación

^bDepartamento de GERIATRIMSS

Hospital de Especialidades 14, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México

Comunicación con: Miguel Ángel Pedraza-Zárate

Correos electrónicos: mapz70@hotmail.com, miguel.pedrazaz@imss.gob.mx

Teléfono: (229) 934 3500, extensión 61642

Recibido: 30/04/2015

Aceptado: 10/09/2015

Como paciente geriátrico se define a aquel paciente mayor de 60 años, con una o varias enfermedades de base crónicas y evolucionadas, es el adulto mayor en quien se ha roto el equilibrio entre sus necesidades y la capacidad del entorno de cubrirlas, con alto riesgo de dependencia y con discapacidades físicas y cognitivas. Por otra parte, la fragilidad en el paciente geriátrico ha sido considerada, en la última década, como un síndrome que representa la disminución de las reservas fisiológicas con aumento de la vulnerabilidad con resultados adversos en su salud, con pérdida excesiva de peso y, por ende, difícil recobrar la masa muscular perdida.¹ En 2012, de acuerdo con el Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA), el 11.5 % de la población mundial tenía una edad de 60 años o más, mientras que en las regiones más desarrolladas llegaba a ser de 22.6 %. En Latinoamérica existen actualmente 63.1 millones de adultos mayores, es decir, el 10 % de su población total; se estima que la cifra se triplicará hasta llegar a los 187 millones en los próximos 38 años, y representará al 25 % de la población total.² En México, según datos ofrecidos por el Instituto Nacional de Geriátrica (ING), existen 10.9 millones de adultos mayores, el 9.3 % de la población total.³ La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 reporta una población adulta mayor de 60 años o más, que corresponde al 9.2 % del total de la población, con predominio del género femenino (53.5 %). El panorama para el futuro es todavía más complejo, según las proyecciones, y de acuerdo con la transición demográfica, la población geriátrica tenderá a duplicarse en 50 años.³ El Consejo Nacional de Población (CONAPO) reporta una tasa de crecimiento de la población adulta mayor de 3.75 %, de los cuales 886 mil 828 (11.94 %) habitan en el estado de Veracruz.⁴ Respecto al síndrome de fragilidad, el estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México (ENASEM), elaboró, en conjunto con el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Información (INEGI), una encuesta longitudinal iniciada en 2001, con entrevistas a 15 mil 186 personas de 50 años de edad o más donde se realizó un seguimiento a la muestra en 2003 y un tercero, en 2012, con el objetivo de proporcionar información sobre el proceso de envejecimiento, el impacto de las enfermedades en el paciente geriátrico y la discapacidad en la población de 50 años y más en México. Se evidenció el predominio de la percepción de un estado deficiente de salud, esto es, de regular a mala, con un 57.1 % en hombres y 67.5 % mujeres. Esto significa que, conforme avanza la edad, el impacto y prevalencia de las enfermedades aumenta en ambos géneros e incrementa la vulnerabilidad, esto a partir de los 60 años de edad.^{5,6} Para Fried *et al.*, la fragilidad es un síndrome biológico que resulta de

la disminución de la homeostasis y de la resistencia frente al estrés con incremento de la vulnerabilidad, la discapacidad y que favorece la muerte prematura. Para este grupo en específico, la fragilidad existe si tres o más de los siguientes criterios prevalecen:

- Pérdida de peso involuntaria de al menos cinco kilogramos durante el año precedente
- Autorreporte de agotamiento
- Disminución de la fuerza muscular (evaluado con dinamómetro)
- Actividad física reducida
- Velocidad lenta para la marcha (metros por segundo)⁷

La prevalencia e incidencia de fragilidad varían según la población estudiada, por ejemplo, en Europa, la prevalencia de fragilidad en mujeres mayores de 50 años es de 7.8 %, y en hombres es de 3.1 %. En población mexicana residente en México, la prevalencia de fragilidad es de 17 a 21 %, con una prevalencia de fragilidad de 24 % en pacientes de 65 a 69 años, y de 47.6 % en pacientes de 85 años y más.⁸ Díaz de León, en un estudio de fragilidad y su asociación con mortalidad, hospitalizaciones y dependencia funcional en mexicanos de 60 años o más, realizado en Nuevo León, evaluó como variables de fragilidad problemas como: la dificultad para levantarse de una silla después de haber estado sentado durante largo tiempo, la pérdida de peso de cinco kilogramos o más en los últimos dos años y la falta de energía. Concluyó que el estado de fragilidad se asocia con mortalidad, hospitalizaciones y disfuncionalidad en actividades básicas de la vida diaria en la población estudiada.⁹ Con base en esta situación, es que el Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) decide desarrollar una estrategia denominada Plan Geriátrico Institucional (GERIATRIMSS), con el propósito de contribuir a mejorar los servicios de salud y responder a las necesidades de atención médica integral en los adultos mayores.¹⁰ En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) "Adolfo Ruiz Cortines" del IMSS en Veracruz Veracruz, se instaura este programa a partir del año 2013, donde se realiza la valoración geriátrica integral y se establece la valoración del síndrome de fragilidad, de acuerdo con la propuesta de Ensrud *et al.*⁷. Dicha valoración consta de los siguientes criterios para su diagnóstico:

- Pérdida de peso de 5 % o mayor en los últimos tres años
- Inhabilidad para levantarse de una silla cinco veces sin el empleo de los brazos
- Pobre energía identificada con una respuesta negativa a la pregunta: ¿Se siente usted lleno de energía?

Ningún criterio: robusto, 1 criterio: prefrágil, 2 o más criterios: frágil.

Es importante aclarar que no todos los adultos mayores con discapacidades son frágiles y que no todos los pacientes frágiles presentan discapacidades. Mientras algunos individuos llegan a edades avanzadas de la vida en plenas facultades, otros, en cambio, padecen una franca disminución en su calidad de vida como consecuencia de síndromes geriátricos derivados en fracturas, deterioro sensorial, entendido como déficit visual y/o auditivo, desnutrición, entre otros.^{3,11} Entre las razones por las cuales los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de desnutrición está la limitación de la dieta a alimentos fácilmente digeribles o masticables, de acuerdo a su estado de salud oral en particular y se ve disminuida la capacidad de contracción de los músculos de la masticación con incidencia en la pérdida de piezas dentales. Esta limitada capacidad de masticación dificulta el consumo suficiente de calorías que aseguren el aporte energético requerido, pues por lo regular consumen menos alimentos, casi siempre una tercera parte menos de las calorías necesarias, lo cual deriva en la disminución de peso corporal, esto aunado a la desnutrición, aumenta el tiempo de hospitalización y el costo de la atención médica.^{12,13} En un sector marginado en la Ciudad de México, la prevalencia estimada de riesgo de desnutrición fue de 59.7 % y la de desnutrición 11.3 %, situación asociada con las condiciones de fragilidad de dicha población, el riesgo nutricional aumenta en ancianos con enfermedades crónicas, en situación de pobreza y en aquellos con acceso limitado al cuidado médico. La prevalencia de desnutrición se incrementa con la edad, en el paciente geriátrico mayor de 70 años va del 30 al 70 % durante la hospitalización.¹⁴ Son varias las herramientas utilizadas para determinar el estado de nutrición: determinaciones antropométricas (peso, talla, circunferencia media de brazo y pantorrilla), parámetros bioquímicos, y herramientas para tamizaje nutricional, específicamente para tamizaje de nutrición en pacientes geriátricos mediante la Mini Nutritional Assessment (MNA) que clasifica: paciente sano, en riesgo de desnutrición y desnutrido; esta ha demostrado que los pacientes geriátricos pueden ser correctamente clasificados con una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 98 %.¹⁵ La administración de suplementos nutricionales mejora el estado nutricional, o previene la desnutrición en pacientes que no cubren sus necesidades nutricionales con la dieta estándar, entendida como aquella dieta necesaria para alcanzar y mantener la salud, y la más adecuada en calorías de acuerdo a las características físicas del paciente, sin que, por ello, se produzca

desplazamiento de la ingestión dietética.¹⁶ Dentro del concepto de nutrición enteral se incluye la administración por vía oral de fórmulas poliméricas o suplementos nutricionales, constituidos por una mezcla definida de macro y micronutrientes, ya sea como dieta total o como complemento a una dieta oral insuficiente; sin embargo, aunque el papel de la deficiencia nutricional en el desarrollo de la fragilidad ha sido sugerido desde hace tiempo, numerosos autores han mostrado que la complementación de la dieta con suplementos nutricionales orales mejora el estado nutricional de pacientes geriátricos institucionalizados en estado de desnutrición o en riesgo de padecerla.^{16,17} Entre los efectos beneficiosos descritos de la suplementación nutricional con dietas poliméricas se encuentran el incremento del peso corporal y del IMC, el aumento de la concentración de albúmina y otros marcadores proteicos, así como la elevación de los valores de la MNA. Las guías de la ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) recomiendan los suplementos orales en pacientes geriátricos con desnutrición o en riesgo de desnutrición para aumentar el aporte de energía, proteínas y micronutrientes, mantener o mejorar el estado de nutrición y mejorar la supervivencia.^{1,16,18-20} La mayor parte de la población geriátrica con uno o más trastornos se beneficiaría de intervenciones nutricionales, como la suplementación con dietas poliméricas, ya que puede ser una efectiva estrategia para mejorar el estado nutricional y la calidad de vida, con lo cual disminuiría la estancia hospitalaria y los costos en la atención. Existe la necesidad de realizar más estudios sobre la eficacia y los efectos adversos de la suplementación oral, en los que se realice un seguimiento más prolongado de la población estudiada, la valoración del efecto sobre la calidad de vida, así como su relación costo-efectividad.^{16,21}

Ordóñez *et al.* determinaron el efecto beneficioso y la tolerancia de un suplemento nutricional hiperprotéico (Ensure Plus High Protein®, Abbott Laboratories, S.A.) en sujetos mayores de 65 años diagnosticados de desnutrición, reportando un incremento de peso medio al final del estudio de 2.78 ± 0.13 kg ($p < 0,001$).²² Un metaanálisis realizado por Stratton *et al.* examinó los efectos de los suplementos nutricionales orales y reveló que el consumo de estos productos mejoraba el aporte de energía y proteínas al restablecer el hambre y mejorar la sensación de bienestar.²³

Por lo anterior, y tras conocer la transición de la pirámide poblacional del país, las comorbilidades asociadas a la edad geriátrica y el estado nutricional, el propósito del presente estudio es demostrar el efecto de una dieta estándar y polimérica contra una dieta estándar en el estado nutricional del paciente geriátrico con síndrome de fragilidad.

Cuadro I Características generales por grupo

	Grupo de estudio (n = 12)			Grupo control (n = 11)			p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
Género (M/F)	6 (50)	6 (50)		6 (54.5)	5 (45.5)		0.82
	Me	DE	R (mín-máx)	Me	DE	R (mín-máx)	
Edad (en años)	80	79.5	19 (71-90)	81	81.09	16 (73-89)	0.52
Talla (en cm)	155	1.57	0.28 (1.45-1.73)	160	1.55	0.25 (1.40-1.65)	0.56

Métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado en 23 pacientes geriátricos, de 70 años de edad o más, que cumplieron con los criterios del Programa de GERIATRIMSS en el tercer nivel de atención con síndrome de fragilidad de acuerdo con los criterios de Ensrud,⁷ hospitalizados en el área de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades 14 "Adolfo Ruiz Cortines" del IMSS de Veracruz, Veracruz, México, durante el período comprendido de julio a diciembre de 2014. El número de pacientes analizados fueron los que se lograron consultar en el periodo de rotación por parte de la nutrióloga asignada al programa, se excluyó a pacientes con insuficiencia renal crónica con tratamiento sustitutivo, insuficiencia hepática crónica, pacientes en reposo por fracturas o con alguna discapacidad que impidiera realizar determinaciones antropométricas o con dependencia física total, así como a quienes no quisieron participar en el proyecto. Previo consentimiento informado por cada paciente, el estudio fue aprobado por el comité local de ética e investigación, con el número de aceptación R-2014-3001-45. Se formaron dos grupos: el primer grupo de estudio (G1) recibió una dieta estándar con distribución de macronutrientes de 55 % en hidratos de carbono, 15 % en proteínas y 30 % en lípidos, más una dieta polimérica prescrita vía oral diariamente como complemento nutricional, y el otro grupo control (G2) recibió únicamente la dieta estándar con las mismas características de distribución de nutrientes que el primer grupo de estudio. A cada paciente se le aplicó MNA para su valoración basal y a los seis meses de seguimiento como valoración final, esta se realizó en un tiempo de 10 a 15 minutos por parte de la nutrióloga asignada. Para la circunferencia media

del brazo (CB en cm), se empleó una cinta métrica estándar y se procedió a registrar la medida en centímetros en el punto medio de la longitud acromio-olecraniana del brazo, de preferencia no dominante, para la circunferencia media de pantorrilla se empleó una cinta métrica estándar, tomando la medida en la sección más ancha de la distancia entre tobillo y rodilla (zona de los gemelos). El peso se obtuvo en kilogramos (kg) con ropa ligera y sin zapatos, con balanza portátil marca SECA, precisión de 100 g, calibrada periódicamente. La talla se midió con estadímetro portátil marca SECA, con 0.1 cm de precisión, y en los pacientes que no pudieron valorarse de pie se utilizó una cinta métrica, midiendo la altura de la pierna, acostados, se solicitó que cruzara su pierna derecha sobre la rodilla opuesta y se tomó la longitud comprendida entre una línea que une el extremo proximal del borde medial (interno) de la tibia con la parte más inferior del maléolo tibial, calculada mediante la fórmula descrita por Chumlea et al.²⁴ A partir de los valores de peso y talla se calculó el índice de masa corporal (IMC), y los valores considerados para la clasificación del IMC fueron: peso normal 22-27 kg/m², peso insuficiente 18.5-21.9 kg/m², desnutrición leve 17-18.4 kg/m², desnutrición moderada 16-16.9 kg/m², y desnutrición grave < 16 kg/m².¹² La evaluación del estado de nutrición fue determinada con base al score y cribaje de la evaluación global especificado en la MNA y clasificada de la siguiente manera: de 24 a 30 puntos, estado de nutrición normal; de 17 a 23.5 puntos, riesgo de malnutrición, y menos de 17 puntos, malnutrición.¹⁵

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, utilizando frecuencias y porcentajes, y la medida de tendencia central

Cuadro II Clasificación del estado nutricional (cribaje, MNA) e IMC

	Grupo de estudio (n = 12)					Grupo control (n = 11)				
	Basal		Final		p	Basal		Final		p
	Me	DE	Me	DE		Me	DE	Me	DE	
Estado nutricional MNA	14	3.76	22.75	4.33	0.00	13.64	3.82	16.36	3.35	0.00
IMC (kg/m ²)	19.47	1.07	20.31	1.08	0.01	19.96	1.44	20.19	1.48	0.32

Cuadro III Clasificación del estado nutricional (MNA)

	Grupo de estudio (n = 12)					Grupo control (n = 11)				
	Basal		Final		p	Basal		Final		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Malnutrición	10	83.3	1	8.3	0.04	9	81.8	7	63.6	0.50
Riesgo de desnutrición	2	16.7	11	91.7		2	18.2	4	36.4	

media y la desviación estándar, Chi cuadrada de Pearson, para determinar la magnitud de la asociación entre dos variables cualitativas entre los grupos; para comparar las medias de las variables cuantitativas se usó la prueba de t de Student para grupos independientes, así como la prueba de McNemar para comparar el cambio en la distribución de proporciones entre dos mediciones de una variable dicotómica. Se consideró un valor de p significativo < 0.05. Los datos obtenidos se procesaron en el Programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago IL, EE. UU.) Versión 22.

Resultados

De los 23 pacientes estudiados, 12 pacientes pertenecieron al grupo de estudio G1 (dieta estándar más una dieta polimérica vía oral), y en el grupo control G2 se clasificaron 11 pacientes (dieta estándar) no existió diferencia estadística en género, edad y talla (cuadro I).

Existió un cambio positivo en el grupo de estudio de acuerdo a la clasificación del estado nutricional por MNA, siendo inicialmente de 14.00 (malnutrición) y al final de 22.75 (riesgo de desnutrición, p = 0.000 (cuadro II).

Respecto al cribaje por MNA, en el grupo uno al inicio hubo 10 pacientes (83.3 %) con malnutrición y al final sólo uno (8.3 %), p = 0.004 (cuadro III).

De acuerdo al IMC (kg/m²), en el grupo uno al inicio hubo 3 pacientes (25 %) con desnutrición leve, y al final no existió ningún paciente (cuadro IV).

En referencia a la medición de la seguridad de la dieta polimérica, no se reportaron efectos gastrointestinales por el consumo de esta.

Discusión

El estado de nutrición de los pacientes geriátricos está estrechamente relacionado con la edad y la deficiencia en el consumo de los alimentos se asocia a comorbilidades, asimismo la asociación de la desnutrición en el desarrollo de la fragilidad ha sido sugerida. Kaiser et al.,¹⁷ en 2010 valoraron la frecuencia de desnutrición en ancianos aplicando la MNA, donde reportaban que la prevalencia de desnutrición era de 22.8 %, con diferencias considerables entre los sitios de la evaluación: 50.5 % en pacientes en comunidad, es decir aproximadamente 2/3 de los participantes en el estudio tenían riesgo de desnutrición o se encontraban desnutridos, la media de edad de los pacientes fue de 82 años, datos similares los reportados en el presente estudio, en los que la media de edad de los pacientes incluidos en el grupo de estudio fue de 79 ± 6 y en el grupo control fue de 81 ± 5 años; la desnutrición estuvo presente en más del 80 % de los pacientes. Dorner et al.,²⁵ evaluaron la asociación entre el estado nutricional y el deterioro de la fragilidad en pacientes geriátricos hospitalizados, mediante el uso de dos herramientas: el SHARE-FI (Frailty Instrument for Primary Care of the Survey of Health y la MNA), donde incluyeron a 133 pacientes, de los cuales el 39 % eran hombres y 61 % mujeres, con una edad promedio de 74 (65-97) años, reportando una desnutrición o riesgo de desnutrición de un 76.7 %. Esto deduce la similitud en nuestro trabajo en los que de acuerdo al puntaje obtenido por MNA, la desnutrición estuvo presente en el 83.3 %, y el riesgo de desnutrición se encontró en el 16.7 % de los pacientes en el G1 mientras que en el G2 se reportó un 81.8 % en malnutrición y 18.2 % de pacientes en riesgo. El trabajo realizado por Mota Sanhua et al.¹⁴ en pacientes geriátricos de un sector marginado en

Cuadro IV Clasificación del estado nutricional (IMC)

	Grupo de estudio (n = 12)				Grupo control (n = 11)			
	Basal		Final		Basal		Final	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Estado normal	0	0	2	16.7	1	9.1	1	9.1
Peso insuficiente	9	75	10	83.3	9	81.8	9	81.8
Desnutrición leve	3	25	0	0	1	9.1	1	9.1

la Ciudad de México investigó que la prevalencia estimada de riesgo de desnutrición fue de 59.7 %, y la de desnutrición de 11.3 %, aseverando que dicha situación se asocia estrechamente con las condiciones de fragilidad de esta población. Los datos también se comparan con el presente trabajo, donde más del 80 % de los pacientes geriátricos con síndrome de fragilidad presentaron desnutrición. La complementación de la dieta con suplementos orales nutricionales mejora el estado nutricional en pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición y con el beneficio de incremento del peso corporal, IMC, aumento en la concentración de albúmina y la elevación de los valores de la MNA.^{18,26} Por lo tanto, se recomienda su inicio temprano en el caso de pacientes con riesgo nutricional, donde la ingesta normal de alimentos es insuficiente, aunque en una muestra más pequeña, esto concuerda con los resultados obtenidos, objetos de nuestro estudio, en el que se concluye un aumento del peso y del IMC en pacientes geriátricos que recibieron el tratamiento con la dieta estándar más la dieta polimérica. La experiencia clínica demuestra que los ancianos frágiles, con riesgo nutricional pueden beneficiarse de la suplementación nutricional, siempre y cuando su estado general sea estable. Aunque los datos son escasos, se recomienda que el soporte nutricional sea de temprano inicio, tan pronto como existan indicios de riesgo nutricional.¹⁸ En un estudio realizado en España sobre prevalencia de desnutrición e influencia de la suplementación nutricional oral sobre el estado nutricional en 50 ancianos institucionalizados, se observó que la prevalencia de desnutrición fue de 39 % y en los residentes frágiles del 50 %; sin embargo la administración de suplementos orales con la dieta habitual durante 12 meses incrementó significativamente la albúmina sérica y el índice de riesgo nutricional geriátrico no produjo disminución del peso corporal ni de IMC, lo que se tradujo en bajo o nulo riesgo de desnutrición.¹⁹ El riesgo nutricional, reiteramos, aumenta en pacientes con enfermedades crónicas, en estado de pobreza y en aquellos con un acceso limitado al cuidado médico; además, la prevalencia de desnutrición se incrementa con la edad, por lo que cabe mencionar que en el paciente geriátrico mayor de 70 años va del 30 al 70 % durante la hospitalización.¹⁵ En cuanto a las determinaciones antropométricas es importante mencionar que los parámetros de IMC en adultos mayores a partir de 60 años de edad difieren de los de la pobla-

ción adulta; esto permite determinar bajo peso o riesgo de desnutrición en grupos de población geriátrica. Durante el envejecimiento los indicadores antropométricos pueden ser de utilidad, pues pueden servir como una guía de intervención médica y nutricional.¹³ En este trabajo, los datos antropométricos, tanto del peso corporal como del IMC, en los pacientes del grupo de estudio aumentaron tras la administración de dieta polimérica como complemento de la dieta estándar; en el caso del grupo de control, los datos se mantuvieron sin variación. La falta de mejoramiento de estos parámetros en el grupo control, a pesar de tener las mismas características que el grupo de estudio, podría también ser considerada como objeto de estudio, puesto que se produjo un efecto beneficioso de la dieta polimérica en pacientes geriátricos que sí la consumieron. Los diferentes estudios clínicos han demostrado la utilidad de la MNA en la valoración nutricional y en la predicción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes geriátricos frágiles institucionalizados.^{16,18} El presente estudio demuestra su utilidad para valorar la efectividad de la suplementación con dieta polimérica en este grupo específico de población. Una limitación del presente trabajo podría ser el corto periodo de tiempo de la intervención y el reducido número de participantes que cumplían los criterios de inclusión, sin embargo, a pesar de estas limitaciones, los resultados reportados concuerdan con los resultados observados por otros autores ya citados donde pacientes ancianos institucionalizados evidencian la efectividad del consumo de dieta polimérica en la mejora del estado nutricional, al tratarse de pacientes geriátricos con síndrome de fragilidad.

Conclusiones

En grupos de pacientes en igualdad de condiciones físicas tales como: edad, género, peso y talla, el consumo de dieta polimérica como complemento de la dieta estándar incrementa el peso corporal y el IMC, así como el estado nutricional.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Romero-Cabera A. Fragilidad: un síndrome geriátrico emergente. *MediSur* 2010;8(6):81-90.
- Fondo de población de las Naciones Unidas para la Población 2014; disponible en: www.unfpa.org.mx.
- Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo K, et al. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Pública de México* 2013;55(2):323-31.
- Demografía del envejecimiento: argumentos, problemas, temas no cubiertos y horizontes de investigación en México. Índices de demográficos para adultos mayores 2007. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/en/CONAPO/Envejecimiento>.
- Encuesta Nacional de salud y envejecimiento en México. ENASEM. 2013. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Boletines/Boletin/Comunicados/Especiales/2013/septiembre/comunica14.pdf>.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática INEGI. Resultados de población y vivienda 2013. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/adultos0.pdf>.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar; 56(3):M146-56.
- García-González JJ, García-Pena C, Franco-Marina Gutiérrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr*. 2009;9:47.
- Díaz de León E, Tamez Pérez H, Gutiérrez Hermosillo H, Cedillo Rodríguez J, Torres G. Fragilidad y su asociación con mortalidad, hospitalizaciones y dependencia funcional en mexicanos de 60 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(11):468-474.
- Ávila-Funes J, Aguilar-Navarro S, Melano-Carranza E. La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica. *Gac Méd Méx* 2008;144(3):255-62.
- Cordero-Guillén M., Fuentes-Jiménez L., Díaz de León E., Cruz-Tozcano M., Navarro-Calderón L., Martínez-Beltrán J. Prevención, diagnóstico y tratamiento del síndrome de fragilidad en el anciano. *Guía de práctica clínica*. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.
- Evaluación y Manejo Nutricional en el Anciano Hospitalizado. México: Secretaría de Salud, 2012.
- Velásquez-Alva M. Desnutrición en los adultos mayores: la importancia de su evaluación y apoyo nutricional. *Rev Sal Pub y Nut*. México 2011;12(2):5.
- Mota-Sanhua V., Levin-Pick G., Rivas-Ayala L. Estado de nutrición de adultos mayores de un sector marginado en la Ciudad de México. *An Med* 2012; 57(3).
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev*. 1996;54:S59-S65.
- Volkert D, Berner Y, Berry E, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clinical Nutrition*. 2006;25:330-60.
- Gómez-Candela C., Cantón-Blanco A., Luengo-Pérez L, Oliveira-Fuster G. Eficacia, coste-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional. *Nutr Hosp*. 2010;25(5):781-792.
- Pérez-Llamas F., Morego A., Torabuela M., García D., Santo E., Zamora S. Prevalencia de desnutrición e influencia de la suplementación nutricional oral sobre el estado nutricional en ancianos institucionalizados. *Nutr Hosp*. 2011;26(5):1134-40.
- García-García F., Larrión-Zugasti J, Rodríguez-Mañas L. Fragilidad un fenotipo en revisión. *Gac Sanit*. 2011;25:51-58.
- Alonso-Galván P., Sansó-Soberats F., Díaz-Canel A., Carranzo-García M. Diagnóstico de fragilidad en adultos mayores de una comunidad urbana. *Rev Cub de Salud Pública*. 2009;35(2).
- Evaluación y seguimiento nutricional del adulto mayor en el primer nivel de atención. *Guía de Práctica Clínica*. México. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2014.
- J. Ordóñez, J. De Antonio V., C. Pou. Efecto de un suplemento nutricional oral hiperproteico en pacientes desnutridos ubicados en residencias geriátricas. *Nutr Hosp*. 2010;25(4):549-554.
- Stratton RJ, Elia M. A critical systematic analysis of the use of oral nutrition supplements in the community. *Clinical Nutrition*. 1999;18:29-84.
- Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985;33(2):116-20.
- Dorner T., Luger E., Tschinderle J., Stein K, et al. Association between nutritional status (MNA®-SF) and frailty (SHARE-FI) in acute hospitalised elderly patients. *The journal of nutrition, health and aging*. 2014;18(3).
- Luis Ramos E. Fragilidad y asociaciones de riesgo en adultos mayores de una comunidad urbana. *Rev Cub Med*. 2013;42(3).

Caracterización y correlación clínica de la linfopenia en la enfermedad renal en estadio terminal

José Luis Lepe-Zúñiga,^a Pedro Morales-Molina,^b
Gabriela Alejandra García-Nandayapa^c

End stage renal disease lymphopenia; characterization and clinical correlation

Background: Patients with End Stage Renal Disease (ESRD), defined as those in Stage 5 of the Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) classification, have a number of acquired immune deficiencies secondary to the uremic stage, among them lymphopenia. In the present report, we retrospectively characterized the peripheral blood lymphocyte counts in a group of patients with ESRD and we related lymphopenia to their biochemical parameters and to the presence or absence of infections.

Methods: Medical records from 190 patients in ESRD were selected from 282 medical records of patients being treated between February 2008 and November 2012 for kidney failure at different stages. A number of variables, including lymphocyte counts, biochemical parameters and infections, were analyzed at two different time points: Before and during dialysis.

Results: ESRD patients analyzed had a well defined peripheral blood hematological pattern, characterized by severe chronic anemia, normal or elevated leukocyte count and normal or below normal lymphocyte count. The degree of hematological changes correlated with the depth of renal dysfunction and improved with dialysis along with the improvement of urea and creatinine values.

Conclusions: Lymphopenia was present in around half ESRD patients and was associated with increased infections, but they were of the same type as those present in ESRD patients without lymphopenia. Infections were different as those commonly associated with other immune deficiency lymphopenias. The implications of these findings are discussed.

Keywords Palabras clave

Lymphopenia	Linfopenia
Uremia	Uremia
Kidney failure, chronic	Fallo renal crónico
Renal insufficiency, chronic	Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET), en tanto no reciban un trasplante renal exitoso, requieren de terapia sustitutiva permanente en forma de diálisis, la cual involucra, en todas sus variantes, procedimientos invasivos que los exponen a infecciones intercurrentes. Por otro lado, estos pacientes presentan diversas alteraciones de la inmunidad asociadas a la insuficiencia renal misma, o a las enfermedades asociadas o causales que también contribuyen a las complicaciones infecciosas. Entre estas alteraciones se encuentran aquellas que afectan a los linfocitos.

En ese contexto, durante la revisión cotidiana de la evolución de un grupo de pacientes con ERET tratados en el Hospital Regional "Dr. Rafael Pascasio Gamboa" en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, se observó que algunos de ellos cursaban con linfopenia de moderada a severa, por lo que se decidió investigar retrospectivamente su incidencia, correlación con otros parámetros clínicos y de laboratorio, y su posible trascendencia clínica, específicamente en relación a las infecciones que presentaron estos pacientes.

Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de 282 pacientes que acudieron al Hospital Regional "Dr. Rafael Pascasio Gamboa" en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, entre el mes de febrero del 2008 hasta el mes de noviembre del 2012, en quienes se estableció el diagnóstico de insuficiencia renal. De estos, se seleccionaron 190 casos que cumplieron con el criterio de inclusión de ERET (enfermedad renal crónica en estadio 5 de acuerdo a la clasificación KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) de la Fundación Nacional del Riñón norteamericana (National Kidney Foundation).¹ De los expedientes se recabaron los datos clínicos generales, diagnósticos relacionados, complicaciones infecciosas y otras, así como los datos de los parámetros hematológicos y bioquímicos al momento del diagnóstico y, en su caso, inmediatamente antes del primer procedimiento dialítico y durante el seguimiento posterior.

^aSubdirección de Servicios Clínicos, Hospital de Especialidades Pediátricas

^bMédico General, Universidad Autónoma de Chiapas

^cServicio de Medicina Interna, Hospital "Rafael Pascasio Gamboa"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

Comunicación con: José Luis Lepe-Zúñiga

Teléfono: (961) 132 5788

Correo electrónico: joselepe36@hotmail.com

Introducción: los pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa terminal (ERET), presentan alteraciones inmunológicas diversas que los hacen más susceptibles a infecciones. Entre las alteraciones reportadas se encuentra la linfopenia. Se han realizado pocos estudios en nuestro medio que muestren la frecuencia y características de esta alteración así como su trascendencia clínica, relacionada con las infecciones que afectan a estos pacientes.

Métodos: se analizó una serie de variables, incluyendo los valores de linfocitos y la presencia de infecciones, en un grupo de 190 pacientes con ERET de febrero 2008 a noviembre 2012. Se correlacionan y comparan los valores obtenidos entre ellos en dos momentos de su evolución: antes y durante su tratamiento dialítico.

Resultados: en los pacientes con ERET, se obtuvo un perfil hematológico característico, caracterizado por anemia crónica severa, leucocitos totales normales o por arriba de lo normal y linfocitos normales o por debajo de lo normal (linfopenia). El grado de alteración hematológica correlacionó con el grado de afección renal y se corrigió en la medida que se corrigieron las alteraciones bioquímicas relacionadas con la ERET mediante diálisis peritoneal.

Conclusiones: la linfopenia se encontró en cerca de la mitad de los pacientes con ERET y se asoció con el incremento de infecciones; el tipo de infecciones fue similar a lo observado en pacientes sin linfopenia y diferente al observado en pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas que afectan a los linfocitos.

Resumen

Se obtuvieron los valores medios, desviación estándar, mínimos y máximos de cada parámetro de laboratorio, determinándose los porcentajes de valores anormales de cada uno, y obteniéndose, entre otros, el porcentaje de casos con linfopenia. Además, se correlacionaron entre sí los valores absolutos de cada parámetro, tanto al momento del diagnóstico como al inicio del tratamiento dialítico y durante seguimiento mediante el método de coeficiente *r* de Pearson. La significancia de las correlaciones se obtuvo mediante el estadístico *t* de Student. Los valores de los parámetros de laboratorio de los mismos pacientes al inicio del diagnóstico, antes de procedimiento dialítico y durante el seguimiento se compararon también mediante la prueba de *t* de Student para muestras pareadas. Se correlacionaron los casos con y sin linfopenia con los parámetros clínicos observados mediante la prueba de Chi cuadrada.

Para los cálculos estadísticos se empleó el programa electrónico IBM SPSS Statistics v.15, IBM Corp. o las opciones estadísticas de Excel de Microsoft Corp.

Resultados

En el cuadro I se presentan las características generales de la población estudiada con anotación de los diagnósticos asociados a la ERET y su distribución de acuerdo al sexo del paciente. Con excepción de los casos asociados a uropatía obstructiva, no existieron diferencias significativas en la distribución de los diagnósticos. En el grupo de uropatías obstructivas en el hombre se encuentran los casos de cáncer de próstata (4), uropatía obstructiva postinflamatoria (10), hipertrofia prostática benigna (11) y litiasis en vías urinarias (12 casos). Estos últimos predominaron claramente sobre los casos de litiasis en las mujeres (12 frente a 3).

En el cuadro II se presentan los valores medios, desviación estándar, valor mínimo y máximo para cada uno de los parámetros relevantes de biometría hemática y química sanguínea al ingreso. Todos los pacientes, excepto uno con 14.2 g/dL, tenían anemia de moderada a severa; solo 6/190 (3 %) tenían leucopenia (< 4000/uL), mientras que 61/190 (32 %) tenían leucocitosis (> 11000/uL) y 123/190 (65 %) cursaban con leucocitos dentro de lo normal. En relación a los linfocitos, 89/190 (47 %) tenían linfopenia (< 1000/uL) y 23 (12 %) cursaban con linfopenia de < 500/uL. Todos los valores de creatinina se encontraban por arriba de lo normal y solo en un paciente se reportó cifra de urea normal (20 mg/dL) en el resto se encontró elevada. En 82/147 pacientes (56 %), la albúmina se encontró por debajo de 3.0 g/dL; en los restantes se informó dentro de valores normales.

Se encontró correlación negativa significativa entre los valores absolutos de linfocitos y los valores de urea y creatinina ($p < 0.05$). La cifra de hemoglobina también correlacionó negativamente con las de urea y creatinina ($p < 0.01$). Los leucocitos totales correlacionaron con la cifra de urea y tanto la cifra de esta última como la de creatinina correlacionaron fuertemente entre sí ($p < 0.01$). Por otro lado, no existió asociación significativa de la linfopenia con el sexo del paciente (Chi cuadrada = 3.9; $p > 0.05$) ni con un diagnóstico primario en particular de los asociados a la ERET (Chi cuadrada = 3.8; $p > 0.05$, cuadro III).

De los 190 pacientes iniciales, 75 fueron admitidos para estabilización y eventualmente diálisis. El tratamiento médico consistió inicialmente, según el caso, en dieta hipoproteica, hiposódica, corrección de alteraciones electrolíticas, control de diabetes (insulina, glibenclamida, metformina), antibióticos (ceftriaxona, cefotaxime, ciprofloxacino, levofloxacina), medicamentos antihipertensivos (losartán, telmisartán, amlodipino, captopril, metoprolol), diuréticos (furosemide y espironolactona), omeprazol, raniti-

Cuadro I Características generales y diagnósticos asociados

Parámetro	Masculino	Femenino	p
Sexo	88	102	Rel M:F = 0.86
Edad promedio	55.5	56.1	> 0.05*
Rango	16 – 89	17 – 84	
Enfermedades asociadas a la ERET			
Diabetes mellitus	38 (43 %)	58 (63 %)	< 0.001**
Hipertensión	28 (32 %)	41 (40 %)	
Urop. Obstr/Litiasis	37 (42 %)	7 (7 %)	
Hipotrofia renal	6 (7 %)	2 (2 %)	
Nefropatía primaria no determinada	8 (9 %)	14 (14 %)	
Otros	4 (5 %)	4 (4 %)	

t de Student no pareada

** Chi cuadrada. La significancia de la diferencia depende básicamente de la distribución de los casos de uropatía obstructiva; sin ellos p > 0.05

dina, ácido fólico, fumarato ferroso, gluconato de calcio, calcitriol, calcio, eritropoyetina, salbutamol, paracetamol, y otros.

La comparación de las alteraciones tanto hematológicas como bioquímicas iniciales en los pacientes hospitalizados, con los mismos parámetros justo antes de iniciar diálisis, un promedio de 24 días después, mostró cifras comparables de hemoglobina, leucocitos, urea y creatinina en todos los pacientes (t pareada). Por otra parte, la albúmina descendió significativamente de 2.9 g/dL (IC95%: 2.7-3.0) a 2.5 g/dL (IC95%: 2.3-2.8; p < 0.01) y los linfocitos también descendieron significativamente de 1276/uL (IC95%: 1121-1430) a 990/uL (IC95%: 857-1124; p < 0.001), esto, a pesar de que la cifra de leucocitos totales se mantuvo prácticamente igual. El número de casos con linfopenia (< 1000/uL) en esta subpoblación pasó de 30/75 (40 %) a 43/75 (57 %) (Chi cuadrada, 4.510; p < 0.05).

A todos ellos se les propuso diálisis. Sin embargo, solo a 59 de ellos se les proporcionó cuando menos un tratamiento dialítico, los 16 restantes solicitaron su alta antes de iniciar la diálisis planeada.

En el cuadro IV se muestran los valores resultantes de la comparación de los exámenes de laboratorio

practicados justo antes y durante el tratamiento dialítico en 41 a 59 pacientes en los que se obtuvieron datos pareados. Los valores que se muestran para los pacientes en diálisis representan el promedio de los estudios tomados durante su seguimiento.

La terapia dialítica se manejó inicialmente de manera intensiva o como diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), dependiendo de las características clínicas generales y de los requerimientos específicos de los pacientes derivados de lo avanzado de la enfermedad, infecciones intercurrentes, otras complicaciones, etc. El tratamiento en general no fue óptimo, derivado de factores administrativos (disponibilidad oportuna de suministros) y/o médicos (infección del catéter peritoneal, etc.). Los pacientes recibieron, además, de diversa forma los medicamentos arriba enunciados para los pacientes hospitalizados.

El tiempo de seguimiento de los 59 pacientes bajo tratamiento dialítico fue en promedio de 186 días (2 a 271 días). El número de controles de laboratorio bajo tratamiento varió de 1 a 7 análisis. Los resultados en general muestran mejoría de todos los parámetros estudiados a pesar de la irregularidad del tratamiento. En especial, es notoria la baja de la urea de un pro-

Cuadro II Parámetros de laboratorio iniciales en pacientes con ERET

	Biometría hemática			Química sanguínea		
	Hemoglobina g/dL	Leucocitos /uL	Linfocitos /uL	Creatinina mg/dL	Urea mg/dL	Albúmina g/dL
X	8.0	10606	1246	12.1	219	2.9
DS	2.1	6552	737	8.2	112	0.6
Mín	3.2	2870	55	1.7	20	0.8
Máx	14.2	50900	3948	44.2	691	4.4
n	190	190	190	190	187	147

medio de 232 mg/dL a 147 mg/dL y que esta baja, acompañada de la baja de creatinina de 15.8 a 11.7 mg/dL promedio, se acompaña de la recuperación de la cifra de linfocitos a pesar de disminución de la cifra de leucocitos y elevación de la cifra promedio de hemoglobina. En término discretos, a pesar de la baja significativa de los niveles de urea y creatinina, ningún caso en diálisis recupera valores normales. Lo mismo puede decirse de la cifra de hemoglobina, la cual si bien se eleva significativamente, no alcanza valores normales en casi ningún paciente, excepto en uno (13.2 g/dL) a pesar de que prácticamente todos los casos recibieron eritropoyetina como parte del tratamiento durante la diálisis.

En el caso de la cifra de leucocitos además de descender significativamente de 11095 a 8633/uL promedio, el número de casos con más de 11000 células/uL (valor superior de referencia) descendió significativamente de 20/57 a 8/57 (Chi cuadrada 6.817; p < 0.001) y, paradójicamente, el número de pacientes con linfocitos normales subió de 26/58 a 40/58 (Chi cuadrada 6.889; p < 0.001) disminuyendo proporcionalmente el número de casos con linfopenia de 32/58 (55 %) a 18/58 (31 %). La linfopenia persistente (< 500/uL) se observó solo en 6 de estos casos.

Durante el seguimiento de los 59 pacientes en diálisis, se tomaron de 95 a 142 determinaciones laboratoriales diversas. La correlación de todos los análisis tomados en un promedio de 186 días de seguimiento mostró nuevamente las correlaciones negativas significativas entre los linfocitos y la urea (p < 0.01) y entre la hemoglobina y la urea (p < 0.01) y creatinina (p < 0.05) y la positiva entre la urea y creatinina (p < 0.01).

La comparación del tipo y frecuencia de infecciones en la población de pacientes estudiados tanto antes como durante el tratamiento sustitutivo mostró que las infecciones se incrementaron significativamente durante este último; de 13 a 54 episodios infecciosos en los 59 pacientes (p < 0.01). Sin embargo, el incre-

Cuadro III Distribución de los casos con y sin linfopenia de acuerdo al diagnóstico

Diagnósticos	Linfopenia	Sin linfopenia	Total
Diabetes mellitus	21	26	47
DM + Hipertensión	21	28	49
Hipertensión	10	10	20
Uropatía obstructiva sola	19	15	34
Hipotrofia renal	6	4	10
Nefropatía primaria	1	4	5
Otros	11	14	25
Total	89	101	190

Chi cuadrada = 3.8; p > 0.05

mento se debió casi exclusivamente a 30 episodios de peritonitis asociados al empleo de catéter peritoneal (Tenckhoff) para el procedimiento dialítico.

Con el propósito de estudiar la posible trascendencia clínica de la linfopenia observada, se correlacionó el número de episodios infecciosos durante el tratamiento dialítico con la presencia de linfopenia en el momento de la infección, comparándolos con las infecciones en el momento de un estudio hematológico sin linfopenia. En el cuadro V, se presentan los resultados de dicha correlación. Como puede observarse, la presencia de infecciones correlaciona significativamente con la de linfopenia.

El riesgo de infección en presencia de linfopenia es de 54 % y el correspondiente cuando no existe linfopenia es de 20 %. El riesgo relativo (RR) es de 2.644 (IC 95 % = 1.682-4.158) veces el riesgo de una infección en ausencia de linfopenia. La razón de probabilidades (OR) es de 4.57 (IC 95 % = 2.950-7.087).

El valor promedio de los linfocitos en los 54 estudios asociados a una infección fue de 962/uL (IC 95 %;

Cuadro IV Parámetros de laboratorio en pacientes con ERET antes (AD) y durante (diálisis)

	Biometría hemática						Química sanguínea					
	Hemoglobina g/dL		Leucocitos /uL		Linfocitos /uL		Creatinina mg/dL		Urea mg/dL		Albúmina g/dL	
	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis	AD	Diálisis
X	7.7	8.5	11095	8633	1011	1346	15.8	11.7	232	147	2.5	2.4
DS	1.8	1.6	1788	1642	595	570	8.6	5.9	109	65	0.5	0.7
n	57		57		58		59		57		41	
t*	-3.295		2.789		-3.676		4.682		6.861		0.835	
p	< 0.001		< 0.001		0.001		< 0.001		< 0.001		0.411	

*t pareada

Cuadro V Correlación de infecciones con linfopenia en pacientes en diálisis

	Infección	No infección	Total
Linfopenia	34	29	63
Linfocitos normales	20	78	98
Total	54*	107**	161

Chi cuadrada = 19.37; $p < 0.0001$

*54 infecciones en 42 pacientes; **107 estudios en 47 pacientes

791-1134) comparado con el valor promedio obtenido en 107 estudios no asociados a una infección, que fue de 1507 (IC 95 %; 1376-1639); la diferencia entre estos dos grupos es significativa (t de Student para muestras independientes = 4.82; $p < 0.0001$)

Sin embargo, la comparación de los tipos de infecciones que se presentaron durante diálisis tanto con linfocitos normales como con linfopenia revela que no hubo una diferencia significativa en la distribución relativa de las mismas. Es de hacer notar que entre los pacientes con linfopenia se presentaron siete eventos de neumonía; proceso infeccioso que se encuentra ausente en el grupo con linfocitos normales. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó niveles significativos entre ambos grupos mediante la prueba de Chi cuadrada. Los procesos neumónicos se encontraron además, repartidos entre neumonías nosocomiales (3) y adquiridas en la comunidad (4).

No se encontraron diferencias entre los gérmenes aislados en los procesos infecciosos dependiendo de si tenían o no linfopenia ni tampoco se encontró alguna asociación de la linfopenia con algún medicamento en particular de los muchos que recibieron estos pacientes.

Por último, en el cuadro VI, se presentan las características generales de seis pacientes que cursaron con linfopenias persistentes de menos de 400 linfocitos/uL durante diálisis, dos de ellos con cifras de menos de 200 linfocitos/uL. Sin bien todos estos pacientes tuvieron alguna infección asociada, no existió alguna relación particular de la linfopenia extrema con algún tipo particular de diagnóstico primario, con algún germen o proceso infeccioso.

Cuadro VI Pacientes con linfopenia extrema persistente (< 400/uL)

No.	Sexo	Edad	Linfocitos/uL	Diagnóstico primario	Infección asociada
1	F	62	31	Diabetes mellitus	Peritonitis
2	M	75	50	Uropatía obstructiva	Neumonía
3	F	43	211	Hipertensión arterial	Peritonitis
4	F	50	346	Diabetes mellitus	Peritonitis
5	M	64	355	Uropatía obstructiva	Absceso pélvico
6	F	55	381	Hipertensión arterial	Peritonitis

Conclusiones

El grupo de pacientes con ERET estudiados es similar a los que se han reportado por otros autores en adultos en el país² o en el extranjero,³ en donde predominan los pacientes con diabetes mellitus con o sin hipertensión y los pacientes con hipertensión esencial, seguidos de los pacientes con uropatías obstructivas crónicas como diagnósticos primarios asociados a la ERET.

Los pacientes estudiados presentan además características bioquímicas y hematológicas similares a lo reportado en otras series: anemia moderada, leucocitosis, uremia, elevación de creatinina, baja de albúmina y linfopenia.³⁻⁵ Dentro de estos parámetros y de acuerdo con los objetivos del presente estudio, se corroboró que los pacientes con ERET (Estadio 5, KDOQI) frecuentemente cursan con linfopenia, misma que se pudo caracterizar de forma adecuada. En nuestra serie, la linfopenia menor a 1000 linfocitos/uL se observó en 47 % de los 190 pacientes en el momento del diagnóstico, y en 12 % la linfopenia inicial era inferior a 500/uL. Paradójicamente, la linfopenia en estos pacientes se presenta a pesar de que el 32 % del total de pacientes cursaba con leucocitosis de más de 11000/uL. La cifra de linfocitos observada correlacionó inversamente con el incremento de urea y creatinina, al igual que lo hizo la cifra de hemoglobina. En los 190 pacientes iniciales con ERET, la linfopenia no se encontró asociada al diagnóstico primario ni al sexo del paciente lo que presupone una fisiopatología común de la linfopenia en todos los pacientes con ERET independiente del diagnóstico primario.

Llama la atención que una vez ingresado al paciente al entorno hospitalario y habiendo iniciado las medidas de cuidados generales, control de infecciones y dieta especial, la linfopenia se hizo más evidente y aumentó significativamente el número de pacientes con la misma, alcanzando al 57 % de ellos. Al mismo tiempo el porcentaje de pacientes con linfopenia de menos de 500/uL también aumentó de 12 al 24 %. En contraste, las cifras de hemoglobina y leucocitos totales permanecieron estables, al igual que los parámetros bioquímicos relacionados a la ERET antes de

diálisis, con excepción de la albúmina que descendió significativamente de 2.9 a 2.5 g/dL en promedio, en relación a la dieta hipoprotéica terapéutica.

Una vez que el paciente se sometió a alguna modalidad de tratamiento dialítico, se observaron cambios significativos en todos los promedios de los parámetros hematológicos y bioquímicos; la hemoglobina mejoró de 7.7 a 8.5 g/dL, los leucocitos totales bajaron de 11095 a 8633/uL, la urea descendió de 232 a 147 mg/dL, la creatinina también descendió de 15.8 a 11.7 mg/dL y, en contraste, la cifra de linfocitos se incrementó de 1011 a 1346/uL. Paralelamente, en los 59 pacientes que se siguieron, el número de casos con linfocitos normales ascendió de 26 (45 %) a 40 (70 %). Nuevamente se observó una correlación inversa significativa entre el número de linfocitos y el nivel de la cifra de urea al igual que la hemoglobina y la urea.

En conjunto, estos datos proporcionan una imagen sólida del cuadro hematológico de los paciente con ERET tanto antes de tratamiento sustitutivo como durante el mismo, el cual está caracterizado por anemia de moderada a severa (99 %), leucocitos normales o elevados (a expensas de granulocitos; 97 %) y linfopenia (47 %) que tienden a corregirse con el tratamiento sustitutivo.

Como es ampliamente conocido, el paciente con ERET desarrolla anemia de moderada a severa debido a la producción deficiente de eritropoyetina por el riñón, disminución de la supervivencia de los glóbulos rojos, alteración del metabolismo del hierro y a factores adicionales "tóxicos" y carenciales que actúan sobre precursores hematopoyéticos.⁶⁻⁸ Así, todos los pacientes estudiados, excepto uno, cursaban con anemia a su ingreso con un valor medio de 8.0 g/dL y aquellos que siguieron a diálisis, experimentaron una mejora leve pero significativa. En general, se espera una mejora de la cifra de hemoglobina hasta alcanzar alrededor de 12 g/dL. La falta de una mejora más sustantiva en este grupo, se debió al empleo irregular de la diálisis, a la inconsistencia en la administración de eritropoyetina y a las dificultades para la obtención de sangre de donación para estos pacientes.

Menos conocidos y más difíciles de interpretar son los cambios que se presentan en la fórmula blanca en ERET. Tal como se acotó previamente, los pacientes estudiados cursaban con leucocitos normales o elevados a expensas de granulocitos y, paradójicamente, alrededor del 50 % de los pacientes cursan con linfopenia de menos de 1000/uL, y el 12 % con linfopenias de menos de 500/uL. Es notorio que el valor de leucocitos totales correlacione directamente con la cifra de urea al tiempo que los linfocitos circulantes correlacionan inversamente con los valores de azoados, especialmente con la urea, lo cual supone una relación directa entre ellos en ambos casos. Por un lado,

la elevación de neutrófilos podría ser resultado de estimulación de la producción similar a un estado de "inflamación aguda" derivada de una acción citotóxica de la urea u otros elementos que se elevan a la par que la urea, (pero que no son medidos normalmente) sobre células no hematológicas y linfocitos, similar a lo que sucede con la línea eritropoyética.⁷⁻⁹ Sin embargo, es muy probable que el efecto de retención de algunas sustancias en el estado urémico sea complejo e indirecto sobre los leucocitos circulantes, ya que los cultivos de linfocitos con suero de pacientes con ERET y otras experimentos similares no han demostrado un efecto citotóxico directo sobre ellos.¹⁰⁻¹¹

Las alteraciones leucocitarias observadas en nuestra serie son similares a las observadas previamente en casos de ERET sometidos a hemodiálisis.^{4,5} Para explicarlas, Papadimitriou *et al.*⁴ especularon que la remoción de los factores tóxicos derivados de la uremia pudiera estar relacionada con los cambios observados en linfocitos y que la adherencia de los neutrófilos a la membrana de diálisis pudiera estar contribuyendo a la baja de la cuenta posterior al procedimiento. Los pacientes en nuestra serie presentaron los mismos cambios y no recibieron hemodiálisis, por lo que la baja de neutrófilos postdialítica no puede estar relacionada solo a factores de adherencia a una membrana de diálisis. Por otro lado, en el estudio y seguimiento de una cohorte de 267 pacientes con ERET, Agarwal y Light⁵ observaron linfopenia y eosinofilia y pudieron correlacionar incrementos agudos de las cuentas leucocitarias con el pronóstico de evolución a enfermedad renal terminal y muerte. La linfopenia sola, por otro lado, se ha correlacionado con la mortalidad de los pacientes con ERET.^{3,5,12,13} La mortalidad no fue analizada en nuestra serie.

A pesar de que la mayor parte de los pacientes cursan con leucocitos normales o elevados, que en teoría serían suficientes para la defensa de infecciones, el hecho de que en el presente trabajo la linfopenia se haya encontrado asociada a infecciones y de que el riesgo relativo de infección en presencia de linfopenia de 2.64 veces el mismo riesgo cuando no existe la linfopenia sugiere que independientemente de los valores de leucocitos neutrófilos, la linfopenia es un factor contribuyente directo al aumento de infecciones en esta población. Por lo tanto, al margen de su causa íntima, la linfopenia constituye un marcador para la posibilidad de infecciones en pacientes con ERET y puede servir de base para protocolos profilácticos de infección en estos casos.

Otros autores han observado además alteraciones funcionales de los linfocitos, alteraciones en la distribución de las subpoblaciones circulantes de los mismos y alteraciones en otros componentes del sistema inmune tanto innato como adaptativo,¹⁴⁻¹⁹ que en con-

junto contribuyen a la susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes. En el futuro será necesario llevar a cabo los estudios de función inmune y en especial linfocitaria en relación con el diagnóstico primario con el objeto de determinar claramente las alteraciones funcionales que correspondan al proceso primario y aquellas que corresponden a la retención azoada y de otras sustancias.

También es interesante el observar que a pesar de la linfopenia –que en varios casos fue comparable a lo que se ve en estados avanzados de inmunodeficiencia adquirida– el tipo de infecciones que presentaron estos pacientes es similar a lo observado en pacientes sin linfopenia (excepto, quizás, en lo que se refiere a procesos neumónicos). Este comportamiento distingue la linfopenia de la ERET de la observada en inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas que afectan a los linfocitos, ya que en ellas las infecciones tienden a ser de un tipo específico, diferente de las observadas en pacientes sin alteraciones linfocitarias, por ejemplo: candidiasis, cryptococosis, neumonías por *Pneumocystis carinii*, etc. Estas infecciones no se observaron en nuestros pacientes.²⁰⁻²³

Esta observación lleva necesariamente a establecer la duda razonable sobre si la linfopenia circulante observada es producto de la disminución del número

total de linfocitos o si solo es producto de redistribución de las pozas linfocitarias afectando únicamente a los linfocitos circulantes y no a la masa linfocitaria total corporal (linfopenia facticia), hecho que deberá estudiarse en el futuro.

Por último, es importante señalar que recientemente varios autores han definido un fenómeno de fondo en ERET caracterizado por desnutrición, inflamación crónica y aterosclerosis relacionado con la mortalidad por falla cardíaca.²⁴⁻²⁶ En ese contexto, el fenómeno central en la ERET es la inflamación crónica relacionada con estrés oxidativo y está definida por elevación de reactantes de fase aguda, linfocinas proinflamatorias circulantes y alteraciones hematológicas similares a lo encontrado en el presente trabajo que en conjunto correlacionan con mortalidad. Este concepto permite establecer posibilidades de entendimiento de las alteraciones leucocitarias observadas y de control del fenómeno inflamatorio en ERET y de esa manera poder influir en el futuro sobre su mortalidad.²⁷

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 39:S1-S266,2002 (suppl 1).
- Cueto-Manzano AM: Peritoneal dialysis in Mexico. Kidney International, 2003;63 Supplement 83:S90-S92.
- Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen Jr WF, Lowrie EG. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1167-1173. DOI: 10.1093/ndt/gfg066
- Papadimitriou M, Baker LRI, Seitanidis B, Sevitt LH, Kurlalakeii AE: White Blood Count in Patients on Regular Haemodialysis. British Medical Journal 1969;4:67-69.
- Agarwal R, Light RP. Patterns and Prognostic Value of Total and Differential Leukocyte Count in Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:1393-1399. DOI: 10.2215/CJN.10521110.
- Caro J, Erslev AJ. Anemia of Chronic Renal Failure. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology. 6th ed. New York, NY: McGraw Hill. 2001:399-405.
- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23(10):1631-1634. Published online Aug 30, 2012. DOI: 10.1681/ASN.2011111078
- Babitt JL, Lin, HY. Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD Am J Kidney Dis. 2010; 55(4): 726-741. DOI:10.1053/ajkd.2009.12.030.
- Vanholder R1, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003 May;63(5):1934-43.
- Daniels JC, Remmers AR Jr, Sarles HE, Fish JC, Cobb EK, Levin WC, Ritzmann SE. Interpretation of nucleic acid synthesis. Studies in renal-failure lymphocytes. J Reticuloendothel Soc. 1970 Sep;8(3):240-7.
- Stewart E, Miller TE. Host Immune Status In Uraemia. II. Serum Factors and Lymphocyte Transformation. Clin. Exp. Immunol. 1980;41:123-129.
- Carvounis CP, Manis T, Coritsidis G, Dubinsky M, Serpente P. Total Lymphocyte Count: a Promising Prognostic Index of Mortality in Patients on CAPD Peritoneal Dialysis International, 2000 Vol. 20, pp. 33-38.
- Cueto-Manzano AM, Quintana-Piña E, Correa-Rotter R. Long-Term CAPD Survival and Analysis of Mortality Risk Factors: 12-Year Experience of a Single Mexican Center. Peritoneal Dialysis International 2003 Vol 21, pp. 148-153.
- Daniels JC, Sakai H, Remmers Jr AR, Sarles HE, Fish JC, Cobb EK, Levin WC, Ritzmann SE: In vitro reactivity of human lymphocytes in chronic uraemia: Analysis and Interpretation. Clin Exp Immunol 1971; 8:213-227.
- Pahl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R Vaziri ND: Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. Nephrol Dial Transplant 2010;25: 205-212 DOI: 10.1093/ndt/gfp397

- Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. Kidney International 2006 70:371-376.
- Betjes MGH, Langerak AW, van der Spek A, de Wit EA, Litjens NHR. Premature aging of circulating T cells in patients with end-stage renal disease. Kidney International 2011;80, 208-217. DOI:10.1038/ki.2011.110.
- Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of Uremia on Structure and Function of Immune System. J Ren Nutr. 2012;22(1):149-156. DOI:10.1053/j.jrn.2011.10.020
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1526-1533. DOI: 10.2215/CJN.00950208
- Cole TS, Cant AJ. Clinical experience in T cell deficient patients. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:9. Disponible en: <http://www.aacijournal.com/content/6/1/9>
- Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(6):1329-41.e2; quiz1342-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.047.
- Dropulic LK, Cohen JI. Severe Viral Infections and Primary Immunodeficiencies. Clin Infect Dis. 2011 Nov;53(9):897-909. DOI: 1093/cid/cir610. Epub 2011 Sep 29.
- Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, Pneumocystis carinii pneumonia, cerebral toxoplasmosis and Mycobacterium avium complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. Braz J Infect Dis 2014;18(2):196-10.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. Kidney International 2002;62:1524-538.
- Stenvinkel P, Bárány P: Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. Nephrol Dial Transplant 2002;17 Suppl 5:32-7.
- Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1684-688.
- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? Nephrol Dial Transplant 2002;17 [Suppl 8]:33-8.

Verapamilo en conjunto con prendas de compresión en el tratamiento de cicatriz patológica causada por quemadura

Guillermo Ramos-Gallardo,^a Ariel Miranda-Altamirano,^a Rebeca Valdes López,^a Sandra Figueroa-Jimenez,^a Leonel García-Benavides^a

Verapamil in conjunction with pressure therapy in the treatment of pathologic scar due burn injury

Background: Keloids and hypertrophic scars are dermal fibro-proliferative disorders unique to humans. Their treatment is a true challenge with multiple options, but not all the time with good results. Unfortunately this problem is not uncommon in patients with history of burn injury. The aim of this article is to evaluate the use of verapamil and pressure garments in patients with hypertrophic or keloid scar caused by burn injury.

Methods: We included patients with a hypertrophic or keloid scar caused by burn injury candidate to treatment with pressure garment. The pathologic scars were evaluated by serial photographic records, Vancouver and Posas scales. The scales of Vancouver and Posas were compared with *t* Student.

Results: We included 13 scars in 11 patients. Four scars were located in the legs, 4 in the arms, 4 in the face-neck and 1 in the abdomen. The dose of verapamil was calculated .03mg per kg. Injections were scheduled every 7 to 10 days until complete 6 sessions. Taking in count Posas scale, patients referred improvement in pigmentation (.01), thickness (.005), pliability (.01) and surface area (.004). In the Vancouver scale the observers mentioned improvement in elevation (.008), pigmentation (.014), vascularity (.022), flexibility (.014) and pruritus (.003). No adverse effects were found in verapamil injection.

Conclusions: Verapamil was useful in conjunction with pressure garment to improve the condition of the keloid and hypertrophic scar caused by burn.

Keywords Palabras clave

Keloid Queloide
Burns Quemaduras
Verapamil Verapamilo
Cicatrix, hypertrophic Cicatriz hipertrófica

El proceso patológico que incluye las cicatrices hipertróficas o queloides son un problema de difícil manejo en pacientes con antecedentes de quemaduras. Extensas áreas se ven afectadas causando limitación en el movimiento y la función. Una opción útil de tratamiento es la terapia de presión, especialmente la utilizada con prendas, herramientas con un amplio uso en América del Norte y Europa.¹⁻³ Los pacientes con secuelas por quemaduras deben ser seguidos por un equipo multidisciplinario, donde muchos especialistas están involucrados con el fin de iniciar la rehabilitación e identificar alguna limitación en la función o el movimiento.

Por desgracia, durante el proceso de maduración de la cicatriz, además de las diversas medidas y esfuerzos, el problema continúa limitando la calidad del vida de los pacientes.^{2,3} Proponemos en estos paciente utilizar verapamilo intralesional en combinación con terapia de presión, prendas. Ya que el verapamilo ha demostrado ser una herramienta útil en el tratamiento de la cicatrización patológica, se han reportado en la literatura cambios en la forma de los fibroblastos y la disminución de interleucina 6, así como de otros marcadores.⁴⁻⁶ No existen informes en población mexicana acerca de este medicamento en pacientes con problemas de cicatrización por secuela de quemadura.

Métodos

Realizamos un estudio prospectivo que se llevó a cabo en pacientes con cicatriz queloide o hipertrófica a partir de enero de 2014 a junio de 2014.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de lesión por quemadura (menos de 12 meses) con cicatrización patológica (hipertrófica o queloide) candidatos a manejo con prendas de compresión.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca" (número: 1376-14).

Los casos fueron documentados con imágenes de la cicatriz patológica (hipertrófica o queloide) antes y al final del tratamiento. Las escalas Posas y Vancouver fueron evaluados antes y después del tratamiento. Se inyectó verapamilo intralesional como tratamiento adicional a las cicatrices. La medicación se administró cada 7 a 10 días hasta completar 6 sesiones. Las dosis

^aUnidad de Atención al Niño Quemado, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Guillermo Ramos-Gallardo
Teléfono: (33) 3632 1077
Correo electrónico: guiyermoramos@hotmail.com

Introducción: la cicatriz queloide y la hipertrófica son desordenes fibro-proliferativos únicos de los humanos, su tratamiento representa un reto en con pocas opciones. El uso de prendas de compresión resulta útil, sin embargo el proceso de maduración no es tan rápido; decidimos usar verapamilo para facilitar este proceso y poder mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar el uso del verapamilo y las prendas de compresión en pacientes con cicatrización patológica como consecuencia de quemadura.

Métodos: incluimos pacientes con cicatrización patológica, ya sea queloide o hipertrófica, causada por quemadura. La cicatriz fue evaluada con fotografías seriadas, escala de Vancouver y Posas. Los resultados fueron comparados con la prueba de *t* de Student.

Resultados: incluimos 13 cicatrices en 11 pacientes. La localización de las cicatrices fue en: brazos 4, piernas 4, cara y cuello 1, y abdomen 1. La dosis de verapamilo se calculó a .03 mg por kg de peso. Las inyecciones se aplicaron de manera intralesional y se administraron cada 7 a 10 días, hasta completar 6 sesiones. Encontramos mejoría en los siguientes parámetros de la escala de Posas: pigmentación, pliability, endurecimiento y superficie. En la escala de Vancouver: elevación, pigmentación, vascularidad, flexibilidad y prurito. No encontramos efectos adversos con la administración de verapamilo.

Conclusiones: el verapamilo fue útil en conjunto con las prendas de compresión para mejorar las condiciones de la cicatriz queloide e hipertrófica causadas por lesiones por quemadura.

Resumen

se calcularon en base a 0.03 mg por kg. Los resultados de las escalas Posas y Vancouver se compararon con la prueba *t* de Student.

Resultados

Se evaluaron 126 pacientes con historia reciente de lesiones por quemaduras en seis meses a partir de enero de 2014 y junio de 2014. De ellos 45 pacientes (35 %) fueron candidatos a la terapia de presión (prendas con el nombre comercial Cicamed). De los cuales incluimos 11 pacientes (8.5 %) que aceptaron, tanto ellos como sus padres, participar en el estudio. La presión que proporcionaron las prendas sobre las cicatrices fue de 25 mm/Hg. Se administró verapamilo intralesional en 13 cicatrices.

El cuadro I muestra al paciente, la ubicación y el tipo de cicatriz evaluados. La figura 1 muestra el ejemplo de la cicatriz en la cara y el cuello, antes y después del tratamiento con verapamilo.

El medicamento se administró cada 7 a 10 días hasta completar 6 sesiones. No observamos efectos secundarios o colaterales con la administración del fármaco.

Los cuadros II y III muestran los resultados que comparan antes y después del tratamiento con escalas Posas y Vancouver.

Discusión

El uso temprano de las prendas de compresión se recomienda de forma rutinaria en diferentes centros

Cuadro I Pacientes, localización, tamaño de la cicatriz, causa y tiempo de evolución

Paciente	Localización	Tamaño de la cicatriz	Causa	Tiempo de evolución
Masculino, 7 años	Cara	6 cm por 1.5 cm	Quemadura, fuego	8 meses
Masculino, 7 años	Cara	3 cm por 2 cm	Quemadura, fuego	8 meses
Masculino, 15 años	Cuello	5 cm por 1 cm	Quemadura, fuego	10 meses
Femenino, 1 año	Brazo derecho	8 cm por 2 cm	Escaldadura	3 meses
Femenino, 1año	Brazo izquierdo	12 cm por 4 cm	Escaldadura	3 meses
Femenino, 6 años	Brazo derecho	2 cm por .5 cm	Escaldadura	10 meses
Femenino, 6 años	Abdomen	8 cm por 1 cm	Escaldadura	10 meses
Femenino, 6 años	Pierna derecha	7 cm por 1.5 cm	Escaldadura	10 meses
Femenino, 6 años	Pierna izquierda	7 cm por 2 cm	Escaldadura	10 meses
Masculino, 12 años	Pierna izquierda	9 cm por 5 cm	Quemadura, fuego	11 meses
Femenino, 12 años	Hombro izquierdo	15 cm por 12 cm	Quemadura, fuego	6 meses
Masculino, 16 años	Nariz	1 cm por 1 cm	Quemadura, fuego	11 meses
Masculino, 16 años	Cara y cuello	12 cm por 7 cm	Quemadura, fuego	11 meses



Figura 1 A. Cicatriz patológica antes del tratamiento; B. Cicatriz patológica después del tratamiento

alrededor del mundo, aunque no es perjudicial para los pacientes, los informes y las pruebas muestran resultados diferentes. La terapia de presión fue popularizada por primera vez en el Shriners Burn Hospital de Galvestone. En 1971, Larson, del mismo grupo, informó que la terapia de presión disminuyó la cicatrización hipertrófica después de la lesión térmica,¹ muchos informes fueron seguidos sin evidencia de estudios controlados. En los últimos años se han publicado diferentes trabajos, los resultados de estos estudios suelen variar entre sí. Anzarut *et al.* publicaron en 2009 un metaanálisis que incluye diferentes ensayos que reportan el uso de las prendas de compresión, y llegaron a la conclusión de que no hay pruebas suficientes para apoyar el uso habitual de estas mismas.²

Las prendas de compresión pueden mejorar el proceso de maduración mediante la restricción del flujo de sangre a la zona de la cicatriz, y la compresión constante que inhibe el crecimiento de tejido hipertrófico. La presión facilita el control de la síntesis de colágeno por la reducción del suministro de sangre, oxígeno y nutrientes, lo que se puede notar por la disminución del enrojecimiento de la cicatriz y el edema.^{1,2}

Engrav y su grupo, en Seattle, hicieron un estudio bien diseñado donde proponen un uso racional de las prendas de compresión. El tamaño de la cicatriz, la ubicación y el grado de profundidad de la quemadura

Cuadro II Escala de Posas antes y después del tratamiento, se consideró estadísticamente significativo una p igual o menor a 0.05

Parámetro	p igual o menor a 0.05
Vascularidad	0.01
Pigmentación	0.01
Grosor	0.005
Alivio síntomas	0.003
Pliabilidad	0.01
Superficie	0.004

fueron analizados. Presentaron un estudio retrospectivo durante 12 años con un seguimiento de un año en el que se incluyeron 54 pacientes. Llegaron a la conclusión de que el beneficio de esta terapia puede sugerirse en cicatrices por quemaduras de segundo grado profundo y tercer grado en las que se usó injerto de piel, cicatrices que han curado espontáneamente en cuestión de varias semanas, niños y adultos jóvenes, personas de color y lugares del cuerpo donde la compresión se puede aplicar.³

En nuestro centro, como en muchos centros de todo el mundo, diferentes especialistas están involucrados en el seguimiento de los pacientes. Se promueve el movimiento precoz y la fisioterapia. El ultrasonido y la estimulación eléctrica se utilizan de manera habitual cuando la ubicación de la cicatriz lo permite.

El departamento de psicología evalúa a cada paciente y propone el tratamiento de acuerdo a diferentes factores, donde la percepción de la cicatriz y la función son el foco principal. El apoyo familiar es importante en el cuidado de nuestros pacientes, con el fin de tener un buen cumplimiento del tratamiento, principalmente en el caso de la terapia de presión, debido a la edad de nuestros pacientes, se hace difícil seguir las instrucciones sin la ayuda de los padres. Además de nuestros esfuerzos, en algunos casos no se encuentra mejoría de las cicatrices, lo cual repercute en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Teniendo en cuenta la evidencia reciente con el uso de verapamilo propusimos el uso temprano de este medicamento; asimismo, estamos convencidos de que la terapia de presión es una herramienta útil en el tratamiento de la cicatriz después de una lesión por quemadura.

El verapamilo tiene diferentes beneficios sobre el crecimiento queloide del fibroblasto. Hay informes que mostraron el efecto sobre la interleucina 6 (IL-6) y la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular, así como en el crecimiento celular en cultivo primario de fibroblastos derivados de la parte central del queloide.^{5,6} También tiene efecto en la modulación de la biosíntesis de colágeno, cambia la morfología de los fibroblastos, y la reorganización de filamentos de actina, tal como se revela por la tinción con isotiocianato de fluoresceína FITC en el microscopio.^{7,8}

El verapamilo, solo o en combinación con la cirugía, ha mostrado eficacia en el tratamiento de la cicatrización queloide.^{9,10}

Recientemente se informó de estudios que comparan verapamilo y triamcinolona. Margaret Shanti y Ernest Dhanraj reportaron un estudio aleatorio, simple ciego donde incluyeron a 54 pacientes en los que se encontró la reducción de la vascularización, flexibilidad, altura y anchura de la cicatriz después de 3 semanas de tratamiento. Sin embargo, el resultado fue más

Cuadro III Escala de Vancouver antes y después de tratamiento, se consideró estadísticamente significativa una p menor o igual a 0.05

Parámetro	p igual o menor a .05
Pigmentación	0.01
Pliabilidad	0.01
Vascularidad	0.02
Altura	0.008

rápido en el grupo de triamcinolona; sin embargo, más efectos adversos fueron encontrados con este grupo, como hipocromías y fragilidad de la piel.¹¹

En otro estudio también llevado a cabo en la India, Rajeev B. Ahuja y Pallab Chatterjee compararon en cicatrices hipertróficas y queloides el uso de verapamilo y triamcinolona. Ellos mostraron en un estudio ciego aleatorio los efectos de ambos medicamentos. Se incluyeron cuarenta pacientes. En 22 cicatrices se usó triamcinolona y en 26 verapamilo. Encontraron mejoría en la vascularización de la cicatriz, la flexibilidad y la altura. Propusieron el uso de verapamilo porque el costo es menor, así como los efectos adversos.¹² En este estudio se administraron los medicamentos cada 3 semanas, la ventaja del verapamilo es que puede ser administrado cada 7 a 10 semanas, dando las posibilidades para completar en menos tiempo el esquema de tratamiento.

Sabemos que más estudios bien diseñados son necesarios para responder a las preguntas como los referentes a la dosis y posibles efectos secundarios,

lo que probablemente, es una debilidad importante de nuestro informe, sin embargo, estamos llevando a cabo un estudio aleatorio que puede ayudar a aclarar estas preguntas. La mayor parte de la evidencia muestra beneficio con el uso de verapamilo sin embargo el tamaño de la cicatriz tratada no fue tan grande.¹³ Con este reporte nosotros proponemos el uso de verapamilo para ayudar la adherencia al tratamiento con las prendas con compresión en la cicatriz patológica causada por la quemadura en la que, inicialmente, no se observa mejoría alguna.

Conclusiones

El verapamilo en combinación con terapia de presión mejora las escalas Posas y Vancouver en cicatrices patológicas (queloide y la cicatriz hipertrófica) con antecedente de lesiones por quemaduras. Nuestros pacientes y familiares (padres) refieren mejoría en el prurito, pigmentación, espesor y flexibilidad. Asimismo, observamos mejoría en la pigmentación, la flexibilidad, la vascularización y la altura de la cicatriz. Más estudios son necesarios para determinar la dosis ideal de este medicamento en el tratamiento de la cicatriz patológica en pacientes con quemaduras.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Atiyeh BS, El Khatib AM, Dibo SA. Pressure garment therapy of Burn Scars Evidence Based Efficacy. *Annals of Burns and Fire Disaster* 2013;26(4): 205-212.
- Anzarut A, Olson J, Singh P. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*, 2009;62:77-84.
- Engrav L.H., Heimbach D.M., Rivara F.P. 12 years within wound study of the effectiveness of custom pressure garment therapy. *Burns* 2010;36:975-983.
- Boggio R.F., Freitas V M, Cassiola FM. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology, cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts. *Burns* 2011;37:616-625.
- Lee, R. C., and Ping, J. A. Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. *J. Surg. Res.* 49:463,1990.
- Doong H, Dissanayake S, Gowrishankar TR. Calcium antagonist alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and normal human dermal fibroblasts. *J Burn Care Rehabil* 1996;17 (6pt 1):497-514.
- Giugliano G, Pasquali D, Notaro A. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblast. *Br J Plast Surg* 2003;56(8):804-809.
- Copcu E, Sivrioglu N, Oztan Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25(1):1-17.
- D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G, Baroni A. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil. *Dermatology* 2002;204(1):60-62.
- Lawrence, W. T. Treatment of earlobe keloids with surgery plus, adjuvant intralesional verapamil and pressure earrings. *Ann. Plast. Surg.* 37:167,1996.
- Ahuja RB, Chatterjee P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetone in hypertrophic scars and keloids. *Burns* 2014;40:583-588.
- Shanti M, Dhanraj P. Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(4):343-348.
- Ledon JA, Savas J, Franca K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg* 2013;39(12):1745-1757.

Tratamiento de eritrasma interdigital de pies con aceite de oliva ozonificado

Lourdes Ramírez-Hobak,^a Gabriela Moreno-Coutiño,^b Roberto Arenas-Guzmán,^c Alicia Gorzelewski,^d Ramón Fernández-Martínez^e

Treatment of interdigital foot Erythrasma with ozonated olive oil

Introduction: Erythrasma is caused by *Corinebacterium minutissimum* producing a porphyrin that with Wood's light emits a coral-red fluorescence. It is the most common bacterial infection of the feet. Ozonated olive oil decreases the cytoplasm and damages bacterial proteins and lipids. Treatment is with oral erythromycin and there is no consensus regarding the topical therapy of choice. The aim of this paper is to evaluate the therapeutic efficacy of ozonated olive oil in a pilot trial for Erythrasma.

Methods: Experimental, open, observational, descriptive, longitudinal clinical trial at the section of Mycology, of the General Hospital "Dr. Manuel Gea González". Patients: 10 individuals with interdigital feet Erythrasma. Intervention: ozonated olive oil every 12 hours for 10 days was given.

Results: All patients had disappearance of coral-red fluorescence, erythema, fissures, pruritus, and maceration; two patients persisted with scaling. A cure was obtained in 100 % of patients, similar to oral erythromycin response.

Conclusions: Ozonated olive oil is a good topical treatment option for interdigital Erythrasma avoiding oral medications. Larger studies are required.

Keywords Palabras clave

Erythrasma	Eritrasma
Ozone	Ozono
Therapeutics	Terapéutica
Oxidants, photochemical	Oxidantes fotoquímicos

El eritrasma es una pseudomicosis superficial causada por *Corynebacterium minutissimum*, que es una bacteria difterioide, lipófila y filamentososa.¹⁻⁵ El eritrasma interdigital es la infección bacteriana más común de los pies.^{4,3} Los factores de riesgo son el uso de calzado oclusivo, la humedad y el calor.¹⁻³ La evidencia de coexistencia de eritrasma interdigital con otros agentes infecciosos es del 4.7 %³, los cuales incluyen *Candida* y dermatofitos.¹⁻³ Se localiza en pliegues interdigitales, axilares, inguinales y submamaros.¹⁻³ En los espacios interdigitales de los pies hay eritema, maceración, vesículas, descamación, aspecto en papel de cigarrillo y olor fétido;^{2,3} en general, es asintomático pero puede presentarse prurito leve. La evolución es crónica, sin tendencia a la remisión.³ El diagnóstico se realiza mediante exploración con luz de Wood, con lo que se encuentra una fluorescencia rojo coral o anaranjada debida a las porfirinas que produce la bacteria. Se puede tomar un frotis o una biopsia superficial teñidos con ácido peryódico de Shiff, Gramm o metenammina de plata, observándose pequeños cocobacilos en la porción más superficial del estrato córneo.² Debe descartarse la presencia de una dermatofitosis o candidosis con examen directo con hidróxido de potasio.^{2,5} Es importante recalcar que el cultivo es difícil y no es indispensable para el diagnóstico.³

El tratamiento oral de elección es eritromicina 500 miligramos cada 12 horas por 14 días. Otras modalidades son claritromicina, azitromicina y tetraciclinas. No hay un consenso respecto al tratamiento tópico más adecuado de eritrasma interdigital de los pies.⁴ Se obtiene curación con soluciones tópicas de eritromicina, clindamicina, derivados de imidazoles y ungüentos con fusidato de sodio, cremas queratolíticas o con azufre al 2 % y ungüento de Whitfield. Otras opciones son ciclopiroxolamina, mupirocina y cloruro de aluminio al 20 % o jabones antibacterianos.¹⁻⁵

El ozono es un gas compuesto por tres átomos de oxígeno en una estructura cíclica. Puede reaccionar con moléculas como ácidos grasos, ácido ascórbico, albúmina y enzimas, las cuáles se oxidan al donarle un electrón.⁶ Se obtiene mediante el paso de oxígeno puro por un gradiente de alto voltaje. al interactuar con ácidos grasos mono o poliinsaturados de aceites

^{a-c,e}Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

^dEspecialista en Gastroenterología, Práctica privada

Ciudad de México, México

Comunicación con: Ramón Fernández-Martínez

Teléfono: (55) 4000 3058

Correo electrónico: ramfer2@hotmail.com

Introducción: el eritrasma es causado por *Corinebacterium minutissimum* que produce una porfirina que con la luz de Wood emite una fluorescencia rojo coral es la infección bacteriana más frecuente en los pies. El aceite de oliva ozonificado disminuye el citoplasma y daña las proteínas y los lípidos bacterianos. El tratamiento es mediante eritromicina oral y no hay consenso respecto a la terapia tópica de elección. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia terapéutica del aceite de oliva ozonificado en el eritrasma en una prueba piloto.

Métodos: estudio clínico experimental, abierto, observacional, descriptivo y longitudinal, llevado a cabo en la sección de Micología del Hospital General "Dr. Manuel

Gea González". Se incluyeron 10 pacientes con eritrasma interdigital de pies, a quines se les administró aceite de oliva ozonificado cada 12 horas por 10 días.

Resultados: en todos los pacientes hubo desaparición de la fluorescencia rojo coral, eritema, fisuras, prurito y maceración; en dos de ellos persistió la descamación. Se obtuvo una cura clínica en el 100 % de los pacientes, respuesta similar a la eritromicina oral.

Conclusiones: el aceite de oliva ozonificado es una buena opción terapéutica tópica para el eritrasma interdigital, que permite evitar la prescripción de medicamentos por vía oral. Se requieren estudios más extensos.

Resumen

vegetales como el de oliva o girasol, forma moléculas estables denominadas ozónidos primarios y secundarios.⁶⁻⁸ Por vía cutánea, el ozono se pone en contacto con las membranas celulares y los lípidos que la forman, dando lugar a radicales como el hidroxilo y también a especies citotóxicas no radicales, como los aldehídos,⁸⁻¹⁰ las cuales oxidan a los ácidos grasos.^{8,9} Por otro lado, promueve moléculas proinflamatorias entre las que se encuentran los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y proteínas de choque calórico, incrementa moléculas como la queratina 10, que a su vez promueven la activación de factores de transcripción, por ejemplo el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, por medio de la fosforilación de cinasas, todo lo cual involucra la proliferación, apoptosis y aumento de la respuesta inflamatoria; también aumenta los niveles de metaloproteinasas, que mejoran la cicatrización de las heridas,⁸ eleva la circulación y dona oxígeno a tejidos isquémicos sin irritarlos, corrige el estrés oxidativo crónico estimulando el sistema antioxidante y promueve una activación de los sistemas inmune y neuroendócrino.⁹ En conclusión, se promueve un estrés oxidativo para que el huésped genere una respuesta adaptativa al mismo. En la piel se puede aplicar de manera segura por actividad protectora del estrato córneo y sus lípidos.^{8,9} Se reconoce que el ozono tiene propiedades bactericidas, antivirales y antifúngicas.^{8,9}

Lezcano y Curtiellas *et al.* demostraron la actividad bactericida del aceite de girasol ozonificado in vitro contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y *Escherichia* en cepas tipo del Biological Resource Center con concentraciones inhibitorias mínimas de 0.3 a 4.8 mg/mL con variaciones leves en cepas obtenidas de aislamientos clínicos y dependientes del tiempo de exposición al aceite ozonificado.^{11,12}

La actividad antimicrobiana de los aceites vegetales ozonizados se atribuye a la acción de los compuestos peroxídicos presentes en los mismos sobre las biomo-

lécular más sensibles al ataque oxidante, como son los lípidos insaturados y las proteínas que presentan grupos sulfhidrilos. Curtiellas *et al.* estudiaron el daño celular en las bacterias in vitro mediante microscopía electrónica de transmisión para determinar cambios estructurales, la liberación de iones K⁺ para evaluar la permeabilidad celular, y la medición de grupos sulfhidrilos totales para evaluar el daño proteico y lipídico, encontrando que no hay cambios estructurales microscópicos en la membrana celular, pero sí disminución del citoplasma y daños en las proteínas y los lípidos.^{12,13}

Menéndez *et al.* evaluaron la actividad del aceite de girasol ozonificado contra mupirocina en pacientes con impétigo encontrando índices de cura del 92.9 y 100 % respectivamente.¹⁴

Con los antecedentes mencionados se consideró que el aceite de oliva ozonizado puede ser una buena alternativa para el tratamiento tópico de infecciones cutáneas como el eritrasma, evitando medicamentos de consumo oral. No existen estudios clínicos que hayan evaluado su eficacia en el tratamiento de eritrasma.

Objetivo

Evaluar la eficacia terapéutica del aceite de oliva ozonificado en el eritrasma en una prueba piloto.

Diseño

Se realizó un estudio clínico experimental, abierto, observacional, descriptivo y longitudinal. El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

El estudio se realizó en la sección de Micología de la División de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Cuadro I Datos clínicos antes y después del tratamiento con aceite de oliva ozonificado

	Inicial	Posterior al tratamiento
Luz de Wood	10	0
Eritema	6	0
Descamación	9	0
Fisuras	5	0
Prurito	4	0
Maceración	10	2

Pacientes

Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico clínico de eritrasma y sin comorbilidades. Se registraron sus datos demográficos como sexo, edad y ocupación. Se determinó el tipo de calzado empleado y se aseguró de que no hubieran empleado tratamientos antimicóticos o antibióticos tópicos u orales ni talco para los pies 6 meses previos al estudio. Los datos clínicos evaluados fueron: eritema, descamación, fisuras, prurito y maceración. A todos se les realizó examen directo con hidróxido de potasio al 10 % para asegurarse de que no tuvieran tiña interdigital, y exploración con luz de Wood en un cuarto oscuro.

Intervenciones

Se indicó a los 10 pacientes aceite de oliva ozonificado (Ozylab) cada 12 horas en los espacios interdigitales por 10 días. Fueron evaluados cuarenta y ocho horas después de suspender el tratamiento para evitar que la presencia del aceite de oliva ozonificado generara confusión en la exploración con la luz de Wood.



Figura 1 Exploración con luz de Wood con coloración rojo coral. Antes y después del tratamiento con aceite de oliva ozonificado

Resultados

Nueve pacientes fueron del sexo femenino y uno masculino, con un rango de edad de 15 a 66 años. Tres usaban tenis, seis calzado cerrado y uno de plástico. Los datos clínicos de antes y después del tratamiento se consignan en el cuadro I y en las figuras 1 y 2. El 100 % de los pacientes tuvo cura clínica en 10 días.

Discusión

Existen pocos estudios que describen la eficacia de los agentes orales y tópicos en el tratamiento del eritrasma.^{4,5} La eritromicina oral es muy efectiva para el tratamiento de eritrasma con tasas de curación (clínica y bacteriológica) de aproximadamente el 100 %. Sevilla y Somerville realizaron un estudio en el que demostraron que la eritromicina oral era igual de efectiva que las tetraciclinas en lesiones interdigitales en un 56 % frente a un 50 % respectivamente.⁴

El ungüento de Whitfield es más eficaz que la eritromicina sistémica en un 100 % frente a un 56.5 % respectivamente, y también es más efectivo que las tetraciclinas con un 98 % frente a un 50 %.⁴ En un estudio doble ciego en donde se comparó el fusidato de sodio contra el ungüento de Whitfield, Somerville *et al.* demostraron tasas de curación comparables para esta enfermedad en pies con un 89 % frente a un 90 % con la aplicación de los medicamentos durante 14 días. El ungüento de fusidato de sodio fue menos efectivo en remover la descamación. Por otro lado, el jabón antibacterial es más efectivo en resolver las lesiones por eritrasma que el que no es antibacterial.⁴

Otros estudios refieren que la tasa de respuesta de la eritromicina oral en el tratamiento del eritrasma es del 77 % comparado con el ácido fusídico al 2 %, cuyo

índice de respuesta fue del 99 %, con menos índice de recurrencia que la primera.⁵

El uso de claritromicina oral en monodosis se ha propuesto como tratamiento para el eritrasma y parece ser una opción económica, efectiva y segura con buena tolerancia y apego por parte del paciente.⁵

Avci *et al.* refieren que la eficacia del ácido fusídico es superior a la de cualquier otra alternativa. También encontraron que la claritromicina es más eficaz que la eritromicina durante las primeras 48 horas de tratamiento pero sin diferencia a los días 7 y 14.⁵

En este estudio es llamativo que el índice de cura clínica fue del 100 % con 10 días de tratamiento con aceite de oliva ozonificado, con desaparición de la sintomatología, excepto la descamación, que persistió en dos pacientes.

Conclusiones

Las ventajas del tratamiento del eritrasma con aceite de oliva ozonificado es que la efectividad fue del 100 % y sin efectos adversos, lo que evita el tratamiento sistémico como la eritromicina, cuyo índice de cura es del 77 %, y la pérdida de tiempo con la preparación de fórmulas magistrales. Respecto al ácido fusídico, el aceite ozonizado es más económico y en la actualidad se encuentra fácilmente disponible.

Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño, es evidente la eficacia terapéutica del aceite de oliva



Figura 2 Datos clínicos antes y después del tratamiento con aceite de oliva ozonificado

ozonificado en el eritrasma interdigital de los pies. Se planea realizar un estudio con una muestra estadísticamente representativa.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Chodkiewicz HM, Cohen PR. Erythrasma: successful treatment after single-dose-clarithromycin. *Int J Dermatol* 2013;52(4):516-518.
- Blaise G, Nikkels AF, Hermanns-Lê T, Nikkels-Tas-soudji N, Piérard GE. *Corynebacterium-associated skin infections*. *Int J Dermatol* 2008;47(9):884-890.
- Morales-Trujillo ML, Arenas R, Arroyo S. [Interdigital erythrasma: clinical, epidemiologic, and microbiologic findings]. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99(6):469-473.
- Holdiness M. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs* 2002;62(8):1131-1141.
- Avci Oktay. A comparison between the effectiveness of erythromycin, single-dose clarithromycin and topical fusidic acid in the treatment of erythrasma. *J Dermatolog Treat* 2013;24:70-74.
- Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006;37(4): 425-435.
- Falcón-Lincheta L, Menéndez-Cepero S, Daniel-Simón R, Garballo-Otaño E, Moya-Duque S, Abreu-García M. Aceite ozonizado en Dermatología. Experiencia de 9 años. *CENIC Ciencias Biológicas* 1998; 29(3):192-195.
- Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin, topical review. *Br J Dermatol* 2005; 153(6):1096-1100.
- Bocci VA. Tropospheric ozone toxicity vs. usefulness of ozone therapy. *Arch Med Res* 2007;38(2):265-267.
- Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm* 2010;2010:1-9.
- Lezcano I, Núñez N, Gutiérrez M, Molerio J, Regüerferos MG, Díaz W. Actividad in vitro del aceite de girasol ozonizado (OLEOZON) frente a diferentes especies bacterianas. *CENIC Ciencias biológicas* 1996;27(1-3):46-49.
- Curtiellas V, Gómez M, Ledea O, Fernández I, Sánchez E. Actividad antimicrobiana del OLEOZON sobre *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. *CENIC Ciencias Biológicas* 2005;36. Número especial.
- Curtiellas V, Ledea O, Rodríguez S, Ancheta O, Echevarría M, Sánchez E *et al.* El OLEOZON sobre la viabilidad, la permeabilidad celular y la ultraestructura de *Staphylococcus aureus*. *CENIC Ciencias Biológicas* 2008;39(2):128-131.
- Menéndez S, Fernández M, Amoroto M, Uranga R, Acuña P, Benítez JE *et al.* Eficacia y seguridad del OLEOZON tópico en el tratamiento de pacientes con impétigo. *Rev Panam Infectol* 2007;9(2):23-29.

Resistencia a los antimicrobianos de agentes causales de las principales infecciones nosocomiales

Héctor Daniel Salazar-Holguín,^a María Elena Cisneros-Robledo^b

Antibiotic resistance by nosocomial infections' causal agents

Background: The antibiotic resistance by nosocomial infections (NI) causal agents constitutes a seriously global problematic that involves the Mexican Institute of Social Security's Regional General Hospital 1 in Chihuahua, Mexico; although with special features that required to be specified and evaluated, in order to concrete an effective therapy.

Methods: Observational, descriptive and prospective study; by means of active vigilance all along 2014 in order to detect the nosocomial infections, for epidemiologic study, culture and antibiogram to identify its causal agents and antibiotics resistance and sensitivity.

Results: Among 13527 hospital discharges, 1079 displayed NI (8 %), stood out: the related on vascular lines, of surgical site, pneumonia and urinal track; they added up two thirds of the total. We carried out culture and antibiogram about 300 of them (27.8 %); identifying 31 bacterial species, mainly seven of those (77.9 %): *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*; showing multiresistance to 34 tested antibiotics, except in seven with low or without resistance at all: vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, piperacilin-tazobactam, amikacin and carbapenems.

Conclusion: When we contrasted those results with the recommendations in the clinical practice guides, it aroused several contradictions; so they must be taken with reserves and has to be tested in each hospital, by means of cultures and antibiograms in practically every case of nosocomial infection.

Keywords Palabras clave

Cross infection	Infección hospitalaria
Bacterial infections	Infecciones bacterianas
Drug resistance, microbial	Farmacoresistencia microbiana

En abril del año 2014, la Organización Mundial de la Salud publicó su primer informe de carácter mundial (con base en datos de 114 países) acerca de la resistencia a los antimicrobianos y, particularmente, a los antibióticos; y que según el organismo, ha llegado a constituir una gran amenaza para la salud pública en todas las regiones del mundo. En el caso de las Américas, señaló como principales hallazgos: “una elevada resistencia de *Escherichia coli* a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluorquinolonas”; y la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a estas cefalosporinas, “también es elevada y generalizada”; mientras que “hasta un 90 % de las infecciones por *Staphylococcus aureus* son resistentes a la metilina; lo cual significa que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona”.¹

En Europa, sobre todo en pacientes críticos, se ha observado una mayor morbimortalidad por neumonía relacionada con ventilación mecánica, infección urinaria asociada a sondaje uretral y bacteriemia por líneas vasculares, destacando en su etiología: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*. Asimismo, se detectó una multiresistencia antibiótica en todos ellos.²

En los Estados Unidos se estima que al menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves por bacterias que son resistentes a uno o más de los antibióticos diseñados para combatirlos, ocasionando un mínimo de 23 mil defunciones por ello. Específicamente, destacan las resistencias en pacientes hospitalizados a: betalactámicos, incluidos carbapenémicos, por *E. coli*; a metilina y vancomicina por *S. aureus*; y a múltiples antimicrobianos por *Acinetobacter* y *P. aeruginosa*. Por ello, estas cuatro bacterias fueron incluidas entre los diez principales riesgos de nivel grave en las infecciones hospitalarias.³

En el caso de México, se consideran las cuatro causas más frecuentes de infección nosocomial: de vías urinarias, de herida quirúrgica, neumonías y bacteriemias.⁴

De acuerdo con una guía de práctica clínica (GPC), siendo los Gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, etc.) la flora más prevalente en infección nosocomial de vías urinarias asociada a sonda vesical, los antibióticos

^aServicio de Medicina no Familiar

^bLaboratorio clínico

Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Chihuahua, Chihuahua, México

Comunicación con: Héctor Daniel Salazar-Holguín

Teléfono: (614) 230 5667

Correo electrónico: hector.salazar@imss.gob.mx

Introducción: la resistencia a antimicrobianos por agentes causales de infección nosocomial (IN) constituye un grave problemática global que involucra al HGR 1 del IMSS en Chihuahua, México; si bien con particularidades que requirieron especificarla y evaluarla, a fin de concretar una terapéutica eficaz.

Métodos: estudio observacional, descriptivo y prospectivo; se llevó a cabo mediante vigilancia activa durante 2014 para la detección de infecciones nosocomiales, su estudio epidemiológico, cultivo y antibiograma para identificar al agente causal y su resistencia a los antibióticos.

Resultados: de 13527 egresos hospitalarios, 1079 presentaron IN (8 por 100 egresos) y de ellas destacaron: de líneas vasculares, quirúrgicas, neumonía y de vías urinarias; sumando dos tercios del total. Se realizó

cultivo y antibiograma en 300 de ellas (27.8 %); identificando 31 especies bacterianas, siendo siete las principales (77.9 %): *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*; mostrando multiresistencia a 34 antibióticos probados, excepto en siete con baja o nula resistencia: vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinupristina-dalfopristina, piperacilina-tazobactam, amikacina y carbapenémicos.

Conclusiones: al contrastar tales resultados ante las recomendaciones de las guías de práctica clínica, surgieron contradicciones; por lo que deben tomarse con reserva y ser probadas en cada hospital, mediante cultivos y antibiogramas en prácticamente todos los casos de infección nosocomial.

Resumen

recomendados son: fosfomicina, gentamicina y, en casos más severos o recidivantes, las cefalosporinas de tercera generación o fluorquinolonas.⁵

En una revisión de la literatura científica, se observó que las infecciones de herida quirúrgica temprana (primeras 24 a 48 horas) normalmente son debidas a los estreptococos beta hemolíticos de los grupos A o B; mientras que las más tardías son frecuentemente debidas a *S. epidermidis*, *S. aureus* y *E. coli*.⁶ Tienen un particular riesgo las cirugías con implantes, como las ortopédicas, cuyos principales agentes causales de infección nosocomial son: *Staphylococcus coagulasa* negativa (36 %) y *S. aureus* (25 %), y otros patógenos comunes son *E. coli* y *P. aeruginosa* (4 % cada uno). Ante gérmenes Gram positivos, se recomienda un tratamiento oral prolongado de linezolid-rifampicina o de esta con trimetoprim-sulfametoxazol. Y en caso de Gram negativos, no existe la recomendación de algún antibiótico específico, recurriendo usualmente a cefalosporinas. En general, para patógenos resistentes se indican carbapenémicos. Con frecuencia del 4 %, se presenta *S. aureus* metilino resistente; contra el que se recomienda un glucopéptido y/o cefalosporina, y está contraindicada vancomicina, debido a que los betalactámicos son más eficaces.⁷

En los casos de neumonía nosocomial y, específicamente, la asociada a ventilación mecánica, indica una GPC que deben considerarse microorganismos hospitalarios (bacilos Gram negativos o *S. aureus* resistente a metilina) y, por ende, el tratamiento empírico debe estar acorde con el riesgo de infección por microorganismos multiresistentes. Cuando es bajo, se recomienda cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona). Y contra Gram negativos multidrogosresistentes, como *Pseudomonas spp.*, una terapia combinada.⁸

En general, los microorganismos más frecuentes en infección relacionada a catéter venoso son *Staphylococcus coagulasa* negativo, *S. aureus*, enterobacterias y *Candida spp.* En el sitio de inserción, predominan bac-

terias Gram positivas (55-80 %) y negativas (7-45 %), sobre las levaduras (0-12 %). Y en los casos de bacteriemia relacionada a catéter es más frecuente *Staphylococcus coagulasa* negativo, generalmente resistente a metilina. Respecto del tratamiento, debe considerarse el uso empírico de vancomicina ante la posibilidad de este agente causal, y el uso de antimicrobianos combinados contra bacilos Gram negativos multiresistentes, como *P. aeruginosa*; sobre todo en pacientes neutropénicos o con sepsis, hasta contar con resultados de cultivos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana.⁹

Empero, tales recomendaciones de antibioticoterapia pueden resultar fallidas, debido al desarrollo de resistencias por parte de los agentes causales de infección nosocomial.

Los antimicrobianos, y en particular los antibióticos, son sustancias que atacan ciertos procesos vitales bacterianos, sobre todo los que utilizan enzimas o estructuras diferentes, ausentes o no comunes en las células eucariotas. Son cuatro sus principales blancos de ataque: la síntesis de la pared celular, de proteínas y ácidos nucleicos, vías metabólicas y la integridad de la membrana citoplásmica. Tales procesos y blancos caracterizan y diferencian a los antibióticos y, a la vez, definen la resistencia a ellos.^{10,11}

Las bacterias resisten los antimicrobianos merced a diversos mecanismos, ya innatos o adquiridos, siendo cuatro los generales: alteraciones en la molécula blanco, captación disminuida, enzimas inactivadoras y eliminación incrementada de los fármacos.¹²⁻¹⁴

Así, contra betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, etc.), por ejemplo, las bacterias han desarrollado betalactamasas; enzimas de función catalítica que, al hidrolizar el enlace químico del anillo betalactámico, inhibe la acción del antibiótico: impedir la síntesis de la pared celular, provocando lisis. El caso de *E. coli* es paradigmático al respecto, dada su capacidad de producir los cuatro grupos de tal enzima, incluyendo betalactamasas de

espectro extendido (BLEE);¹⁵ y específicamente en infecciones nosocomiales, de las que llega a ocasionar brotes epidémicos;¹⁶ incluso, se ha observado que tal resistencia bacteriana continúa incrementándose.¹⁷,¹⁸ Fenómenos similares se han observado también en infecciones hospitalarias causadas por *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.¹⁹

En el Hospital General Regional No. 1 del IMSS en Chihuahua, México, en el año 2013 se detectó un total de 1042 infecciones nosocomiales, principalmente relacionadas con: líneas vasculares (25 %), de sitio quirúrgico (24 %), neumonía (14 %) y de vías urinarias (12 %). De 405 cultivos realizados, se identificó una mayoría de: *E. coli* (19.7 %), *S. aureus* (12.8 %), *P. aeruginosa* (10.3 %), *E. cloacae* (7.9 %), *Acinetobacter baumannii* (6.4 %), *K. pneumoniae* (5.1 %) y *Enterococcus fecalis* (3.7 %). En esta ocasión, solo se investigó la resistencia del principal agente causal de infecciones nosocomiales en el HGR No.1, *E. coli*, identificada en 80 de ellas (quirúrgicas, urinarias, pulmonares, vasculares); observándose su resistencia a 19 antimicrobianos de 24 muestreados: significativamente alta contra fluorquinolonas, carbapenémicos, monobactámicos y sulfonamidas; siendo excepcionales dentro de su grupo (muy alta sensibilidad): amoxicilina, cefepime y amikacina.²⁰

Con tales antecedentes y ante la posibilidad de formar parte de una problemática global, se decidió investigar durante el año 2014 la resistencia a antimicrobianos de los agentes causales de las principales infecciones nosocomiales en dicho hospital, a fin de definir las estrategias adecuadas para su prevención y control, en particular, farmacológico.

Métodos

Se optó por un estudio descriptivo, observacional y prospectivo; a partir de la detección en el HGR No. 1 de todos los casos de infección nosocomial durante el año 2014, mediante una vigilancia activa; realizando el estudio epidemiológico correspondiente y, siempre que fuera pertinente, cultivo y antibiograma. De tales casos, se hizo una doble selección: las infecciones mayoritarias y, de ellas, sus principales agentes causales; a fin de determinar su resistencia a los antibióticos disponibles en este Hospital (cuadro I).

Para los cultivos y antibiogramas de las infecciones nosocomiales detectadas, a fin de uniformar criterios y procedimientos adecuados para las mayores sensibilidad y especificidad posibles, se adoptaron las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, expuestos en sus Procedimientos en Microbiología Clínica; para cada uno de los pasos en este proceso: recogida

de muestras, transporte y conservación, recepción por el laboratorio, su procesamiento, medios de cultivo apropiados, inoculación, incubación, lectura e interpretación de resultados, con especial cuidado para la resistencia y sensibilidad antimicrobiana, y el reporte de los resultados.²¹

Resultados

Durante el año 2014 se detectó un total de 1079 infecciones nosocomiales en el antedicho Hospital General Regional No. 1. Entre ellas, destacaron cuatro por su mayor frecuencia: las relacionadas con líneas vasculares (21 %), de sitio quirúrgico (20.2 %), neumonía (17.3 %) y de vías urinarias (7.5 %); sumando dos terceras partes del total y, todas las demás, el 34 % restante.

En 300 casos de todas las infecciones nosocomiales (27.8 %) se realizó cultivo y antibiograma, identificando mayoritariamente bacterias (94.8 %) y una mínima parte de hongos (*Candida albicans* y *sp.*, 5.2 %). A su vez, la mayoría de las bacterias fueron Gram negativas (60.9 %), entre las que destacaron los bacilos anaerobios facultativos (60.5 %); como *Escherichia coli*, y de los géneros *Enterobacter* y *Klebsiella*. Y los bacilos aerobios Gram negativos (39.5 %), fueron de los géneros *Pseudomonas* (68 %) y *Acinetobacter* (32 %). Respecto de las bacterias Gram positivas (39.1 %), en una gran porción fueron cocos (98.4 %), sobre todo del género *Staphylococcus* (72.1 %), y una muy pequeña, de bacilos (*Corynebacterium sp.*, 1.6 %).

De tales géneros bacterianos, se identificó un total de 31 especies, entre las que destacaron con mayor frecuencia siete de ellas: *Staphylococcus aureus* (20 %), *Escherichia coli* (19.3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (15.3 %), *Acinetobacter baumannii* (7.3 %), *Staphylococcus epidermidis* (7 %), *Klebsiella pneumoniae* (5.3 %) y *Enterobacter cloacae* (3.7 %). Estas siete bacterias sumaron el 77.9 %, frente a todas las demás (22.1 %). Empero, su importancia fue distinta, según el sitio de infección hospitalaria.

IN relacionadas con líneas vasculares

En las 227 infecciones relacionadas con líneas vasculares se aisló un total de 194 microorganismos pertenecientes a 28 especies bacterianas; destacando cuatro principales (42.8 % del total): *S. aureus* (22.5 %), *P. aeruginosa* (7.2 %), *S. epidermidis* (7.2 %) y *E. coli* (6.2 %).

Como se muestra en el cuadro II, todas estas bacterias han desarrollado una gran multiresistencia global: desde 55.5 % (*P. aeruginosa*), hasta 67.6 %

Cuadro I Antibacterianos probados^{10,11}

Blanco	Familia	Tipo	Fármaco
		A. Penicilinas:	Ampicilina
			Amoxicilina/ Ác. clavulánico
		Amplio espectro	Carbencilina
			Oxacilina
			Piperacilina
		Espectro extendido	Piperacilina/ Tazobactam
			Ticarcilina/ Ác. clavulánico
		B. Cefalosporinas:	Cefalexina
		1a Generación	Cefalotina
			Cefuroxima
		2a Generación	Cefoxitina
			Cefotaxima
		3a Generación	Ceftazidima
			Ceftriaxona
		4a Generación	Cefepime
		C. Carbapenémicos	Imipenem
			Meropenem
		D. Monobactámicos	Aztreonam
		E. Glucopéptidos	Vancomicina
			Teicoplanina
			Amikacina
		1. Aminoglucósidos	Gentamicina
			Estreptomina
		2. Tetraciclinas	Tetraciclina
			Doxiciclina
		3. Macrólidos	Eritromicina
		4. Cloranfenicol	Cloranfenicol
		5. Lincosamidas	Clindamicina
		6. Linezolidas	Linezolid
		7. Estreptograminas	Quinupristina
		2a generación	Ciprofloxacina
		3a Generación	Levofloxacina
		4a Generación	Moxifloxacina
		Trimetoprim	Trimetoprim/ Sulfametoxazol
		Sulfametoxazol	
III. Síntesis de ácido nucleico	Fluoroquinolonas		
IV. Biosíntesis de folatos	Sulfonamidas		

(*S. aureus*); con variaciones notables respecto de las acciones inhibitoras de los antimicrobianos. Por ende, en el caso de las IN de líneas vasculares, estas bacterias son más eficientes contra los inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (fluorquinolonas) y de la pared celular (betalactámicos), y menos contra los que inhiben la síntesis de proteínas y de folatos.

S. aureus presentó la mayor resistencia global a los antimicrobianos (67.6 %); sobre todo a fluorquinolonas, que inhiben la síntesis de ácido nucleico (90.9 %); seguidas por betalactámicos (inhibidores de la síntesis de la pared celular), con 57.6 %, y los bloqueadores de la síntesis de proteínas (47.7 %); siendo menor los que interfieren la biosíntesis de folatos (11.4 %).

En particular, se observó una máxima resistencia a: macrólidos y lincosamidas (eritromicina y clindamicina: 97.7 %), penicilinas (95.5 %; del 100 % para ampicilina), cefalosporinas (94.9 %; del 100 % a cefoxitina), carbapenémicos (93.2 %) y fluorquinolonas de tercera generación (levofloxacina: 90.9 %). Fue baja en el caso de tetraciclina (25 %) y mínima para linezolid y gluco péptidos (4.5 %), trimetoprim-sulfametoxazol (11.4 %) y quinupristina-dalfopristina (13.6 %); siendo estos últimos, por ende, los más eficaces en el tratamiento de IN relacionada con líneas vasculares.

La resistencia global de *P. aeruginosa* fue del 55.5 %; especialmente contra inhibidores de la síntesis de proteínas (72.4 %; cloranfenicol, 95.8 %), fluorquinolonas (58.3 %) y betalactámicos (52.8 %). Y salvo en dos cultivos con cero por ciento a carbenicilina, no se observó baja resistencia alguna; pues las mínimas fueron del 45.8 % (amikacina) y 47.8 % (aztreonam).

En los casos de *S. epidermidis*, la resistencia global se observó en más de dos tercios (65.2 %); destacadamente: betalactámicos (73 %), inhibidores de la biosíntesis de folatos (71.4 %) y fluorquinolonas (64.3 %); siendo intermedia (50 %) para los inhibidores de la síntesis de proteínas. Los valores máximos los obtuvieron: lincosamidas (100 %), penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (92.9 %) y macrólidos (85.7 %). Por el contrario, fue mínima la resistencia contra: gluco péptidos (3.5 %, con cero de vancomicina), linezolidas y quinupristina-dalfopristina (7.1 %).

En las IN relacionadas con líneas vasculares, *E. coli* mostró una resistencia general a los antimicrobianos del 56.9 %; sobre todo contra los inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (fluorquinolonas: 75 %) y de folatos (sulfonamidas: 75 %). Y fue intermedia contra los bloqueadores de la síntesis de proteínas (50 %) y de la pared celular (56.2 %). Los máximos valores fueron para ampicilina (100 %), cefotaxima (87.5 %), piperacilina, cefuroxima y aztreonam (83.3 %). Y se mostró mínima resistencia contra carbapenémicos (11.1 %), cefepime y amikacina (16.7 %).

En general, al considerar los cuatro principales agentes causales de IN relacionada con líneas vasculares, tan solo cuatro antibióticos mostraron las más bajas resistencias: glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), linezolid y quinupristina-dalfopristina.

IN de sitio quirúrgico

En las 218 IN de sitio quirúrgico se logró aislar 24 especies bacterianas causales. De estas, cuatro fueron mayoritarias (55.3 %): *E. coli* (26.7 %), *S. aureus* (14.3 %), *P. aeruginosa* (8.3 %) y *K. pneumoniae* (6 %).

Como se advierte en el cuadro II, la multiresistencia global de todas ellas fue muy considerable: de 60 a 73.8 %; variando según el mecanismo de acción de los antimicrobianos. En general y a diferencia de la IN relacionadas con líneas vasculares, en las de sitio quirúrgico, estas bacterias fueron más eficaces para contrarrestar a los inhibidores de la síntesis de folatos (sulfonamidas), que los inhibidores de la síntesis de proteínas.

Con una resistencia general a los antimicrobianos del 70.2 %, *E. coli* fue principalmente capaz de contrarrestar a los inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (89.1 % a fluorquinolonas), de la pared celular (81.4 % a betalactámicos) y de folatos (78.3 % a trimetoprim-sulfametoxazol). Incluso la más baja, a los inhibidores de la síntesis de proteínas, casi alcanzó dos tercios (60.6 %). Así, fue máxima su resistencia a monobactámicos (100 % a aztreonam) y penicilinas (ampicilina 97.6 % y piperacilina 90.2 %). Y por el contrario, se observó la mínima resistencia a carbapenémicos (9.5 %) y amikacina (16.9 %) y piperacilina-tazobactam (28.9 %); siendo moderada contra cefepima (54.2 %) y gentamicina (60.5 %).

S. aureus presentó una resistencia general del 66.9 %; sobre todo contra los inhibidores de la síntesis del ácido nucleico (83.3 %) y de la pared celular (78.5 %). Fue moderada en el caso de la síntesis de proteínas (36.8 %) y nula (0 %) en la de folatos (trimetoprim-sulfametoxazol). En particular, resistió absolutamente (100 %) a: ampicilina, carbenicilina, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, imipenem y cloranfenicol. Fue muy alta contra: clindamicina (95.4 %), eritromicina (90 %), oxacilina (89.5 %), amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y ceftriaxona (86.4 % los tres). En contraste, fue muy baja frente a teicoplanina, quinupristina-dalfopristina (2.6 % ambos) y tetraciclina (10.8 %). Y no se observó resistencia alguna contra: vancomicina, aminoglucósidos, linezolid y ciprofloxacina. Así, en el caso de los inhibidores de la síntesis de pared celular, los betalactámicos, con resistencias mayoritarias de hasta 100 % o casi (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos),

Cuadro II Porcentajes de resistencia a antimicrobianos por mecanismo de acción de agentes causales de infección nosocomial

Síntesis de pared celular				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	88.9	-
<i>E. coli</i>	56.2	74.3	58.1	45.3
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	74.5
<i>K. pneumoniae</i>	-	66.8	-	60.7
<i>P. aeruginosa</i>	52.8	56.4	59	-
<i>S. epidermidis</i>	73	-	-	-
<i>S. aureus</i>	57.6	78.5	63.7	-
Síntesis de proteínas				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	63.4	-
<i>E. coli</i>	50	34.6	60	42.6
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	40
<i>K. pneumoniae</i>	-	45.3	-	38.1
<i>P. aeruginosa</i>	72.4	65.6	76	-
<i>S. epidermidis</i>	50	-	-	-
<i>S. aureus</i>	47.7	36.8	43.1	-
Síntesis de ácido nucleico				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	100	-
<i>E. coli</i>	75	89	50	54.3
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	82.5
<i>K. pneumoniae</i>	-	57.9	-	71.4
<i>P. aeruginosa</i>	58.3	75	56.5	-
<i>S. epidermidis</i>	64.3	-	-	-
<i>S. aureus</i>	90.9	83.3	86.7	-
Síntesis de folatos				
AGENTE / IN	R.L.V.	Sitio QX	N. Nos	Vías urs
<i>A. baumannii</i>	-	-	88.9	-
<i>E. coli</i>	75	78.3	50	56.1
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	100
<i>K. pneumoniae</i>	-	89.5	-	57.1
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	71.4	-	-	-
<i>S. aureus</i>	11.4	0	6.7	-

R.L.V. = Relacionadas con líneas vasculares; Sitio QX = Sitio quirúrgico; N. Nos = Neumonía nosocomial; Vías urs = Vías urinarias

presentó excepciones extremas contra glucopéptidos: de 0 (vancomicina) y 2.6 % (teicoplanina).

P. aeruginosa fue la de mayor resistencia a prácticamente todos los antimicrobianos probados: 73.8 % en general. De 90 a 100 % contra: ticarcilina-ácido clavulánico y aztreonam (91.7 %) y cloranfenicol (100 %). La más baja fue para amikacina (41.7 %), mediana para piperacilina-tazobactam (58.3 %), piperacilina sola y gentamicina (66.7 %); y de 75 % contra cefalosporinas, carbapenémicos y fluorquinolonas.

Por el contrario, de las cuatro principales bacterias causantes de infección de herida quirúrgica, *K. pneumoniae* presentó relativamente la menor resistencia a antimicrobianos: 59.6 %, en general. Fue absoluta (100 %) en: ampicilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam. Muy alta para: sulfonamidas (trimetoprim-sulfametoxazol: 89.5 %), piperacilina y tetraciclina (84.2 %), ticarcilina-ácido clavulánico (78.9 %), cefuroxima y ciprofloxacina (73.7 %). Mediana contra gentamicina (57.9 %) y levofloxacina (42.1 %). Y la más baja resistencia se observó en amikacina (7.7 %), piperacilina-tazobactam (10.55 %), cefepima (21 %) y cloranfenicol (31.6 %). Tan solo imipenem logró cero resistencia.

En síntesis, considerando los cuatro principales agentes causales de IN de sitio quirúrgico, únicamente seis antimicrobianos mostraron las más bajas resistencias: linezolid, quinupristina-dalfopristina, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), piperacilina-tazobactam y amikacina.

Neumonía nosocomial

Durante el año 2014, en los 187 casos de neumonía nosocomial se identificaron 24 especies bacterianas causales de ella; de las cuales cuatro fueron mayoritarias (50.9 %): *P. aeruginosa* (20.9 %), *S. aureus* (12.7 %), *E. coli* (9.1 %) y *A. baumannii* (8.2 %).

Como puede verse en el cuadro II, la capacidad global de multiresistencia de estas bacterias en la neumonía nosocomial fue de un mínimo de 54.5 % (*E. coli*), a un máximo de 85.3 % (*A. baumannii*); principalmente contra los inhibidores de la síntesis de ácido nucleico (fluorquinolonas) y, menos, contra los que inhiben la biosíntesis de folatos (sulfonamidas).

En general, 60.7 % de los antimicrobianos fueron contrarrestados por *P. aeruginosa*; principalmente los inhibidores de la síntesis de proteínas (76 %), sobre todo cloranfenicol (95.6 %) y gentamicina (69.6 %). En segunda instancia, los betalactámicos (59 %); destacando aztreonam (65.2 %), carbapenémicos (58.7 %) y amoxicilina-ácido clavulánico (56.5 %) y, asimismo, las fluorquinolonas (56.5 %). Así, la mínima resistencia relativa se observó solo para: amikacina (43.5 %) y piperacilina-tazobactam (47.8 %).

S. aureus mostró una resistencia general a antimicrobianos del 61.3 %, sobre todo contra fluorquinolonas (86.7 %) y betalactámicos (63.7 %); oscilando estos desde absoluta (ampicilina y cefoxitina: 100 %), alta para cefalosporinas (88.3 %) y penicilinas (86.7 %), y hasta nula a glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina: 0 %). Fue moderada contra inhibidores de la síntesis de proteínas (43.1 %); siendo máxima frente a clindamicina (85.7 %), muy baja para quinupristina (6.7 %) y nula a linezolid (0 %). También fue muy baja contra trimetoprim-sulfametoxazol (6.7 %).

La menor resistencia global a antimicrobianos en neumonía nosocomial correspondió a *E. coli* (54.5 %); mayor en los inhibidores de la síntesis de proteínas (60 %) y betalactámicos (58.1 %), y mediana para fluorquinolonas y sulfonamidas (50 %). El rango varió desde 100 % (cefotaxima, ceftazidima y aztreonam) y 90 % (tetraciclina), hasta 0 % (carbapenémicos y amikacina); con valores intermedios contra piperacilina-tazobactam (10 %), cefepima (30 %), cloranfenicol (40 %), gentamicina (50 %) y ticarcilina-ácido clavulánico (60 %).

Por el contrario, la mayor resistencia global a antimicrobianos en este padecimiento la ha desarrollado *A. baumannii* (85.3 %), inutilizando fluorquinolonas, penicilinas, cefalosporinas y gentamicina (100 % todos); muy alta para aztreonam, sulfonamidas (88.9 %) y amikacina (77.8 %); menos contra carbapenémicos (66.7 %), y la más baja solo ante tetraciclina (12.5 %).

De tal manera, en el caso de neumonía nosocomial, al considerar sus cuatro principales agentes causales, en general, solo cuatro antimicrobianos lograron las más bajas resistencias: linezolid, quinupristina-dalfopristina, vancomicina y teicoplanina.

Infecciones nosocomiales de vías urinarias

Las 80 infecciones de vías urinarias adquiridas en el hospital fueron causadas por 24 especies bacterianas, siendo tres las mayoritarias (56.3 %): *E. coli* (39.8 %), *E. cloacae* (9.7 %) y *K. pneumoniae* (6.8 %).

Según se muestra en el cuadro II, la eficacia de multiresistencia global de tales bacterias fue del 48.2 % (*E. coli*) al 80.3 % (*E. cloacae*); siendo mayor contra los inhibidores de la síntesis de folatos, y menor contra los que inhiben la síntesis de proteínas.

En los casos de IN de vías urinarias, la resistencia de *E. coli* varió desde el 100 % (cefotaxima, ceftazidima y aztreonam), hasta 0 % a carbapenémicos y amikacina. Fue muy alta para tetraciclina (82.9 %); mediana ante penicilinas (54.1 %), fluorquinolonas (54.3 %) y sulfonamidas (56.1 %); un poco mayor a cefalotina (65.8 %); y baja solo contra piperacilina-tazobactam (2.4 %) y cefepima (12.2 %).

Por su parte, *E. cloacae* mostró una resistencia global del 80.3 %; siendo absoluta (100 %) contra cefalosporinas, aztreonam, sulfonamidas y casi todas las penicilinas. Fue alta para fluorquinolonas (82.5 %) y moderada (60 %) ante aminoglucósidos. Por el contrario, no presentó resistencia alguna (0 %) en los casos de carbapenémicos y tetraciclina.

Y la resistencia general de *K. pneumoniae* fue del 59.5 %, desde absoluta para ampicilina, carbenicilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam; hasta nula frente a carbapenémicos. Fue alta en fluorquinolonas (71.4 %), moderada ante otras penicilinas, sulfonamidas (57.1 % ambas) y aminoglucósidos (50 %), y baja solo en el caso de tetraciclina (14.3 %).

En general y considerando los tres principales agentes causales de IN de vías urinarias, resultó nula (0 %) su resistencia a carbapenémicos; siendo los únicos antibióticos eficaces contra ellos.

Las variaciones de la resistencia antimicrobiana

En el análisis realizado, puede advertirse que la resistencia de las bacterias seleccionadas varía, en primer lugar, según el blanco de la inhibición que causan los antimicrobianos y, en segunda instancia, el sitio de la infección nosocomial.

De tal manera, si bien *A. baumannii* posee una gran capacidad de resistencia (85.35 %), no es igual en todos los casos. Es absoluta al resistir los inhibidores de la síntesis del ácido nucleico; es menor contra betalactámicos e inhibidores de la síntesis de folatos (88.9 % ambos), y relativamente inferior (63.45 %) ante los inhibidores de la síntesis de proteínas. Por su parte, *E. cloacae* es del todo eficaz contra los antimicrobianos que inhiben la síntesis de folatos, menos los que lo logran en la síntesis de ácido nucleico (82.5 %) y de la pared celular (74.5 %), e inferior para sintetizar proteínas (40 %). Y a su vez, la más moderada resistencia manifestada por *S. epidermidis* es también variable: alta frente a los inhibidores de la síntesis de pared celular (73 %) y de folatos (71.4 %); y moderada ante los que inhiben la síntesis de proteínas (50 %) y ácido nucleico (64.3 %).

En los casos de las bacterias más importantes, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, y *K. pneumoniae*, la variabilidad de su resistencia ocurrió también según el sitio de IN.

S. aureus varió su resistencia según una correlación entre el sitio de la IN y cada tipo de inhibición de la síntesis de: la pared celular (betalactámicos), de 57.6 % (en las relacionadas con líneas vasculares), hasta 78.5 % (de sitio quirúrgico), con valores intermedios en los otros dos efectos inhibitorios.

E. coli presentó las siguientes variantes en su resistencia, respecto de cada uno de los mecanismos de inhibición de las síntesis de: la pared celular (betalactámicos), del 45.3 % (infecciones de vías urinarias) al 74.3 % (de sitio quirúrgico); proteínas, entre 34.6 % (quirúrgicas) y 60 % (neumonías); ácido nucleico, desde 50 % (neumonías) al 89 % (de sitio quirúrgico), y de folatos, en un rango de 50 % (neumonías) y 78.3 % (quirúrgicas).

P. aeruginosa presentó menos variaciones de su resistencia ante los inhibidores de la síntesis de: la pared celular, del 52.8 % (en las IN relacionadas con líneas vasculares) al 59 % (neumonía); proteínas, en un rango de 65.6 % (de sitio quirúrgico) y 76 % (neumonía); y de ácido nucleico, entre 56.5 % (neumonía) y 75 % (quirúrgicas).

Finalmente, *K. pneumoniae* también varió su resistencia respecto de la inhibición de las síntesis de: la pared celular, de 60.7 % (vías urinarias) a 66.8 % (sitio quirúrgico); proteínas, del 38.1 % (vías urinarias) al 45.3 % (quirúrgicas); ácido nucleico, entre 57.9 % (sitio quirúrgico) y 71.4 % (vías urinarias); y de folatos, con un rango del 57.1 % (vías urinarias) al 89.5 % (quirúrgicas).

La sensibilidad a los antimicrobianos

En consecuencia, fueron mínimos los antimicrobianos con alta o absoluta sensibilidad; esto es, con mínima o nula resistencia. Y también se observaron variaciones en ello, según el sitio de IN. Fueron tres las bacterias con resultados extremos de multiresistencia: *P. aeruginosa*, pues uno solo de los antibióticos logró 0 %: carbenicilina, y únicamente en dos casos de infecciones relacionadas con líneas vasculares. Con tal excepción, la resistencias más bajas fueron a amikacina, con más de 41.7 % (IN de sitio quirúrgico), y aztreonam (47.8 % en IN relacionada con líneas vasculares). *A. baumannii*, que nomás ante tetraciclina tuvo una baja resistencia: 12.5 %; estando todos los demás antimicrobianos por arriba del 66.7 % (carbapenémicos). Y *E. cloacae* que, salvo 0 % de resistencia a carbapenémicos y tetraciclina (IN de vías urinarias), todos los demás superaron el 60 % (amikacina).

K. pneumoniae solo ante cinco antibióticos mostró baja resistencia: de 0 % a carbapenémicos (en IN de sitio quirúrgico y de vías urinarias), 7.7 % para amikacina en quirúrgica (y hasta 42.9 % en vías urinarias), 10.5 % a piperacilina-tazobactam (en quirúrgicas, pues fue de 57.1 % en urinarias), 10.8 % para tetraciclina y 21 % a cefepime (IN de sitio quirúrgico ambos).

S. aureus presentó nula resistencia contra aminoglucósidos (amikacina y gentamicina: 0 %) y linezolidas, excepto en el caso de IN relacionadas con líneas vasculares.

lares (linezolid: 4.5 %). A los glucopéptidos varió desde 0 % (neumonía nosocomial) a 4.5 % (las relacionadas con líneas vasculares); y en IN de sitio quirúrgico: 0 % a vancomicina y 2.6 % para teicoplanina. Frente a estreptograminas (quinupristina) también varió la resistencia entre los sitios de IN; siendo mínima en sitio quirúrgico (2.6 %), media en neumonía (6.7 %) y mayor en las relacionadas con líneas vasculares (13.6 %).

E. coli tuvo nula resistencia a carbapenémicos en neumonía hospitalaria e IN de vías urinarias, mas no en las de sitio quirúrgico (9.5 %), ni en las relacionadas con líneas vasculares (11.1 % para imipenem y meropenem). De los aminoglucósidos, su resistencia a kanamicina varió desde 0 % (neumonía y vías urinarias), hasta 16.8 % (quirúrgicas y de líneas vasculares). Y frente a betalactámicos, solo en dos casos mostró una baja resistencia: piperacilina-tazobactam (2.4 % en IN de vías urinarias, 10 % en neumonía, 25 % en líneas vasculares y 28.9 % en sitio quirúrgico), y cefepima solo en IN de vías urinarias (12.2 %) y de líneas vasculares (16.7 %), pues resultó alta en neumonía (30 %) y sobre todo en quirúrgicas (54.2 %).

Finalmente, *S. epidermidis* presentó baja resistencia a solo cuatro antibióticos: de 0 % contra vancomicina y 7.1 % a teicoplanina, linezolid y quinupristina. El resto superó el 64 %.

En síntesis, solo siete antimicrobianos mostraron baja resistencia (y por tanto, una alta susceptibilidad) en las cuatro IN más frecuentes en el HGR No. 1, al considerar sus siete principales agentes causales: glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), linezolid y quinupristina-dalfopristina, piperacilina-tazobactam, amikacina y carbapenémicos

Discusión

En los casos de infecciones relacionadas a líneas vasculares, la GPC recomienda el uso de vancomicina empírico cuando incrementa la prevalencia de *S. aureus* meticilino-resistente; así como el uso de terapia antimicrobiana combinada para cubrir bacilos Gram-negativos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, en particular, cuando se trata de pacientes neutropénicos, con sepsis o con enfermedad grave.⁹ En el caso del Hospital estudiado, efectivamente *S. aureus* presentó muy baja resistencia a vancomicina, al igual que a teicoplanina (4.5 %). Y contra Gram negativos, como *P. aeruginosa*, solo se dispone, con baja resistencia, de carbenicilina; o *E. coli*, de carbapenémicos, amikacina y cefepima.

Respecto de las infecciones de sitio quirúrgico, ante gérmenes Gram positivos, se recomienda un tratamiento oral prolongado de linezolid-rifampicina o de esta con trimetoprim-sulfametoxazol. Y en caso

de Gram negativos, no existe la recomendación de algún antibiótico específico, recurriendo usualmente a cefalosporinas. En general, para patógenos resistentes se indican carbapenémicos. Con frecuencia del 4 %, se presenta *S. aureus* meticilino resistente, contra el que se recomienda un glucopéptido y/o cefalosporina, y está contraindicada vancomicina, debido a que los betalactámicos son más eficaces.⁷ Al contrastar tales recomendaciones con lo observado en el HGR No. 1, efectivamente, linezolid presentó cero resistencias (incluso sin combinarlo con rifampicina) de *S. aureus*; igual que trimetoprim-sulfametoxazol. En cuanto a las cefalosporinas, la respuesta fue de mayoritaria resistencia: desde 100 % (por *S. aureus* y *K. pneumoniae*) a cefoxitina, cefotaxima y ceftazidima; hasta 54.2 % a cefepima por *E. coli*; con la única excepción del 21 % por *K. pneumoniae* a este antibiótico. Ante los carbapenémicos, mientras *E. coli* mostró bajas resistencias (9.5 %), *S. aureus* logró muy altas: 100 % contra imipenem y 85 % contra meropenem. Por el contrario, esta bacteria resultó 0 % resistente ante vancomicina.

Ante la sospecha de microorganismos multirresistentes en la etiología de neumonía asociada a ventilación mecánica, como son *P. aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, la GPC recomienda una cefalosporina anti-*Pseudomonas* (ceftazidima o cefepima), o un carbapenémico o un betalactámico con inhibidor de betalactamasas (piperacilina-tazobactam), más una fluorquinolona (ciprofloxacina o levofloxacina) o un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina); evaluando una mejor cobertura contra *S. aureus* meticilino-resistente.⁸ Empero, en el caso del Hospital estudiado, *P. aeruginosa* mostró una resistencia del 56.5 % a cefepime y a las fluorquinolonas, del 60 % a carbapenémicos y 65.2 % para ceftazidima; siendo solo relativamente menor contra amikacina (43.5 %) y piperacilina-tazobactam (47.8 %). Y en el caso de *S. aureus*, presentó 0 % de resistencia a otros antimicrobianos (glucopéptidos y linezolid). En cuanto a *A. baumannii*, fue absoluta su defensa (100 %) contra piperacilina-tazobactam, cefalosporinas y fluorquinolonas; del 77.8 % para amikacina y 66.7 % a carbapenémicos; observando la mínima solo ante tetraciclina (12.5 %). En consecuencia y considerando además la posibilidad de infección con *E. coli*, relativamente lo indicado para un tratamiento empírico de NAVM sería un carbapenémico (meropenem) más una fluorquinolona (levofloxacina).

De acuerdo con la GPC, se recomienda en casos de infección urinaria baja no complicada, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y/o cefalosporinas de segunda generación, fluorquinolonas; con sintomatología leve: levofloxacina; y cuando *E. coli* presenta resistencia, se recomienda exclusivamente el empleo de fluorquinolonas. Son alternativas en casos

persistentes o severos: amoxicilina-ácido clavulánico, amikacina, ceftazidima, ceftriaxona y carbapenem.⁵ Empero, en este Hospital *E. coli* mostró baja resistencia solo a: carbapenémicos y amikacina (0 %), piperacilina-tazobactam (2.4 %) y cefepima (12.2 %). Y contra los otros antibióticos recomendados, su resistencia osciló entre 53.7 y 100 %.

Conclusiones

Como en la generalidad de México, en el HGR No. 1 del IMSS en Chihuahua, durante el año 2014 resultaron las cuatro causas más frecuentes de infección nosocomial de vías urinarias, de herida quirúrgica, neumonías y bacteriemias.⁴ Respecto de sus principales agentes causales, este Hospital ha devenido en un

caso de lo observado a nivel global, lo mismo que su correspondiente resistencia a los antimicrobianos.

Y en cuanto a su terapéutica, al contrastar los resultados obtenidos ante las recomendaciones de antibioticoterapia que indican las guías de práctica clínica, observamos grandes contradicciones, por lo que deben tomarse con reserva y, sobre todo, deben ser probadas en cada hospital, mediante cultivos y antibiogramas en prácticamente todos los casos de infección nosocomial.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- World Health Organization: Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Paris, abril 2014.
- Olaechea PM, Insausti J, Blanco A y Luque P: Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. Med Intensiva. 2010;34(4):256-267.
- Center for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistant threats in the United States, 2013. Atlanta, abril 23, 2013.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana 045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Diario Oficial de la Federación, Viernes 20 de noviembre de 2009.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Infección urinaria asociada a sonda vesical. Catálogo maestro de GPC: IMSS-472-11.
- G Rodney Meeks: Abdominal surgical incisions: Prevention and treatment of complications. Last literature review version 19.1: enero 2011. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos. Catálogo Maestro de GPC: IMSS-649-14.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Catálogo maestro de GPC: IMSS-624-13.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas a líneas vasculares. Catálogo maestro de GPC: IMSS-273-13.
- Nester-Eugene W. et al: Mecanismos de acción de los antibacterianos. En: Microbiología humana, pp. 550-557. Manual Moderno, México, D. F., 2009.
- Molina-López J. Drogas antibacterianas. Facultad de Medicina de la UNAM. México, D. F. Agosto 2012.
- Nester-Eugene W. et al: Resistencia a los antimicrobianos. En: Microbiología humana, pp. 561-564. Manual Moderno, México, D. F., 2009.
- Vignoli-R. y Seija-V.: Principales mecanismos de resistencia antibiótica. En: Temas de bacteriología y virología médicas. Facultad de Medicina de la Universidad de la República, 3a edición. Montevideo, 2008.
- J Anderson Deverick and J Sexton Daniel: Epidemiology of surgical site infection in adults. Wolters Kluwer Health. Disponible en: www.uptodate.com, 2015.
- Ríos-Torres Ana María: Caracterización de la resistencia a beta-lactámicos y quinolonas en cepas de *E. coli* aisladas de la microbiota intestinal humana. Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas de la UAP. Puebla, Pue. 2012.
- Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI: Resistencia a los antibióticos. En: Escherichia coli con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infectio. 2011;15(3):147-154.
- Gupta-K, Scholes-D y Stamm-W. E.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogenist causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA, 281: 736, 2009.
- Sánchez-Merino JM, Guillán-Maqueira C., Fuster-Foz C., et al: Evolution of Escherichia coli antibiotic resistances in urine samples from the community. Arch Esp Urol. 2008 Sep; 61(7):776-80.
- Chávez M, Salazar MC, Cabrera CE, et al: Bacterias resistentes a los antibióticos en infecciones nosocomiales de un hospital de Colombia. ENF INF MICROBIOL 2012,33(1):19-25.
- Salazar-Holguín H. D. y Cisneros-Castolo M.: Resistencia a antimicrobianos de Escherichia coli en infección nosocomial. Cartel presentado en: IMSS - Reunión de Vigilancia Epidemiológica. Metepec, Puebla, 25 - 30 de mayo del 2014.
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Procedimientos en Microbiología Clínica. EIMC, Madrid, 2010.

Índice de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con diabetes

Nelly Cisneros-González,^a Iván de Jesús Ascencio-Montiel,^a Vita Norma Libreros-Bango,^b Héctor Rodríguez-Vázquez,^b Ángel Campos-Hernández,^b Javier Dávila-Torres,^c Jesús Kumate-Rodríguez,^d Víctor Hugo Borja-Aburto^e

Lower extremity amputation rates in diabetic patients

Background: The lower extremity amputations diminish the quality of life of patients with Diabetes Mellitus (DM). The aim of this study was to describe the lower extremity amputation rates in subjects with DM in the Mexican Social Security Institute (IMSS), comparing 2004 and 2013.

Methods: A comparative cross-sectional study was done. Amputations were identified from the hospital records of System of Medical Statistics (DataMart). The DM patient census was obtained from the System of Integral Attention to Health. Major and minor amputations rates were expressed per 100,000 DM patients.

Results: We observed 2 334 340 and 3 416 643 DM patients during 2004 and 2013, respectively. The average age at the time of the amputation was similar in 2004 and 2013 (61.7 and 65.6 years old for minor and major amputations respectively). The major amputations rates were 100.9 and 111.1 per 100 000 subjects with DM in during 2004 and 2013 ($p = 0.001$); while minor amputations rates were 168.8 and 162.5 per 100 000 subjects with DM in during 2004 and 2013 respectively ($p = 0.069$).

Conclusions: The lower extremity amputations rates at IMSS are very high compared with that reported in developed countries. The major amputations rate increased in 2013 compared with 2004.

Keywords	Palabras clave
Amputation	Amputación
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Lower extremity	Extremidad inferior

El pie diabético es una de las complicaciones más comunes asociadas con la diabetes mellitus (DM), se estima que aproximadamente del 15 al 25 % de los pacientes con DM desarrollan pie diabético durante el curso de su enfermedad; es decir, que seis personas con DM tendrán una úlcera a lo largo de su vida. Estudios publicados han demostrado que esto ocurre principalmente en los hombres y está relacionado con el resultado de un control glucémico inadecuado y prolongado de la DM.¹⁻³

A nivel mundial, la incidencia anual de las úlceras del pie diabético en pacientes con DM oscila entre 1.0 a 4.1 %. En los países desarrollados se ha reportado que hasta un 5 % de las personas con DM tiene problemas de pie diabético y que frecuentemente resulta en amputación.^{2,3}

Las amputaciones conllevan a discapacidad y mortalidad prematura. Esta condición de discapacidad es una de las causas más frecuentes de hospitalización para las personas con DM, porque generan gastos adicionales derivados de su atención médica, rehabilitación, tratamientos de discapacidad y gasto económico por invalidez. Se calcula que el costo directo de una amputación asociada al pie diabético está entre los 30 000 y los 60 000 USD.^{1,2,4}

Estudios han demostrado que la presencia de amputaciones de extremidades inferiores en sujetos con DM es un factor de predicción en la reducción en la calidad de vida.⁵⁻¹⁰

Hay pocos datos relacionados con pie diabético y/o amputaciones, pero según la Asociación Latinoamericana de Diabetes, el 58.2 % de los pacientes con DM de Brasil tiene complicaciones del pie diabético, y la incidencia reportada en Río de Janeiro de amputaciones mayores por DM fue de 6.4/100 000 por año; en Chile se reporta un 13 % de amputaciones en los pacientes con DM; en México, entre 2004 y 2005, los egresos hospitalarios por pie diabético aumentaron en un 10 % y el número de amputaciones se incrementó a 4 %.¹¹⁻¹³

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del año 2012, reportó que del total de individuos con diagnóstico previo de DM, 47.6 % (3 millones) refirieron

^aCoordinación de Vigilancia Epidemiológica

^bDivisión de Información en Salud

^cDirección de Prestaciones Médicas

^dFundación IMSS, A. C.

^eUnidad de Atención Primaria a la Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Nelly Cisneros-González

Teléfonos: (55) 5211 2728, (55) 5211 9903

Correo electrónico: nelly.cisneros@imss.gob.mx

Introducción: las amputaciones de extremidades inferiores disminuyen la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus (DM). El objetivo de este estudio fue describir el índice de amputaciones de extremidades inferiores (mayores y menores) en sujetos con DM adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), comparando los años 2004 y 2013.

Métodos: estudio observacional transversal comparativo. Se evaluaron los registros hospitalarios de amputaciones obtenidos del Sistema de Estadísticas Médicas (DataMart) y del Censo de pacientes con DM obtenido del Sistema de Atención Integral a la Salud. Se calcularon los índices de amputaciones mayores y menores x 100,000 sujetos con DM adscritos a Medicina Familiar.

Resultados: durante 2004 y 2013 se observaron 2 334 340 y 3 416 643 pacientes con DM adscritos a

Medicina Familiar respectivamente. Los promedios de edad al momento de la amputación fueron similares en el año 2004 y 2013 (61.7 años para las amputaciones menores y 65.6 años para las amputaciones mayores). Los índices de amputaciones mayores fueron de 100.9 y de 111.1 x 100 000 sujetos con DM en 2004 y 2013; mientras que el índice de amputaciones menores de extremidades inferiores fue de 168.8 y de 162.5 x 100 000 sujetos con DM en el durante 2004 y 2013 respectivamente.

Conclusiones: el índice de amputaciones de extremidades inferiores en el IMSS es muy alto comparado con lo reportado en países desarrollados. El índice de amputaciones mayores se incrementó para el año 2013, comparado con 2004.

Resumen

ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies, el 2 % (128 mil) reportó amputaciones.¹⁴

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) incluye las amputaciones de extremidades inferiores en los indicadores de calidad para la atención de los pacientes con DM.^{15,16}

Una amputación de extremidades inferiores puede ser mayor o menor, dependiendo del sitio de la amputación. Aunque no existe una definición estándar a nivel internacional, la definición que aparece con más frecuencia y recientemente publicada en la literatura define a la amputación mayor como proximal a la articulación del tobillo y a la amputación menor como distal a la articulación del tobillo.^{17,18}

La OCDE considera que una amputación menor de extremidades inferiores refleja una mejor calidad de la atención con respecto a una amputación mayor; por lo tanto, es importante analizar por separado ambas tipos de amputaciones, ya que esto nos puede proporcionar datos más exactos de la calidad de la atención de los pacientes con DM con este tipo de complicaciones.

El objetivo del estudio fue describir el índice de amputaciones de extremidades inferiores (mayores y menores) en sujetos con DM adscritos al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante los años 2004 y 2013.

(CIE-10: E10-E14) obtenido del Sistema de Atención Integral de la Salud.

Los sujetos con amputaciones mayores y menores fueron identificados a través de los registros hospitalarios del Sistema de Estadísticas Médicas (DataMart) (CIE-9: 8415-8419 y CIE-9: 8410-8414, respectivamente), excluyéndose las causas traumáticas de amputaciones (CIE-10: S77, S78, S87, S88, S98, T053, T055 y T136) y obteniendo la edad al momento de la amputación.

El índice de amputaciones mayores y menores de extremidades inferiores se calculó para cada una de las 35 delegaciones del IMSS y se expresó como el número de sujetos con amputaciones por 100 000 sujetos con diagnóstico de DM, adscritos a Medicina Familiar.

El promedio de edad al momento de la amputación se calculó para cada una de las 35 delegaciones del IMSS.

Para comparar los índices de amputaciones mayores y menores, así como sus respectivos promedios de edad entre los años 2004 y 2013 se calcularon valores de p , mediante la prueba Chi cuadrada para los índices, y t de Student para los promedios de edad. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

La cifra total de sujetos con DM adscritos a Medicina Familiar en el año 2004 fue de 2 334 340 y de 3 416 643 en el año 2013. Con respecto a las amputaciones mayores de extremidades inferiores, el número fue de 2356 y 3774 para los años 2004 y 2013 respectivamente; mientras que las cifras de sujetos con amputaciones menores fueron de 3940 y 5551 respectivamente (cuadro I).

Los promedios de edad al momento de la amputación durante el año 2004 fueron de 61.7 años para

Cuadro I Conteo de sujetos con diabetes mellitus y con amputaciones mayores y menores de extremidades inferiores, por Delegación del Instituto Mexicano del Seguro, comparativo 2004 y 2013

Delegación	Sujetos con diabetes (n)		Sujetos con amputaciones mayores (n)		Sujetos con amputaciones menores (n)	
	Año 2004	Año 2013	Año 2004	Año 2013	Año 2004	Año 2013
Nacional	2,334,340	3,416,643	2,356	3,774	3,940	5,551
Aguascalientes	28,310	45,043	6	27	25	52
Baja California	64,697	123,203	74	181	123	247
Baja California Sur	13,915	22,698	15	48	35	48
Campeche	14,793	26,434	22	41	48	62
Coahuila	118,378	165,513	114	304	269	310
Colima	14,357	24,134	34	16	69	58
Chiapas	27,871	43,088	14	29	59	46
Chihuahua	98,602	148,612	76	165	144	245
Durango	40,713	60,206	34	93	55	119
Guanajuato	104,516	140,967	85	120	144	195
Guerrero	34,461	59,795	25	23	35	82
Hidalgo	32,365	48,380	42	52	44	65
Jalisco	165,728	232,882	164	234	274	428
México Oriente	197,710	290,270	119	163	210	315
México Poniente	75,205	116,206	57	115	70	115
Michoacán	51,474	82,666	42	79	89	127
Morelos	35,267	55,579	15	45	48	42
Nayarit	21,266	30,083	30	39	66	65
Nuevo León	183,755	262,254	361	350	440	449
Oaxaca	20,304	32,981	15	42	64	56
Puebla	77,989	113,324	64	121	76	191
Querétaro	33,288	56,188	28	43	43	42
Quintana Roo	19,430	36,700	20	66	59	93
San Luis Potosí	54,442	85,391	31	56	75	119
Sinaloa	77,921	115,935	55	171	168	218
Sonora	67,070	103,034	73	175	134	235
Tabasco	20,110	34,156	27	29	43	72
Tamaulipas	101,243	132,251	120	226	226	334
Tlaxcala	14,074	20,696	11	10	28	46
Veracruz Norte	75,634	118,700	114	143	151	181
Veracruz Sur	65,896	90,815	56	129	114	270
Yucatán	63,997	87,239	87	75	78	154
Zacatecas	21,730	29,340	10	22	17	36
DF Norte	146,024	163,019	170	155	256	268
DF Sur	151,805	218,861	146	187	161	166

Cuadro II Edad e Índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores en sujetos con diabetes, por Delegación del Instituto Mexicano del Seguro, comparativo 2004 y 2013

Delegación	Edad de los sujetos con amputaciones mayores de extremidades inferiores (promedio)			Índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores (x100,000 sujetos con diabetes)		
	Año 2004	Año 2013	p	Año 2004	Año 2013	p
Nacional	65.6	65.4	0.817	100.9	111.1	0.001*
Aguascalientes	69.3	63.6	0.129	21.2	60.5	0.019*
Baja California	64.6	64.7	0.918	114.4	148.0	0.075
Baja California Sur	61.5	65.6	0.260	107.8	212.9	0.02*
Campeche	68.9	64.0	0.133	148.7	156.0	1.000
Coahuila	63.3	64.5	0.480	96.3	184.8	< 0.001*
Colima	70.0	68.1	0.607	236.8	66.6	< 0.001*
Chiapas	65.6	67.7	0.576	50.2	67.8	0.436
Chihuahua	64.4	64.8	0.834	77.1	111.2	0.008*
Durango	64.7	66.0	0.795	83.5	155.8	0.002*
Guanajuato	63.6	64.9	0.574	81.3	85.8	0.402
Guerrero	68.8	64.9	0.225	72.5	38.7	0.035*
Hidalgo	63.8	68.9	0.104	129.8	108.1	0.400
Jalisco	66.3	66.8	0.723	99.0	101.2	0.919
México Oriente	65.0	66.0	0.873	60.2	56.5	0.585
México Poniente	65.6	61.7	0.115	75.8	99.6	0.102
Michoacán	69.8	65.8	0.175	81.6	96.2	0.455
Morelos	71.7	63.5	0.034*	42.5	81.4	0.033*
Nayarit	70.2	66.5	0.246	141.1	130.3	0.716
Nuevo León	65.1	65.7	0.478	196.5	134.2	<0.001*
Oaxaca	70.9	65.8	0.107	73.9	127.8	0.076
Puebla	65.3	65.4	0.799	82.1	107.5	0.099
Querétaro	68.4	63.5	0.084	84.1	76.9	0.713
Quintana Roo	60.3	61.4	0.616	102.9	180.8	0.031*
San Luis Potosí	65.2	65.2	0.388	56.9	66.2	0.583
Sinaloa	66.3	68.1	0.280	70.6	148.4	< 0.001*
Sonora	66.2	67.6	0.972	108.8	171.0	0.001*
Tabasco	67.0	63.0	0.223	134.3	85.3	0.096
Tamaulipas	66.0	62.7	0.005*	118.5	171.6	0.001*
Tlaxcala	70.1	65.9	0.397	78.2	48.6	0.275
Veracruz Norte	67.6	66.6	0.106	150.7	121.1	0.084
Veracruz Sur	66.5	67.2	0.994	85.0	142.8	0.001*
Yucatán	64.6	68.2	0.066	135.9	86.5	0.004*
Zacatecas	64.2	64.9	0.680	46.0	75.6	0.215
DF Norte	65.6	64.7	0.249	116.4	95.5	0.075
DF Sur	64.8	65.4	0.817	96.2	85.9	0.290

Valor de p mediante prueba Chi cuadrada y t de Student para el índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores y los promedios de edad respectivamente. *p < 0.05

Cuadro III Edad e Índice de amputaciones menores de extremidades inferiores en sujetos con diabetes, por Delegación del Instituto Mexicano del Seguro, comparativo 2004 y 2013

Delegación	Edad de los sujetos con amputaciones menores de extremidades inferiores (promedio)			Índice de amputaciones menores de extremidades inferiores (x 100 000 sujetos con diabetes)		
	Año 2004	Año 2013	p	Año 2004	Año 2013	p
Nacional	61.7	61.7	0.068	168.8	162.5	0.069
Aguascalientes	61.8	59.5	0.252	88.3	115.4	0.293
Baja California	60.8	61.3	0.869	190.1	200.5	0.662
Baja California Sur	63.2	62.3	0.453	251.5	211.5	0.431
Campeche	63.5	59.5	0.088	324.5	234.5	0.092
Coahuila	62.1	60.9	0.162	227.2	187.3	0.023*
Colima	64.8	61.1	0.080	480.6	240.3	< 0.001*
Chiapas	62.2	64.1	0.173	211.7	106.8	0.001*
Chihuahua	59.5	61.0	0.628	146.0	164.9	0.255
Durango	59.5	62.5	0.104	135.1	197.7	0.02*
Guanajuato	61.1	63.4	0.213	137.8	138.3	1.000
Guerrero	63.8	65.1	0.955	101.6	137.1	0.150
Hidalgo	64.8	63.1	0.540	135.9	134.4	1.000
Jalisco	62.6	60.3	0.004*	165.3	183.8	0.180
México Oriente	62.0	60.7	0.239	106.2	108.5	0.824
México Poniente	59.9	59.8	0.738	93.1	99.0	0.707
Michoacán	64.1	63.5	0.738	172.9	153.6	0.401
Morelos	67.3	63.7	0.080	136.1	75.6	0.007*
Nayarit	62.4	65.4	0.124	310.4	216.1	0.041*
Nuevo León	60.2	61.2	0.319	239.4	171.2	< 0.001*
Oaxaca	64.2	63.3	0.493	315.2	169.8	0.001*
Puebla	62.8	62.3	0.657	97.4	168.5	< 0.001*
Querétaro	60.0	59.1	0.462	129.2	74.7	0.013*
Quintana Roo	58.9	59.8	0.692	303.7	253.4	0.306
San Luis Potosí	62.4	61.7	0.466	137.8	139.4	1.000
Sinaloa	62.7	63.6	0.533	215.6	188.0	0.194
Sonora	63.0	61.6	0.128	199.8	228.1	0.241
Tabasco	59.8	58.7	0.506	213.8	210.8	0.923
Tamaulipas	61.4	60.4	0.073	223.2	252.6	0.159
Tlaxcala	62.8	65.2	0.291	198.9	222.3	0.723
Veracruz Norte	63.0	61.6	0.177	199.6	152.5	0.015*
Veracruz Sur	62.1	62.6	0.909	173.0	297.3	< 0.001*
Yucatán	62.1	63.5	0.563	121.9	176.5	0.008*
Zacatecas	62.2	60.8	0.605	78.2	122.7	0.129
DF Norte	60.6	62.0	0.655	175.3	164.4	0.484
DF Sur	61.3	62.2	0.929	106.1	75.8	0.003*

Valor de p mediante prueba Chi cuadrada y t de Student para el índice de amputaciones menores de extremidades inferiores y los promedios de edad respectivamente. * $p < 0.05$

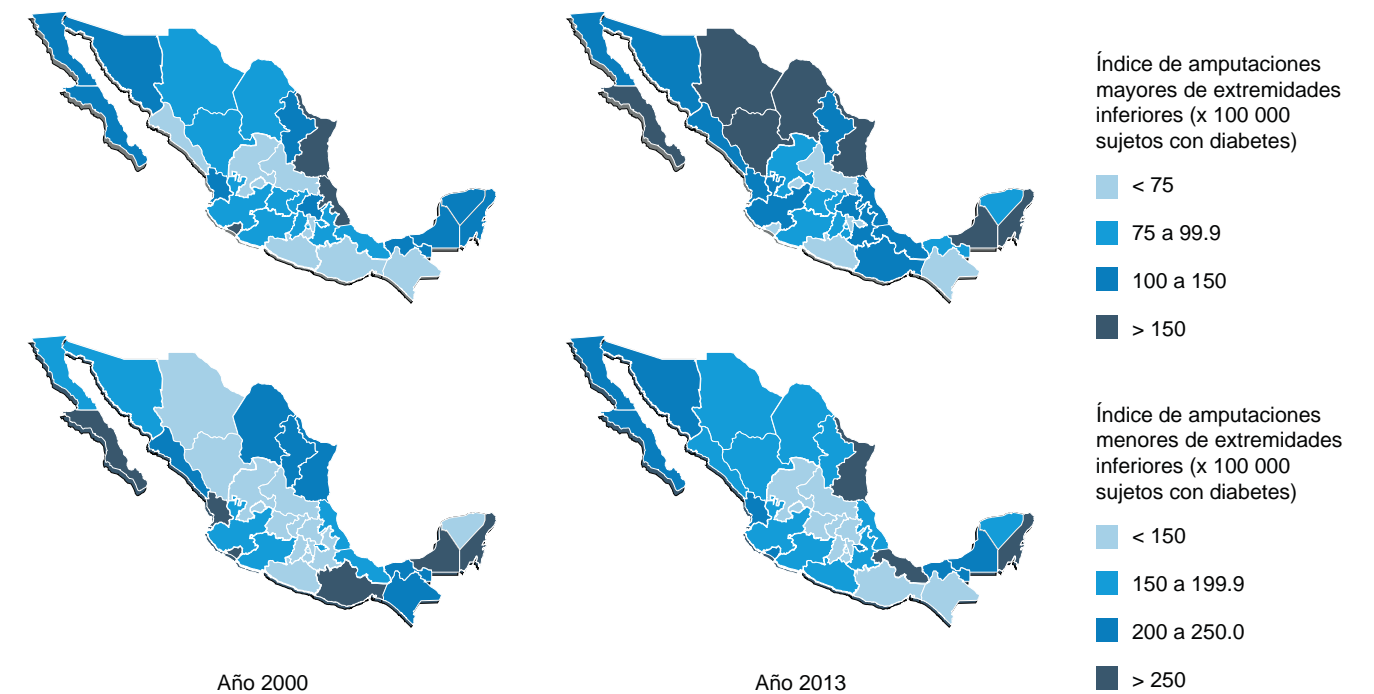


Figura 1 Distribución del índice de amputaciones de extremidades inferiores x 100 000 pacientes con diabetes, en las Delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social, comparativo 2004 y 2013. Las figuras superiores corresponden al índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores, mientras que las figuras inferiores corresponden al índice de amputaciones menores

las amputaciones menores, y de 65.6 años para las amputaciones mayores. Estos promedios fueron muy similares para el año 2013 (61.7 años, $p = 0.068$ y 65.4 años, $p = 0.817$ respectivamente) (cuadros II y III).

El índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores tuvo un valor de $100.9 \times 100\,000$ sujetos con DM en el año 2004, y de $111.1 \times 100\,000$ sujetos con DM en el año 2013 ($p = 0.001$); por otro lado, el índice de amputaciones menores de extremidades inferiores tuvo valores similares en los mencionados años (168.8 y $162.5 \times 100\,000$ sujetos con DM en 2004 y 2013 respectivamente, $p = 0.069$) (cuadros II y III).

Las delegaciones México Oriente, Nuevo León, Jalisco, DF Sur, DF Norte y Coahuila, tuvieron un mayor número de sujetos con DM adscritos a Medicina Familiar (por encima de 140 000 en el año 2004 y por encima de 150 000 en el año 2013).

En relación con el índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores, las delegaciones Baja California Sur, Coahuila, Quintana Roo, Tamaulipas, Sonora, Campeche y Durango presentaron los valores más elevados durante el año 2013; mientras que las delegaciones Veracruz Norte, Nuevo León y Colima presentaron los mayores índices en 2004 (por encima de $150 \times 100\,000$ sujetos con DM adscritos a Medicina Familiar). Las delegaciones Sinaloa y Coahuila presentaron los incrementos en el índice más signifi-

cados, mientras que Colima y Nuevo León tuvieron las disminuciones más significativas (cuadro II, figura 1).

Para las amputaciones menores de extremidades inferiores, las delegaciones Quintana Roo, Nayarit, Oaxaca, Campeche y Colima presentaron los valores más elevados en el año 2004, mientras que en el año 2013, dichos lugares correspondieron a Veracruz Sur, Quintana Roo y Tamaulipas (por encima de $250 \times 100\,000$ sujetos con DM adscritos a Medicina Familiar). Las delegaciones Veracruz Sur y Puebla tuvieron los incrementos más significativos de este índice; mientras que Puebla y Nuevo León presentaron las disminuciones más significativas (cuadro III, figura 1).

Discusión

Aproximadamente del 40 al 85 % de las amputaciones de extremidades inferiores se realiza en sujetos con DM, de estas, el 85 % está precedida por una ulceración del pie.¹ Ya se ha mencionado que la DM es la principal causa de amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas, siendo la responsable de aproximadamente el 50 % de las mismas.² Es posible que este problema se acentúe en el futuro, ya que la incidencia de la DM se encuentra en franco aumento en los países en vías de desarrollo, probablemente

Índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores x 100 000 sujetos

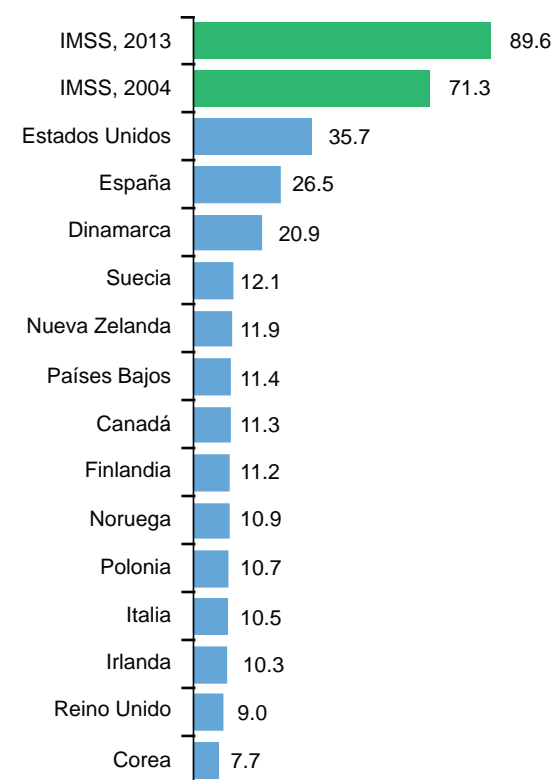


Figura 2 Comparación del índice de amputaciones mayores de extremidades inferiores x 100 000 sujetos en Instituto Mexicano del Seguro Social y países Miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)²³

debido a cambios en los hábitos alimentarios y al sedentarismo. Esto, más la prolongación de la expectativa de vida, con el consiguiente envejecimiento de la población, incrementará inevitablemente la prevalencia de DM y de sus complicaciones crónicas.¹⁹

Las amputaciones de extremidades inferiores son 15 veces más frecuentes en los pacientes con DM que en la población general y el riesgo de sufrirlas se incrementa con la edad: en los pacientes > 65 años es 7 veces mayor que en los < 45 años.²⁰ En nuestro estudio encontramos que el promedio de edad tanto para amputaciones menores y mayores osciló entre los 60 y 70 años, coincidiendo con esta información reportada.

El incremento en el número de amputaciones del año 2004 al año 2013 puede explicarse porque a nivel nacional, la DM ha tenido un incremento en su prevalencia de 7.5 % en el año 2000 a 9.2 % reportada en el año 2012 por las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición.¹⁴

Lavery *et al.* han identificado en Estados Unidos (EE.UU.) una prevalencia mucho mayor de ampu-

taciones relacionadas con la DM en los hispanos (82.7 %) frente a los afroamericanos (61.6 %) y los blancos no hispanos (56.8 %).²¹

La amputación de extremidades inferiores es una complicación y un marcador de la calidad de la atención en los pacientes con DM. Las tasas de las amputaciones de extremidades inferiores varían en diferentes comunidades;¹⁶ la incidencia anual de amputaciones de extremidades inferiores en pacientes con DM en Inglaterra y los EE.UU. fueron de 250 y 450/100 000 de personas con DM respectivamente, en el año 2008.²²

En relación al último reporte de la OCDE, con respecto al indicador de amputaciones de miembros inferiores (figura 2), podemos observar que el índice de amputaciones de miembros inferiores encontrado en nuestro estudio es muy elevado comparado con los países publicados en dicho reporte, aunque para el año 2004, Aguascalientes tuvo un índice comparable con Dinamarca (21.2), para el año 2013 todas las delegaciones tuvieron índices mucho mayores que los reportados por la OCDE en 2009.²³

A nivel mundial, los estudios han demostrado que la reducción del riesgo de las amputaciones en los sujetos con DM, refleja un mejor control metabólico, así como una revisión sistemática y rutinaria de los pies, por lo que es fundamental que para prevenir los trastornos en los pies de las personas con DM y consecuentemente el riesgo de amputaciones, se deben de enfocar los esfuerzos en la educación del paciente y su familia acerca de los cuidados de los mismos.²⁴

Este examen no debe ser patrimonio de los médicos, sino que todo el equipo de salud debe estar capacitado para realizarlo y prescribir las medidas de cuidado e higiene que debe realizar el paciente y su familia; así como detectar tempranamente cualquier alteración y derivarlo oportunamente al especialista.²⁵

La educación del paciente y el uso de calzado adecuado son medidas costo-efectivas que disminuyen en un 25 a 50 %, el desarrollo de úlceras y amputaciones.²⁶⁻²⁸

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación IMSS, A.C., especialmente a la Lic. Patricia Guerra Menéndez por su invaluable apoyo para el desarrollo de este trabajo.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Boulton A, Armstrong Albert S, Frykberg Hellman R, Kirkman M. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-1685.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
- Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >=40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1591-7.
- Das AK, Shashank RJ. "Put Feet First: Prevent Amputations" - Diabetes and Feet. *JAPI*. 2005;53:929-939
- World Health Organization, International. Diabetes Foundation. World Diabetes Day: too many people are losing lower limbs unnecessarily to diabetes. Geneva: WHO; 2005.
- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Ogleby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-5.
- Campbell LV, Graham AR, Kidd RM, Molloy HF, O'Rourke SR, Colagiuri S. The lower limb in people with diabetes. Position statement of the Australian Diabetes Society. *Med J Aust*. 2000;2;173(7):369-72.
- Wang J, Imai K, Engalgau MM, Geiss LS, Wen C, Zhang P. Secular trends in diabetes-related preventable hospitalizations in the United States, 1998-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1213-7.
- Ashry HR, Lavery LA, Armstrong DG, Lavery DC, van Houtum WH. Cost of diabetes-related amputations in minorities. *J Foot Ankle Surg*. 1998;37(3):186-90.
- Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2000;14(5):235-41.
- Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19-27.
- Arredondo A, De Icaza E. Costos de la diabetes en América Latina: evidencias del caso Mexicano. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S85-8.
- Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
- Rogers LC, Bevilacqua NJ. Organized programs to prevent lower-extremity amputations. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100(2):101-4.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
- Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S (2006) Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 18 Suppl 1:26-30.
- Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME, Valabhji J, Majeed A, Millett C. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2592-2597.
- Kennon B, Leese GP, Cochrane L, Colhoun H, Wild S, Stang D, et al. Reduced incidence of lower-extremity amputations in people with diabetes in Scotland: a nationwide study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2588-2590.
- Rayman G, Krishnan S, Baker NR, Wareham AM, Rayman A. Are we underestimating Diabetes-Related Lower Extremity Amputation Rates? *Diabetes Care*. 2004;27(8):1892-1896.
- Lavery LA, Ashry HR, van Houtum W, Pugh JA, Harkless LB, Basu S. Variation in the incidence and proportion of diabetes-related amputations in minorities. *Diabetes Care*. 1996;19(1):48-52.
- Campbell LV, Graham AR, Kidd RM, Molloy HF, O'Rourke SR, Colagiuri S. The lower limb in people with diabetes. Position statement of the Australian Diabetes Society. *Med J Aust*. 2000;173(7):369-72.
- Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011;28(10):1144-53.
- Margolis DJ, Hoffstad O, Nafash J, Leonard CE, Freeman CP, Hennessy S, et al. Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2363-7.
- OECD (2009), "Avoidable admissions: diabetes complications", in OECD, Health at a Glance 2009: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.
- Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 2008;31(1):99-101.
- Driver VR, Madsen J, Goodman RA. Reducing amputation rates in patients with diabetes at a military medical center: the limb preservation service model. *Diabetes Care*. 2005;28(2):248-253.
- Boulton AJ. Review The Diabetic Foot: from Art to Science. The 18 th Camilo Golgi lecture: Diabetologia. 2004; 47(8):1343-53.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36(4):1033-46.

Retroalimentación biológica para pacientes con esguince cervical agudo

C. Lizette Gálvez-Hernández,^a Ma. Dolores Rodríguez-Ortiz,^b Yolanda del Río-Portilla^c

Biofeedback treatment for Acute Whiplash Patients

Background: The aim of this study is to evaluate the physiological and psychological effect after an electromyographic biofeedback treatment in combination with progressive muscular relaxation training in patients with acute whiplash.

Methods: Twelve patients with acute whiplash volunteered to participate in a quasi-experimental design and a control group. Inclusion criteria: Two months maximum after car accident, severity levels II and I. Exclusion criteria: previous history of persistent pain or serious previous injury. The groups were randomly divided in two (treatment and waiting list groups). We used electromyographic measures of the trapezius muscles with psychometric tests: Beck Anxiety and Depression Inventory; Oswestry Pain Disability Questionnaire; Visual Analog Scale of Pain; TAMP Scale for Kinesiophobia. The treatment consisted in electromyographic biofeedback after progressive muscular relaxation training.

Results: There were significant intra-group differences before and after treatment in muscular symmetry and subjective pain perception in the treatment group.

Conclusions: We achieved a significant change (clinical and statistical) in subjective pain perception and muscular symmetry. This study highlights the importance of multidisciplinary work in acute pain patients and the effectiveness of clinical psychophysiological strategies with acute whiplash patients.

Keywords

Neurofeedback
Relaxation therapy
Cervical vertebrae
Whiplash injuries

Palabras clave

Neuroretroalimentación
Terapia por relajación
Vértabras cervicales
Lesiones por latigazo cervical

La retroalimentación biológica (RB) y las técnicas de relajación (TR) son estrategias terapéuticas derivadas de la investigación psicofisiológica y psicológica. Han demostrado consistentemente el manejo efectivo del dolor crónico musculoesquelético, específicamente se ha observado que disminuye su percepción de intensidad, y los pacientes presentan mayor funcionalidad posterior a sus intervenciones.^{1,2}

Una de las patologías músculo-esqueléticas más dolorosas y que aún permanece controversial en su comprensión, debido su comportamiento crónico inesperado, y que además es cada vez más frecuente debido a su estrecha relación con los accidentes de tránsito, es el esguince cervical (EC). Este se ha definido como un mecanismo de aceleración-desaceleración de energía transferida al cuello, que provoca lesión de tejidos blandos en la faceta articular,³ en la articulación zigopofisaria, en los discos intervertebrales, los músculos del cuello y hombros.⁴ La incidencia total más actual reportada de EC por accidentes de tráfico del 2000 al 2009 es 235/100 000 habitantes por año.⁵ El EC puede llevar a una gran variedad de manifestaciones clínicas, que se han denominado desórdenes asociados al esguince,⁴ otros síntomas agregados al dolor de cuello, son: dolor en otras áreas de la espina dorsal, parestias, fatiga, náuseas, problemas cognitivos, bajo nivel de salud física y psicológica autopercebida;⁶ estado de ánimo depresivo y ansiedad;⁷ dolor en diversos sitios, principalmente en el tronco posterior.⁸

Habitualmente, se espera que los síntomas remitan en aproximadamente 3 meses. Sin embargo, se indica que un 30 a un 50 % de las personas que lo padecen reportan síntomas crónicos; a esta problemática se le ha denominado Síndrome de esguince tardío o crónico, en cuyo caso, los síntomas se presentan por más de 6 meses, e invaden la vida cotidiana del paciente hasta limitarla, lo que puede ocasionar aflicción emocional y afectar su salud mental; consultas médicas no planeadas y días de incapacidad laboral, lo que puede implicar una carga financiera, tanto para la institución de salud, como para el paciente mismo.⁴

^aInstituto Nacional de Cancerología, Catedrática CONACYT

^bLaboratorio de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México

^cLaboratorio de Sueño y Coordinación de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad de México, México

Comunicación con: Yolanda del Río-Portilla

Teléfono: (55) 3988 5098

Correo electrónico: iyrr@unam.mx

Introducción: el objetivo de este trabajo consistió en evaluar el efecto fisiológico y psicológico de la retroalimentación biológica de electromiografía de superficie (RB de EMGs) en combinación con relajación muscular progresiva (RMP) en pacientes con esguince cervical (EC) agudo.

Métodos: Un total de 12 pacientes con EC agudo participaron voluntariamente en el estudio, con diseño cuasiexperimental, y grupo control. Criterios de inclusión: máximo dos meses del accidente automovilístico; gravedad I y II. Se excluyeron: pacientes con historia previa de dolor persistente, o que hayan tenido lesión seria. Se dividió en dos grupos aleatoriamente (de intervención y en lista de espera). Se realizó un registro psicofisiológico de los músculos trapecios con EMGs, en conjunto con instrumentos psicométricos: inventario

de ansiedad y depresión de Beck; índice de incapacidad de Oswestry; escala visual análoga y de miedo al movimiento. La intervención consistió aplicar RB de EMGs, posterior a un entrenamiento en RMP.

Resultados: el grupo de intervención disminuyó significativamente su valor de simetría muscular (permaneciendo dentro de lo normal) así como su percepción subjetiva del dolor, intragrupo antes/después de la intervención.

Conclusiones: se produjo un cambio significativo (tanto clínico como estadístico) en la percepción del dolor y la actividad conjunta de músculos pares. Igualmente, muestra la relevancia de atender un problema agudo multidisciplinariamente; así como la utilidad de las estrategias psicofisiológicas clínicas en pacientes agudos de EC.

Resumen

En vista de la frecuencia en la que los médicos y los fisioterapeutas se confrontan con estos diagnósticos, y bajo la relevancia de dirigir la terapia aguda, parece necesario buscar reducir el tiempo de curación y la prevención de la cronicidad de los síntomas.⁹

En este sentido, en últimos años se han propuesto indicaciones del manejo del dolor agudo, donde sugiere se apliquen intervenciones basadas en la influencia de los factores cognitivos y afectivos en el dolor,¹⁰ principalmente en pacientes que presentarán alivio incompleto posterior a una intervención farmacológica.

El tratamiento conservador del manejo agudo en México, según el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) sugiere: uso de collarín (blando, semi-rígido o rígido); valorar el estado neurológico.

Tratamiento farmacológico: diclofenaco tabletas de 100 miligramos (mg); paracetamol tabletas de 500 mg; agregar ranitidina tabletas de 150 mg en caso de enfermedad ácido-péptica.

Tratamiento no farmacológico: aplicación de crioterapia en las primeras 48 horas posteriores a la lesión. Después, iniciar aplicación de calor superficial con bolsa de agua, cojín eléctrico o rayos infrarrojos en la zona afectada, durante 20 minutos o más para obtener: vasodilatación, relajación muscular, disminución del dolor.

Recomendaciones generales: reposo relativo, dieta normal sin irritantes, comunicarse con servicio de rehabilitación para solicitar sesión de enseñanza o información grupal acerca de las medidas de higiene postural de columna.

La situación descrita induce a preguntarse, si la RB y la TR pueden ser clínicamente benéficas en estados subagudos (6 semanas a 3 meses) aunadas a la intervención médica tradicional. Todo esto debido a que la evidencia aún es escasa y poco clara; un estudio da cuenta sobre esta necesidad de tener investigaciones más rigurosas, amplias y con grupos control, demos-

trando moderada certeza sobre los efectos benéficos y no benéficos de algunas intervenciones dirigidas al EC agudo y al dolor crónico de cuello.¹¹

En el caso de la RB, a pesar de que se ha aplicado en casos de EC crónico,¹² no se han encontrado resultados estadísticamente significativos; por lo que queda la duda de si en los pacientes agudos será útil terapéuticamente, y en qué variables psicofisiológicas tiene efecto, además de solo medir el efecto a través del reporte subjetivo; por ejemplo estudiar el impacto de las intervenciones a través del registro de la actividad muscular de músculos pares (denominada simetría muscular).

Incluso cuando se evaluó el efecto de la atención multimodal (por ejemplo, terapia manual, educación y ejercicios), se encontró que aunque puede ser benéfica para pacientes con síntomas previos o persistentes, no es posible identificar si algún paquete terapéutico es más eficaz que el otro.¹³

El objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto fisiológico y psicológico de la retroalimentación biológica de electromiografía de superficie (RB de EMGs) en combinación con relajación muscular progresiva (RMP) en pacientes con EC agudo.

Métodos

Participantes:

Se realizó un muestreo no probabilístico, homogéneo de 11 pacientes mexicanos con diagnóstico de EC, de cualquier sexo. Los criterios de inclusión fueron: participación voluntaria (firma del consentimiento informado), mayores de 18 años, máximo dos meses de ocurrido el accidente, con lesión producto de percance automovilístico y diagnóstico de grado de gravedad del EC I y II. Los criterios de exclusión fueron:

pacientes con historia previa de dolor persistente, o que hayan tenido como producto del accidente una lesión seria como: a) contusión; b) amnesia retrógrada o postraumática; c) fractura; d) patología traumática de órgano interno.

Es importante recalcar que el muestreo fue no probabilístico, debido a la dificultad para captar a los pacientes, ya que solo reciben atención hospitalaria ambulatoria y, en general, demandan poca atención adicional, debido a su condición aguda.

Lugar:

Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

Diseño:

Cuasiexperimental, con 1 grupo control. Los grupos se dividieron a través de una asignación aleatoria (tómbola) en:

- Grupo 1 (GI): diagnóstico de EC, de intervención inmediata: la combinación de la técnica de RMP y la RB de EMGs.
- Grupo 2 (GNI): diagnóstico de EC: sin intervención (lista de espera).

Se monitorearon las respuestas fisiológicas y variables psicológicas, al finalizar la última evaluación se les invitó a recibir la intervención.

Materiales

Equipo de retroalimentación biológica J&J Engineering I-330-C2+: Se usó el canal bilateral de electromiografía de superficie.

Instrumentos

- Entrevista clínica para pacientes esguince cervical agudo.
- Inventario de Ansiedad de Beck (adaptación al español),¹⁴ se contesta por autorreporte de 21 reactivos en escala Likert que evalúa síntomas comunes de ansiedad. La puntuación total es de 63, donde puntajes altos corresponden proporcionalmente a niveles de ansiedad. La versión mexicana demostró alta consistencia interna (Alpha de 0.84 y 0.83, en estudiantes y adultos, respectivamente), alta confiabilidad test retest ($r = 0.75$), validez convergente adecuada (los índices de correlación entre el IAB y el IDARE fueron moderados, positivos y con una $p < 0.05$), y una estructura factorial de cuatro factores principales congruente con la referida por otros autores.
- Inventario de Depresión de BECK (adaptación

al español).¹⁵ Cuestionario autoaplicado de 21 ítems que evalúa la gravedad/intensidad de un amplio espectro de síntomas depresivos durante el momento actual y la última semana del examinado. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos. La confiabilidad por consistencia interna de la adaptación fue: alfa de Cronbach = 0.67. El análisis factorial mostró que la versión mexicana coincide con los altos valores de la original. Tiene validez concurrente con la Escala de Zung con una correlación de $r = 0.708$.

- Índice de Incapacidad (funcional) de Oswestry (IIO).¹⁶ Cuestionario que mide la percepción de incapacidad funcional, producto del dolor experimentado. El puntaje total se suma, y la calificación final se describe en términos de porcentaje. El instrumento ha probado tener validez convergente, validez predictiva, confiabilidad por test-retest y consistencia interna.
- Escala Visual Análoga, EVA: instrumento que indica la intensidad subjetiva de dolor en una escala visual. Es considerado como una herramienta confiable, válida y sensible de evaluación de la intensidad del dolor.¹⁷
- Escala de Miedo al Movimiento TAMPA (EMMT). Cuestionario que evalúa la percepción subjetiva de miedo excesivo, debilitante e irracional al movimiento y actividad física. La calificación total puede ser de 17 a 68 puntos. Ha probado tener validez criterio y constructo.¹⁸

Procedimiento

En primer lugar, para poder realizar la recolección de la muestra se sometió el proyecto a diversas instituciones de salud pública que recibieran a pacientes en estado agudo, después del trauma, con alta frecuencia debido al tipo de atención que ofrecían, con el fin de localizar a la mayor cantidad de pacientes de la Secretaría de Salud: Instituto Nacional de Rehabilitación, Hospital General de Querétaro y Hospital Juárez de México. Esto, después de aprobado el proyecto por los comités de investigación de cada institución. La recolección ocurría en sus servicios de urgencias de cada uno. A los pacientes identificados que cumplían con los criterios de inclusión, se les ofrecía un folleto informativo sobre el proyecto y se les invitaba a participar. Aquellos que se pusieron en contacto con nosotros, se les daba una cita en la Facultad de Psicología de la UNAM (en el caso de los hospitales de la Ciudad de México y Estado de México); en el caso del Hospital de Querétaro se atendía en un consultorio de Urgencias o en Consulta externa dentro del mismo hospital. Los pacientes reclutados fueron los que aceptaron ir hasta el lugar de la aplicación y firmaron el

consentimiento informado. Posteriormente se realizaba la entrevista, y la aplicación del IIO y EMMT. A los pacientes que fueron aleatoriamente seleccionados para incluirse en el grupo de lista de espera o de no intervención se les invitó a participar al final del estudio.

Para la realización del estudio, se contó con la aprobación de un comité de evaluación responsable, perteneciente al posgrado de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México en cuanto a las cuestiones de protección de privacidad, confidencialidad y manejo ético según la Declaración de Helsinki.¹⁹

Registro psicofisiológico de la actividad muscular

Se realizó antes y después de la intervención: se colocaron los electrodos activos bilateralmente en los músculos trapecios superiores. Incluyó dos condiciones de evaluación:

- Pasiva (paciente permanece sentado sin moverse), que consistió en: reposo, estresor cognitivo, reposo, recuerdo del accidente y reposo.
- Dinámica (paciente tiene que realizar movimientos donde ejecuta su máxima contracción muscular – sin presentar dolor–), que se dividió en 3 momentos para cada movimiento (40 segundos cada uno): inicio, movimiento y recuperación. Cada fase por condición duró 2 minutos.²⁰

Intervención

Consistió en tres sesiones (de 60 minutos cada una) con una semana de diferencia entre cada una, las cuales se desarrollaron en el siguiente orden: 1º) el terapeuta sirvió como modelo para enseñar los ejercicios pertinentes de TR, en particular la RMP que consistió en enseñarle a tensar y relajar grupos musculares relacionados con cuello y espalda de manera sistemática; 2º) se guió físicamente para corregirlos; 3º) mientras el paciente tenía conectados los electrodos de EMGs (en los dos músculos pares) se enseñó visualmente la relación entre la información proporcionada por el equipo y sus respuestas fisiológicas (que es propiamente la retroalimentación biológica de EMGs), y a través de la práctica de la RMP se le enseñó a relajarse muscularmente. Después de la intervención se aplicó nuevamente la evaluación fisiológica y psicológica.

Análisis de datos

Se evaluaron las diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a: 1.1) variables fisiológicas: actividad y simetría muscular dinámica; y 1.2) variables psicológicas: miedo al movimiento, percepción de

incapacidad debido al dolor y estados emocionales: ansiedad/depresión.

Después de las pruebas de normalidad, a través de W de Shapiro-Wilks y de homocedasticidad con la prueba de Levene. En los casos en que se violaron los principios para realizar pruebas paramétricas, se eligieron las correspondientes no paramétricas (U de Mann Whitney y Wilcoxon).

Simetría muscular: diferencia no significativa en el nivel de activación entre músculos homólogos donde $\leq 30\%$ de diferencia entre los músculos, se consideró una respuesta clínicamente sana.²¹ La fórmula aritmética utilizada consistió en multiplicar la respuesta muscular alterada por cien entre la respuesta muscular alta, menos cien. Porcentaje de cambio clínico: analiza diferencias en puntuación global que se expresa en porcentaje; se considera significativo cuando es $\geq 20\%$. La fórmula para calcular el porcentaje de cambio (PC) es: $PC = (puntuación\ 2 - puntuación\ 1) / puntuación$.²²

Resultados

Se reclutaron originalmente 50 pacientes, de estos 15 no cumplían con los criterios; 10 se negaron a participar argumentando falta de tiempo y no necesitarlo, dado que era una lesión aguda. De 14 personas que habían aceptado originalmente ya no pudieron continuar por falta de tiempo, e interés, y no se completaron las evaluaciones. Por lo que al final, se obtuvo una muestra total de 11 pacientes. Grupo de intervención (GI) $n = 6$; grupo de no intervención (GNI) $n = 5$ (figura 1).

Los pacientes del grupo de intervención se caracterizaron por tener, en promedio, edad de 32.33 años, 5 fueron mujeres y 1 hombre; mientras que el grupo de no intervención tuvieron 34.11 años en promedio, 4 fueron mujeres y 1 hombre. Todos recibieron el tratamiento médico tradicional: inmovilización con collarín blando y analgésicos por un promedio de dos a tres semanas, aunque 3 pacientes los tomaron hasta 6 meses. El 50% optaron por incluir estrategias complementarias como: fomentos de agua caliente directamente en la zona de dolor. Solo el 17% fue canalizado a una intervención de fisioterapia (previo a la intervención ofrecida por este estudio) (cuadro I).

Efectos fisiológicos de intervención en actividad muscular

El análisis de simetría mostró específicamente que el GI disminuyó su simetría significativamente ($z = 19.917$; $p = 0.0464$). El 80% del GNI disminuyó su simetría, pero no fue significativo. Se destaca que 2 de

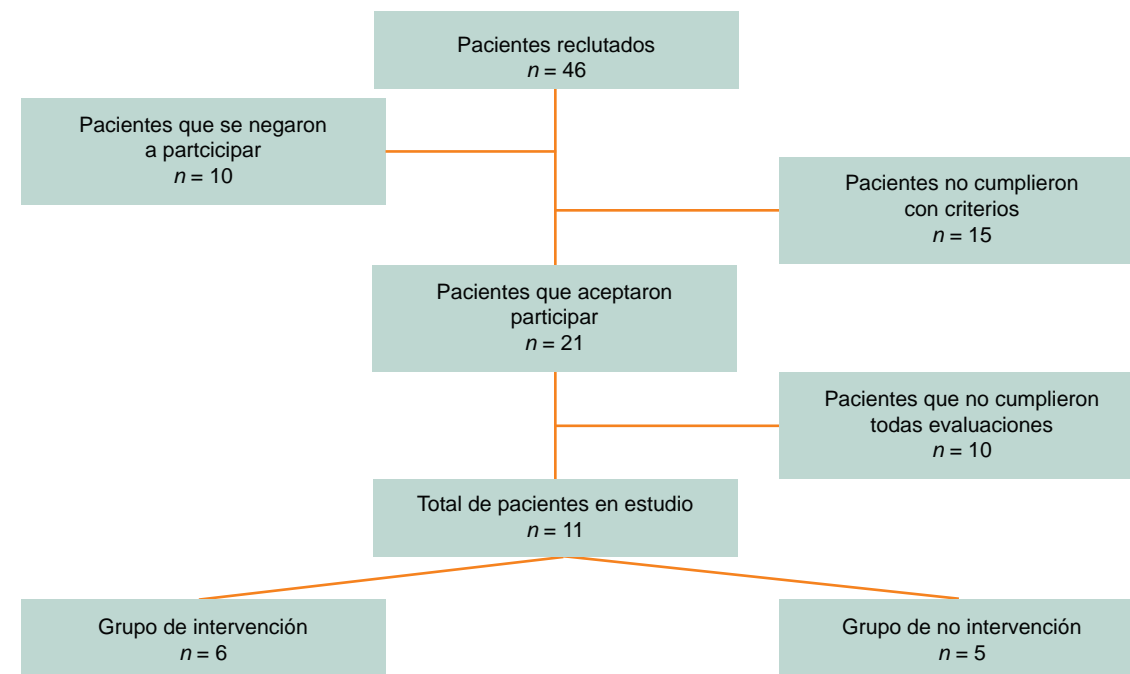


Figura 1 Diagrama de flujo de muestreo de participantes

estos pacientes alcanzaron valores de -60 % de diferencia entre la actividad de sus músculos homólogos (figura 2).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al efecto de la intervención en la evaluación dinámica ($z = -1.0954$; $p = 0.2733$). Sin embargo, ambos grupos tuvieron una tendencia a aumentar la magnitud de su actividad muscular, especialmente el GNI alcanzó un cambio máximo de 40 a 50 μV (antes-después), mientras que los de intervención obtuvieron 30 μV en comparación con la evaluación antes del tratamiento (figura 3).

Efectos psicológicos de intervención en esguince cervical

Hubo una disminución estadísticamente significativa de los valores reportados de la percepción subjetiva de dolor en la evaluación antes/después de la intervención en el grupo de intervención ($z = 2.0226$; $p = 0.0431$), asimismo se vio reflejado en el porcentaje de cambio clínico.

En el GI las variables que cambiaron clínicamente fueron la sintomatología ansiosa (83 % disminuyeron sus puntajes), seguida por la incapacidad reportada debida al dolor (66 % disminuyeron sus puntajes). En la variable de sintomatología depresiva, solo la mitad de los GI se vio beneficiada clínicamente. Mientras que en el miedo al movimiento no hubo ningún cambio significativo.

Paralelamente, el GNI no presentó diferencias estadísticas, sin embargo sí mostró cambios clínicamente significativos en la sintomatología ansiosa, -en menor proporción que los de intervención- (60 % de los pacientes disminuyeron sus puntajes reportados). En sintomatología depresiva e incapacidad el 40 % reportó disminución clínica; en miedo al movimiento se comportó igual que GI.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el grupo expuesto a la RB en combinación con RMP disminuyó significativamente su percepción del dolor y la actividad conjunta de músculos pares (simetría), en comparación con sus propios niveles iniciales.

Cabe destacar que el comportamiento de la simetría muscular después de la intervención, puede estar dando cuenta de que la asimetría no es un signo único de disfunción muscular,²³ ya que esta parece también mostrarse a través de una excesiva simetría, dando cuenta de que categorizar lo funcional/disfuncional de la actividad muscular parece encontrarse dentro de un continuo más que en un concepto fijo o depender de la localización del músculo. Sin embargo, aún la investigación en este tema se encuentra en un estado incipiente para ser contundente. Esto es evidente al comparar otra investigación de simetría con pacientes de EC agudo, que obtiene resultados incongruentes

con los presentes.²⁴ Esto puede haber ocurrido por la agrupación de los pacientes en términos de incapacidad, lo que pudo conllevar a un arreglo diferente de los datos, además de que esos pacientes reportaron mayores niveles de incapacidad percibida a los referidos por nuestros pacientes. Sobre todo, se destaca la necesidad de continuar realizando investigación con muestras más grandes y bajo distintas condiciones de evaluación dinámica, y diferentes sitios musculares de selección de electrodos, de modo que se consolide el estado del conocimiento al respecto.

Por otro lado, el aumento de la actividad muscular posterior al tratamiento que presentó el GI, se entiende a través del modelo de adaptación,²⁵ esto es, consideramos que ocurrió debido a que cambió la percepción de peligro durante la ejecución de movimientos y, por lo tanto, la respuesta de disminuir la actividad muscular durante el movimiento ya no resultó adaptativa; además, este aumento coincide con el patrón muscular hallado en participantes sanos.²⁴ Es posible que en términos de la teoría de adaptación, el aumento implique fisiológicamente la inhibición de algunas interneuronas inhibitorias y la facilitación de otras de la vía excitatoria, lo que se manifiesta en un incremento en

la actividad muscular.²⁵

Lo que permanece sin aclarar es que el GI aumentará en menor medida los niveles de actividad muscular después de la intervención. Creemos que la combinación de técnicas al disminuir la sensación de peligro o estrés,¹² fomentó una condición de relajación, conciencia y control muscular,¹² lo que aumentó de manera significativa la activación muscular simétricamente entre ambos músculos trapecios. Estos hallazgos son consistentes con otro estudio de pacientes crónicos de EC,²⁶ donde después de cuatro semanas de entrenamiento en RB de EMGs en músculos trapecios superiores, reportaron reducción en percepción de dolor y normalización del patrón de activación muscular. El aumento de la actividad muscular del GNI, aún no podemos explicarlo a través de su exposición a otras intervenciones adicionales, por ejemplo, a la fisioterapia, debido a que los estudios que valoran su efecto, no consideran la actividad muscular como variable como dependiente (además, solo dos de estos pacientes recibieron la intervención).^{27,28}

La situación con GI puede ser entendida a través de la teoría que propone que la RB propicia cambios fisiológicos; esto es, al haber hecho disponible

Cuadro I Características descriptivas de pacientes en intervención y sin intervención

Paciente	Edad	Sexo	Duración tratamiento		
			Uso collarín	AINES	Adicional
Intervención					
Pri	20	M	3 semanas	1 semana	Masajes
Jor	48	H	1 mes	2 semanas	Fomentos calientes, gel
Fat	20	M	3 semanas	3 semanas	Fomentos calientes
Mar	20	M	4 semanas	3 meses	Fomentos calientes
Xoc	29	M	2 semanas	2 semanas	Temazcal
Yol	57	M	2 semanas	1 semana	Pomada
n:	6				
Media:	32.33				
DE:	16.25				
No intervención					
Ang	45	M	-	-	-
Cay	49	M	3 semanas	-	Fisioterapia
Geo	26	M	1 semana	2 meses	-
Isr	24	H	2 semanas	2 semanas	Fisioterapia
Ros	39	M	2 semanas	2 meses	-
n:	5				
Promedio:	34.11				
DE:	11.94				

Describe las características clínicas más sobresalientes de todos los participantes: edad, sexo y duración del tratamiento. M = mujer; H = hombre; DE = Desviación estándar

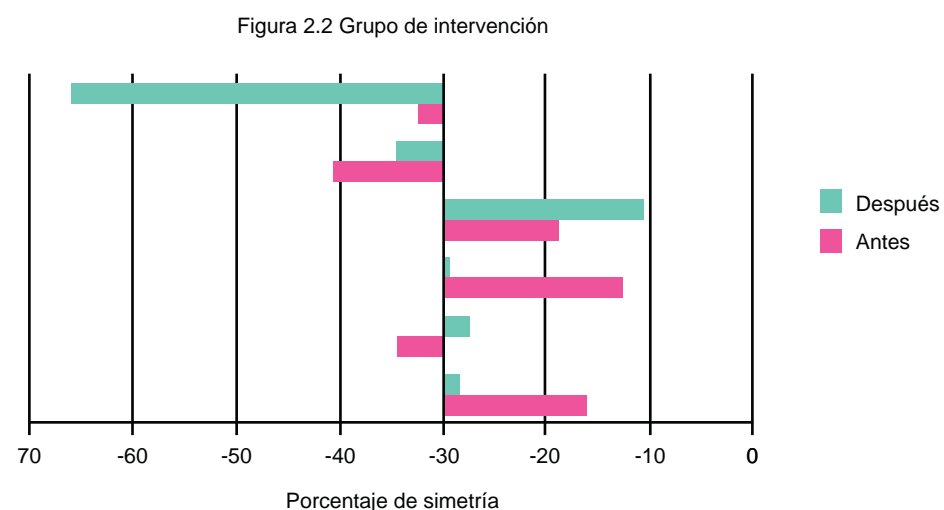
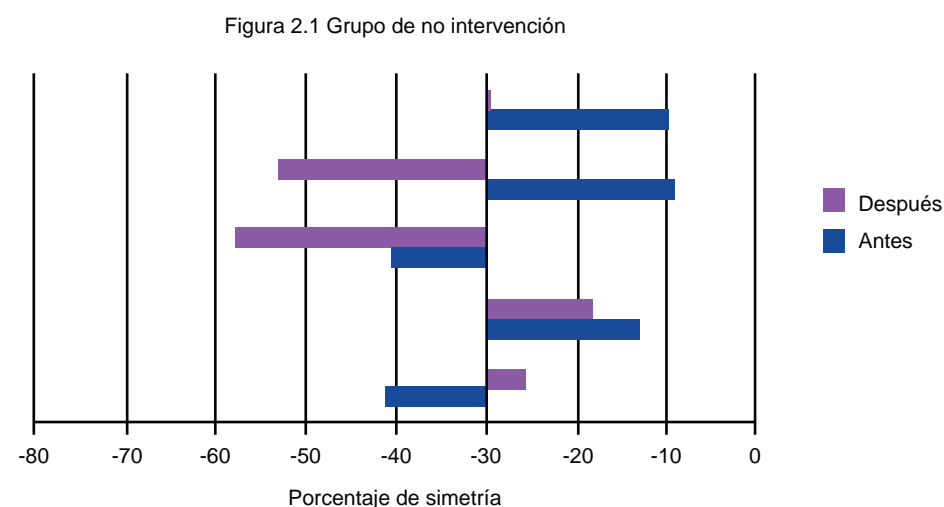
la información, la persona se relajó muscularmente y comenzó a ganar sensación de control,²⁶ lo que conllevó a la sensación de menos dolor.

Los cambios psicológicos hallados en el GI en cuanto a intensidad del dolor y la disminución clínica en los niveles de incapacidad y en sintomatología ansiosa, son congruentes con los descritos por las investigaciones en las que han evaluado el efecto de la RB de EMGs en pacientes con dolor crónico de EC.²⁹ Recientemente, se ha reportado un efecto benéfico proporcionado por esta técnica en dolor de hombros y cervical en pacientes con una lesión de la médula espinal¹ y en el dolor asociado a movimiento pasivo-continuo después de una artroplastia de rodilla.²

La consistencia en los resultados obtenidos por intervenciones psicológicas ha conllevado a que estas sean recomendadas para el manejo efectivo del dolor para aliviar el estrés postraumático, la ansiedad y la depresión, incluso en casos subagudos.^{1,2,12,30}

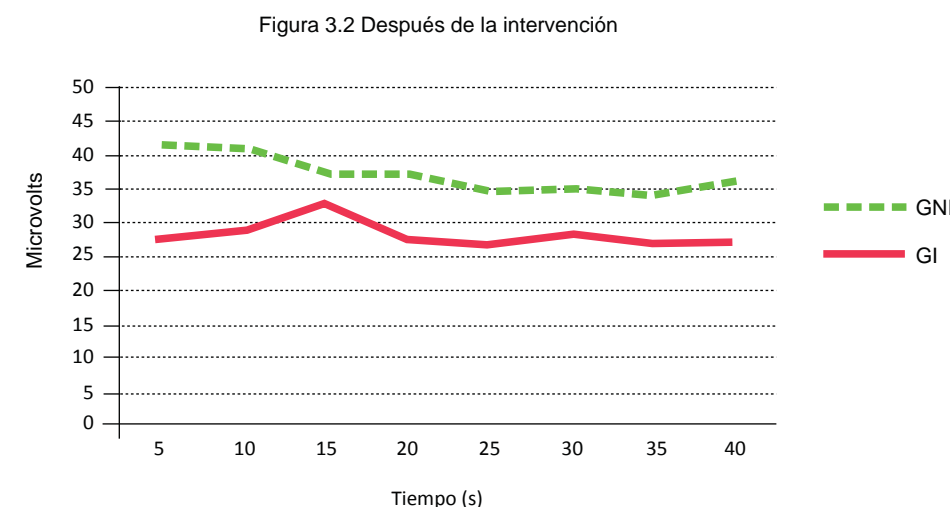
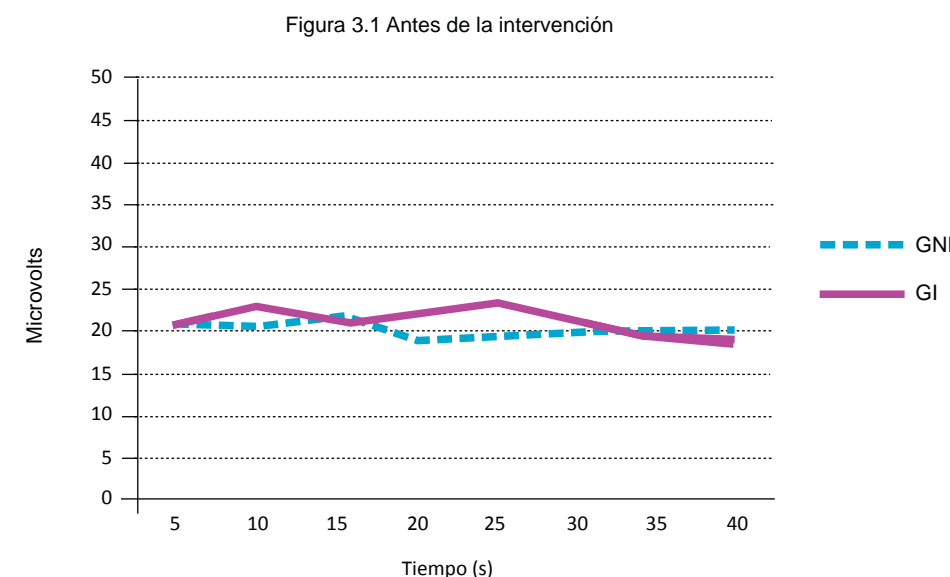
Aunque el GNI también mostró cambios psicológicos positivos, se destaca que no alcanzó la significancia estadística (antes/después), y solo cambios clínicamente significativos en la variable de ansiedad; en general los resultados se muestran modestos, lo que es congruente con el efecto que mostró la evaluación de tratamientos fisioterapéuticos (que recibieron 2 de los pacientes),²⁷ esto es, no parece tener efecto como variable contribuidora a las diferencias entre los gru-

Figura 2 Simetría muscular antes y después de la intervención



Simetría muscular durante la ejecución de movimiento en microvolts. Cada barra representa a cada paciente. La figura 2.1 muestra el grupo de no intervención (GNI) y la 2.2 al grupo de intervención (GI), que mostró ser diferente significativamente antes/después de la intervención. Las barras naranjas representan antes de la intervención y las verdes después de ésta. En el eje horizontal representa el porcentaje de simetría, el eje vertical se encuentra en el punto de corte donde se considera una asimetría normal

Figura 3 Comparación por grupo: actividad muscular durante movimiento



Actividad muscular dinámica durante la ejecución de movimiento en microvolts. Cada línea representa el promedio de grupo por cada intervalo de tiempo. La figura 3.1 representa los datos antes de la intervención; la 3.2 después de la intervención. GI = grupo de intervención en la línea continua; GNI = grupo de no intervención, en la línea punteada. No se encontraron diferencias significativas

pos, ya que según el modelo biopsicosocial del dolor crónico, el manejo sólo con terapia física para dolor crónico de EC no es suficiente para lograr un efecto benéfico en los pacientes.²⁸

Específicamente, la disminución clínicamente significativa de la incapacidad después de la intervención en el GI, resultó similar a otra investigación de pacientes crónicos de EC (sin ser significativas estadísticamente), donde solo reportaron mejoría en una de las categorías de evaluación (en la realización de actividades diarias),¹² es posible que se deba a que las técnicas tienen un efecto mayor sobre la percepción (psicológico), que sobre el ámbito físico-funcional,

para lo que puede requerirse un protocolo de intervención más largo, incluir otro tipo de grupos musculares, de mayor práctica física junto con la inclusión de instrumentos que evalúen funcionalidad.

La variable de autorreporte que no cambió ni con el tiempo, ni por la intervención, fue el miedo al movimiento. Consideramos que esto puede reflejar la necesidad de una intervención que contemple el componente cognitivo para lograr modificar los pensamientos “no racionales” asociados a moverse,^{30,31} lo que podría indicar que la intervención en relajación modifica la sensación corporal de peligro, no así lo que significa para la persona moverse en relación con el dolor.

En este estudio se destaca que, con pocas sesiones de la intervención y una muestra reducida, se produjo un cambio significativo (tanto clínico como estadístico) en la percepción del dolor y la actividad conjunta de músculos pares. Por otro lado, los datos obtenidos podríamos entenderlos como las primeras metas terapéuticas de la intervención psicofisiológica en pacientes con ECA: disminuir la intensidad percibida de dolor y la percepción de ansiedad, así como aumentar el nivel de la actividad muscular. En este sentido, es relevante contemplar que los efectos terapéuticos reportados en este estudio se obtuvieron en combinación con el tratamiento médico tradicional.

En estudios posteriores se requerirá evaluar si los resultados se replican en muestras más grandes; explorar si la reestructuración cognitiva puede ser una herramienta efectiva en la modificación del miedo al movimiento; así como el efecto de distintas técnicas de relajación aplicadas a otros grupos musculares, etc.

Una limitación del estudio radicó en la dificultad de recolectar una muestra de mayor tamaño, creemos que pudo ser debido al estado agudo del problema de salud; así como a variables operativas como realizar el estudio en otra institución a la del origen de la recolección de los datos, que pudo haber aumentado el costo para los participantes para acudir al estudio. Por lo que se recomienda en futuros estudios disminuir el esfuerzo que implica para los pacientes involucrarse en investigaciones donde el paciente no tiene graves e inmediatas consecuencias por su enfermedad reciente.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que el efecto fisiológico de la RB en combinación con RMP está relacionado a la disminución significativa de la actividad conjunta de los dos músculos

trapecios (simetría); mientras que el efecto psicológico corresponde a la disminución significativa de la percepción del dolor, según los valores iniciales/finales del grupo de intervención, lo que no ocurrió en el grupo de no intervención.

Este estudio es pionero en evaluar el efecto de la RB de EMGs en pacientes agudos de EC, ya que no hallamos investigaciones precedentes con los que contrastar directamente. Igualmente se destaca haber evaluado el efecto de la intervención en la actividad muscular de los pacientes, ya que es una variable que posee mayor precisión y objetividad, que en combinación con las variables de autorreporte proporciona una perspectiva más completa del fenómeno. Estos hallazgos contribuyen mostrando la importancia de la atención multidisciplinaria del dolor agudo a través del uso de las estrategias psicofisiológicas clínicas para: a) disminuir la intensidad del dolor percibido en pacientes agudos y subagudos del EC; b) aumentar el nivel de su actividad muscular simétricamente; c) disminuir los síntomas de ansiedad.

Por ello, podemos concluir que dado que, la intervención psicofisiológica adicional a la médico-tradicional dirigida al ECA puede ser una opción clínica valiosa para estos pacientes, por lo que se requiere seguir siendo investigada.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó gracias al apoyo de Beca de Posgrado CONACYT y al apoyo DGAPA.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

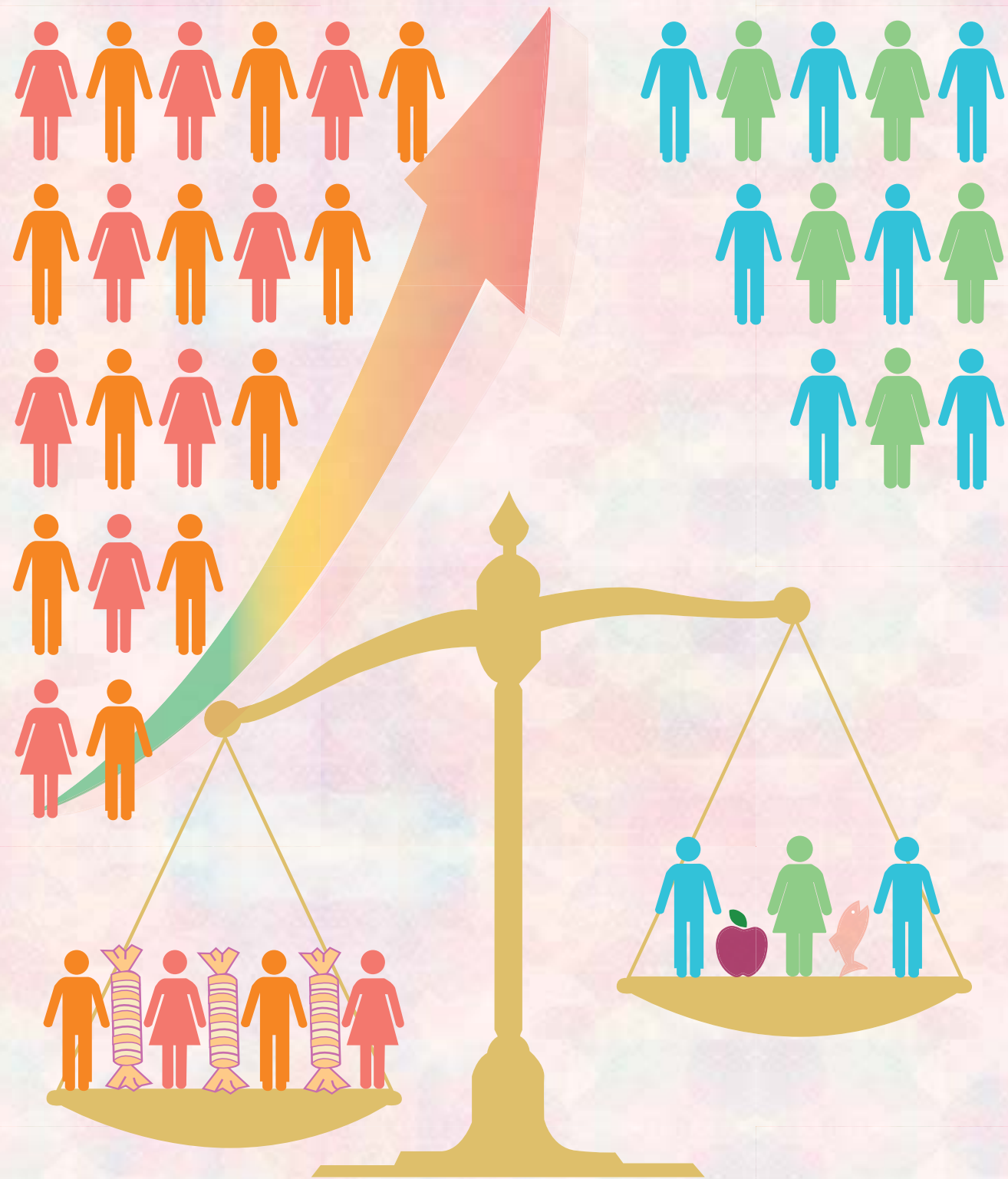
- Middaugh S, Thomas KJ, Smith AR, McFall TL, Klingmueller J. EMG Biofeedback and Exercise for Treatment of Cervical and Shoulder Pain in Individuals with a Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* Fall 2013;19(4):311-323.
- Wang TJ, Chang CF, Lou MF, et al. Biofeedback relaxation for pain associated with continuous passive motion in Taiwanese patients after total knee arthroplasty. *Res Nurs Health.* Feb 2015;38(1):39-50.
- Lee KE, Thinner, J.H., Gokhin, D.S & Winkelstein, B.A. A novel rodent neck pain model of facet-mediated behavioral hypersensitivity: implications for persistent pain and whiplash injury. *Journal of Neuroscience Methods.* 2004;137(2):151-159.
- Holm LW, Carroll LJ, Cassidy JD, et al. The burden

- and determinants of neck pain in whiplash-associated disorders after traffic collisions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* Feb 15 2008;33(4 Suppl):S52-59.
- Styrke J, Stalnacke BM, Bylund PO, Sojka P, Bjornstig U. A 10-year incidence of acute whiplash injuries after road traffic crashes in a defined population in northern Sweden. *PM R.* Oct 2012;4(10):739-747.
- Ferrari R, Russell AS, Carroll LJ, Cassidy JD. A re-examination of the whiplash associated disorders (WAD) as a systemic illness. *Ann Rheum Dis.* Sep 2005;64(9):1337-1342.
- Phillips LA, Carroll LJ, Cassidy JD, Cote P. Whiplash-associated disorders: who gets depressed? Who stays depressed? *Eur Spine J.* Jun 2010;19(6):945-956.

- Hincapie CA, Cassidy JD, Cote P, Carroll LJ, Guzman J. Whiplash injury is more than neck pain: a population-based study of pain localization after traffic injury. *J Occup Environ Med.* Apr 2010;52(4):434-440.
- Dehner C, Kraus M, Scholl H, Schneider F, Richter P, Kramer M. Therapy recommendation "act as usual" in patients with whiplash injuries QTF I degrees. *Glob J Health Sci.* Nov 2012;4(6):36-42.
- Nijs J, Ickmans K. Chronic whiplash-associated disorders: to exercise or not? *The Lancet.* 2014;384(9938):109-111.
- Gross A KF, Huang S, Khan M, Santaguida L, Carlesso L, et al. . Psychological Care, Patient Education, Orthotics, Ergonomics and Prevention Strategies for Neck Pain: An Systematic Overview Update as Part of the ICONS Project. . *Open Ortho J.* 2013; 7(4:M12):530-561.
- Ehrenborg C, Archenholtz B. Is surface EMG biofeedback an effective training method for persons with neck and shoulder complaints after whiplash-associated disorders concerning activities of daily living and pain -- a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* Aug 2010;24(8):715-726.
- Sutton DA, Cote P, Wong JJ, et al. Is multimodal care effective for the management of patients with whiplash-associated disorders or neck pain and associated disorders? A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Spine J.* Jul 8 2014.
- Robles R VR, Jurado S, Páez F. . Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Rev Mex Psic.* 2001;18(2):211-218.
- Andrade L. Propiedades psicométricas del Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II) en residentes de la Ciudad de México México, D.F.: División de Estudios Profesionales Universidad Nacional Autónoma de México 2010.
- S. M. Adaptación transcultural del cuestionario "Oswestry Disability Index 2.0" para la evaluación de incapacidad funcional de pacientes con dolor lumbar en México. México Universidad Nacional Autónoma de México. ; 2012.
- Hendriks EJ, Scholten-Peeters GG, van der Windt DA, Neeleman-van der Steen CW, Oostendorp RA, Verhagen AP. Prognostic factors for poor recovery in acute whiplash patients. *Pain.* Apr 2005;114(3):408-416.
- Burwinkle T, Robinson JP, Turk DC. Fear of movement: factor structure of the Tampa scale of kinesiophobia in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain.* Jun 2005;6(6):384-391.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones
- médicas en seres humanos. 2015; Recuperado de <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>.
- Criswell E. ram's Introduction to Surface Electromyography. USA: Jones and BarlettPublishers.; 2011.
- Rodríguez D GJ, Pauda G. Asimetría debida a una mayor actividad en la hemicara derecha durante el movimiento facial deliberado no emocional. *Rev Mex Psic.* 2002;112:17-22.
- M C. La medición de la calidad de vida. In: L CF, García H, ed. *Epidemiología médica.* México: : McGraw-Hill; 1994:189-199.
- Mitani Y, Fukunaga M, Kanbara K, Takebayashi N, Ishino S, Nakai Y. Evaluation of psychophysiological asymmetry in patients with fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* Sep 2006;31(3):217-225.
- Gálvez L dR-PY. Esguince Cervical agudo: manejo psicofisiológico de la simetría muscular. *Psic Salud.* 2012;22(1):141-152.
- Stohler C. The pain-adaptation Model: remembering James P. Lund. *Journal of Orofacial Pain.* 2009;24(2):137-138.
- Voerman GE, Vollenbroek-Hutten MM, Hermens HJ. Changes in pain, disability, and muscle activation patterns in chronic whiplash patients after ambulant myofeedback training. *Clin J Pain.* Sep 2006; 22(7):656-663.
- Williams MA, Williamson, E., Gates. S., Mt-Isa, S., Castelnuovo, E., Ashby, D., Cooke. M., . A Randomised Controlled Trial Of Physiotherapy Treatments For Patients With Acute Whiplash Associated Disorders. A Randomised Controlled Trial Of Physiotherapy Treatments For Patients With Acute Whiplash Associated Disorders. Vol 101. WCTP Congress 2015 Physiotherapy 2015:eS633-eS832.
- Sterling M. Physiotherapy management of whiplash-associated disorders (WAD). *J Physiother.* Mar 2014;60(1):5-12.
- Angoules AG, Balakatounis KC, Panagiotopoulou KA, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, Papagelopoulos PJ. Effectiveness of electromyographic biofeedback in the treatment of musculoskeletal pain. *Orthopedics.* Oct 2008;31(10).
- Dunne RL, Kenardy J, Sterling M. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for the treatment of PTSD in the context of chronic whiplash. *Clin J Pain.* Nov-Dec 2012;28(9):755-765.
- Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Pain neurophysiology education improves cognitions, pain thresholds, and movement performance in people with chronic whiplash: A pilot study. *The Journal of Rehabilitation Research and Development.* 2011;48(1):43.

Evolución de la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en población derechohabiente del IMSS

Evolution of the Type 2 Diabetes Mellitus epidemic in insured population at the IMSS



Background: The global increase in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is requiring higher demands in health institutions; It is a global emergency because of overspending that threaten social security, and kidney complications and cardiovascular damage, which affects millions enfermos.¹ The aim of this work is to characterize the epidemic of T2DM with metabolic syndrome and define the institutional response containment-control universal educational interventions healthy lifestyles to prevent premature death and disability from ischemic heart disease (IHD), cerebrovascular disease (CVD), end stage renal disease (IRT), blindness and amputations.

Methods: A review of the years 1990-2013: Epidemiological Bulletin; consultation services: Family Medicine, Specialties, Emergency, Hospitalization, and prevention studies estimate of expenditure and institutional savings.

Results: 48 % increase incidence, prevalence increased from 7 to 10.6 %, and mortality from 35.6 to 77.2 per 100 000 inhabitants. Hypertension, and deaths, and EVC CI, increased 58, 197, 142.5 % respectively. Consultations in 2013 were 9113 082. The estimate of expenditure for prediabetes screening and medical care to prevent complications saves near of 60 % of current expenditure.

Conclusions: control the epidemic by training patients, families and staff health healthy lifestyle is the treatment to revert to normal BMI, glucose, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, blood pressure and addictions to snuff / alcohol, to decelerate complications of the metabolic syndrome.

Keywords

Epidemics
Diabetes mellitus, type 2
Health promotion

Introducción: el aumento mundial de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tiene creciente demanda en las instituciones de salud; es una emergencia mundial debido a los excesivos gastos que atentan la seguridad social, por complicaciones renales y daño cardiovascular, que afectan a millones enfermos.¹ El objetivo de este trabajo es caracterizar la epidemia de DMT2, con síndrome metabólico y definir la respuesta institucional de contención-control con intervenciones educativas universales de estilos de vida saludables para evitar muerte prematura y discapacidades por cardiopatía isquémica (CI), enfermedad vascular cerebral (EVC), insuficiencia renal terminal, (IRT), ceguera y amputaciones.

Métodos: revisión de los años 1990 a 2013: Boletín Epidemiológico; consultas de los servicios: Medicina Familiar, Especialidades, Urgencias, Hospitalizaciones, y estudios de prevención con estimación del gasto y ahorro institucional.

Resultados: la incidencia se incrementó 48 %, la prevalencia pasó de 7 a 10.6 %, y la mortalidad de 35.6 a 77.2 por cada 100 000 derechohabientes. La hipertensión arterial, y las defunciones por CI y EVC, se incrementaron 58, 197, 142.5 % respectivamente. Las consultas en 2013 fueron 9 113 082. La estimación del gasto por detección de prediabetes y atención médica para evitar complicaciones, generaría un ahorro del 60 % del gasto actual.

Conclusiones: el control de la epidemia mediante la capacitación de pacientes, familias y personal de salud en el estilo de vida saludable es el tratamiento para revertir a normalidad el IMC, glucemia, triglicéridos, colesterol HDL, LDL, presión arterial y adicciones a tabaco/alcohol, para desacelerar complicaciones del síndrome metabólico.²

Palabras clave

Epidemias
Diabetes mellitus tipo 2
Promoción de la salud

^aDivisión de Medicina Familiar, Coordinación de Atención Integral de la Salud en Primer Nivel de Atención, Unidad de Atención Primaria de la Salud, Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Maria Eugenia Velasco-Contreras
Teléfono: 5726 1700, extensión: 15919
Correo electrónico: maria.velasco@imss.gob.mx

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica, que inicia con alteración de la glucemia de ayuno (AGA) con valores de 100-125 mg/dL, y/o intolerancia a la glucosa (IG), con glucemia postprandial de 2 horas \geq 140 mg/dL; estos valores son conocidos como prediabetes, no provocan síntomas y solo se identifican con la medición de la glucemia capilar como prueba de detección rápida.³ Al pasar a valores de glucemia de estado diabético a glucemia en ayuno \geq de 126 mg/dL o postprandial de 2 hrs \geq de 200 mg/dL, es necesario clasificarla por grado de deterioro de los mecanismos de glucorregulación, manifestados clínicamente con base en la cantidad y función de las células beta.

Etapas: Etapa 1: Resistencia a la insulina (RI), compensada con aumento de insulina basal y normoglicemia. Etapa 2: elevación en ayuno 100-125 mg/dL, la elevación señala pérdida celular con disminución de la secreción de insulina rápida postprandial con IG o estado diabético postprandial. Etapa 3: periodo transitorio inestable de descompensación temprana, la glucemia se eleva relativamente rápido y pasa a estado diabético de Etapa 4 con glicemia en ayuno \geq 130 mg/dL y postprandial de \geq 200 mg/dL, esto manifiesta una mayor pérdida celular. Etapa 5: descompensación severa con profunda reducción de células beta, pérdida aguda de peso y fácil progresión a cetosis, similar a la diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependiente).

El movimiento de Etapas 1-4 puede ser de progresión o reversión. Las personas con DMT2 con tratamiento integral (alimentación saludable, ejercicio cotidiano, evitar el hábito de fumar), pueden recuperarse y pasar de la Etapa 4 a la Etapa 1 o 2.^{4,5}

Relación de la DMT2 con el síndrome metabólico (SM)

El agrupamiento de componentes del síndrome metabólico no es accidental y se produce solo en las personas resistentes a la insulina.⁶ El trastorno central del SM es generado por hiperinsulinemia-RI que responde a la pregunta: ¿Por qué la DMT2 no requiere insulina en su inicio? Factores asociados al desarrollo de DMT2, según estudios realizados en poblaciones nacionales y étnicas en EE.UU., el riesgo en afroamericanos, hispanos y nativos americanos es 2, 2.5 y 5 veces mayor que en caucásicos.⁷ En aquellos con SM, (hiperinsulinemia y RI) tuvieron 14 veces más riesgo de DMT2, independientemente de sus factores culturales y étnicos; los predictores más fuertes fueron hiperinsulinemia en ayuno y baja secreción de insulina postprandial, con hipertensión, dislipidemia, AGA o IG, y morbimortalidad cardio-cerebrovascular.⁸ La RI se manifiesta por imposibilidad de

eliminación de energía-calorías como $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ en respiración-sudoración; en su lugar, para obtener energía, la glucosa de los alimentos es convertida a 2 moléculas de triglicéridos, que se acumulan en tejido adiposo, sangre, hígado y páncreas. Por otro lado, se ha demostrado que la hipertensión arterial sistémica (HAS) es un indicador del inicio del SM, ya que la hiperinsulinemia en ayunas predice la HAS, accidente cerebrovascular y enfermedades del corazón independientes de otros factores cardiovasculares conocidos.⁹

Esteatosis hepática. La acumulación de triglicéridos como grasa hepática no se presenta en todos los pacientes con obesidad, solo en el 70 %. Pero la RI se presenta siempre con esteatosis hepática, sin importar si existe, o no, peso normal.¹⁰ Otra causa frecuente de esteatosis hepática es el consumo de fructosa (azúcar 200 veces más dulce que la glucosa, la cual se utiliza desde hace 30 años para endulzar los alimentos) que, además, genera SM y elevación de ácido úrico.¹¹⁻¹⁵ El estudio Perfil de salud de los trabajadores IMSS demostró una fuerte asociación entre obesidad y consumo de alimentos no saludables, ayunos y el no consumo diario de frutas y verduras, la adicción al tabaco estuvo fuertemente asociada a mujeres obesas y elevó 50 veces el riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) en pacientes diabéticos, mientras que el consumo excesivo de alcohol se asoció a hombres obesos, y elevó 38 veces el IAM en pacientes hipertensos.¹⁶

Definir la epidemiología de la DMT2 se dificulta debido a la existencia de miles de casos subclínicos, sin diagnóstico estimados en 30 a 50 % de casos reales, en poblaciones muy susceptibles, con prediabetes y estado diabético, curso clínico y desarrollo silente de complicaciones tardías, que solo inician síntomas cuando comprometen la vida del paciente o causan invalidez permanente.¹⁷ Además, los millones de pacientes conocidos son tratados con variedad de regímenes terapéuticos: insulina, fármacos, dietas, ejercicios o una combinación de los anteriores, que reportan casi invariablemente pobre control metabólico.¹⁸ La epidemiología como disciplina aportó los elementos de clasificación de la diabetes mellitus: genéticos, clínicos, terapéuticos, inmunológicos, de biología molecular, magnitud, frecuencia, trascendencia y pronóstico proyectado al 2030;¹⁹ asimismo, los factores predictivos que explican la epidemia mundial de DMT2 son: incremento en la esperanza de vida, etnias con susceptibilidad a DMT2 (poblaciones indígenas en América), epidemia de obesidad por transición nutricional, confort, sedentarismo, urbanización, industrialización y, por último, nuevos criterios de estado diabético a partir de 1997.²⁰ En México y en el IMSS, la magnitud real de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad está limitada por aspectos metodológicos comunes a todas las instituciones en

el ámbito mundial. Su trascendencia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud,¹ (OMS) es que la DMT2 es la primera causa de ceguera en adultos, amputaciones sin traumatismo e insuficiencia renal crónica; en personas mayores de 55 años su frecuencia es muy alta, pues una de cada tres tiene DMT2, por lo que tienen mayores índices de hospitalización, estancias más prolongadas, y acuden más a los servicios ambulatorios y de urgencias. Asimismo, la OMS la ubica como pandemia ascendente, se estiman 347 millones en el mundo, con 1.5 millones de muertes como consecuencia de la hiperglicemia crónica. Más del 80 % de las defunciones se presentan en países de bajos y medios ingresos, y será la séptima causa de mortalidad en 2030.²¹ En la Encuesta Nacional de Salud se reportó que solo el 50 % de mexicanos con DMT2, reconocen su estado, es decir 6.4 millones, que representan únicamente al 9.1 % de los mayores de 20 años, pero se afirma que la prevalencia real es del 18 %. Asimismo, se reportaron las complicaciones crónicas más frecuentes: visión disminuida 47.6 % (3 millones); ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies 38 % (2.4 millones); retinopatía 13.9 % (889 mil); infartos 2.8 % (182 mil); amputaciones 2 % (128 mil), y en diálisis 1.4 % (89 mil).

Costos por la atención de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Para poder hacer una estimación de los costos directos de la atención médica a pacientes con DM2 en el IMSS, se revisaron los expedientes clínicos de 497 pacientes que ingresaron a unidades de segundo y tercer nivel de atención durante el período 2002-2004. Los costos se cuantificaron utilizando el enfoque de costo de enfermedad (CDE) desde la perspectiva del proveedor, la técnica del microcosteo y la metodología de abajo-arriba (bottom-up). Se estimaron los costos promedio anuales de diagnóstico, por complicación y total de la enfermedad. El costo total anual de pacientes con DM2 fue de US\$ 452 064 988, correspondiente al 3.1 % del gasto de operación. El costo promedio anual por paciente fue de US\$ 3193.75; correspondieron al paciente sin complicaciones US\$ 2740.34 y US\$ 3550.17 para el paciente con complicaciones. Los días/cama en hospitalización y en unidad de cuidados intensivos fueron los servicios con mayor costo. Los elevados costos en la atención médica a pacientes con DMT2, en las conclusiones señalan que las complicaciones por DMT2 representan una carga económica que las instituciones de salud deben considerar en su presupuesto, a fin de poder brindar servicios de calidad en materia de prevención con oportunidad de recuperar la salud. El empleo de esta metodología de

microcosteo permite un acercamiento a datos reales de utilización y manejo de la enfermedad.^{22,23}

Fortalezas Institucionales para su control: revertir el trastorno metabólico para la prevención de DMT2 y sus complicaciones de largo plazo

Prevención de la progresión de DMT2 en personas con prediabetes

Se ha demostrado que es potencialmente reversible al modificar hábitos de alimentación y práctica de ejercicio físico, con mayor efectividad que únicamente con metformina.²⁴ Las concentraciones de glucosa elevada en ayuno y después de una carga oral de glucosa, el sobrepeso y llevar una vida sedentaria, son potencialmente reversibles. Presumiblemente, se pueden modificar estos factores con un programa de intervención en el estilo de vida, o mediante la administración de metformina se podría prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes. Se asignaron aleatoriamente a 3234 personas a tratamiento con placebo o metformina (850 mg, dos veces al día) o un programa de modificación de sus hábitos de alimentación para perder un 7 % de peso corporal y realizar al menos 150 minutos de actividad física por semana. La edad promedio fue de 51 años, el IMC promedio de 34 kg/m², el 68 % fueron mujeres. El seguimiento promedio fue de 2.8 años. La incidencia de DMT2 fue de 11.0, 7.8 y 4.8 casos por 100 personas-años en los grupos de placebo, metformina y cambio de estilo de vida, respectivamente. La intervención en el estilo de vida redujo la incidencia en un 58 % (IC 95 %: 48-66 %), y metformina 31 % (IC 95 % 17-43 %), en comparación con el grupo placebo. Se concluye que el cambio de hábitos de alimentación y la práctica de ejercicio físico resultan doblemente más efectivos que únicamente el tratamiento con metformina para prevenir la progresión de prediabetes a estado diabético.

Prevención de complicaciones crónicas en pacientes con DMT2

En pacientes con DMT2, el control de glucemia intensivo disminuyó la progresión de la enfermedad microvascular y macrovascular (IAM) en una muestra de 4075 pacientes (reclutados a UKPDS) con seguimiento de 10.7 años, la hemoglobina glucosilada mediana (HbA1c) fue de 7.4 % en el grupo de metformina, en comparación con el 8.0 % del grupo convencional. Tuvieron reducciones de riesgo de complicaciones crónicas del 32 %; un 42 % de reducción

de mortalidad por DM y se asoció a menos ataques hipoglucémicos que en pacientes tratados con insulina y sulfonilureas.^{25,26} El control estricto de la presión arterial redujo sustancialmente la presencia de complicaciones crónicas vasculares y aumentó el intervalo sin complicaciones y supervivencia. Disminuyó un 24 % cualquier complicación micro o macro, y se registró un descenso de 32 % en la mortalidad por DM, así como un 44 % en accidentes cerebrovasculares y un 37 % de anomalías microvasculares retinianas. Después de nueve años de seguimiento, el 47 % tuvo menor riesgo de deterioro de la agudeza visual.^{27,28}

Dislipidemia en la diabetes mellitus tipo 2

La enfermedad cardiovascular es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. La DMT2 es reconocida como un riesgo equivalente de cardiopatía coronaria. Su perfil lipídico o dislipidemia son triglicéridos y (LDL-C), aumentados y disminución de HDL-C son un factor clave de promoción de la aterosclerosis en estos pacientes. Estos procesos implicados en la aterogénesis son exacerbados por RI o SM. Existen abundantes pruebas de que la terapia agresiva con estatinas reduce las complicaciones cardiovasculares en pacientes con DMT2. El objetivo es alcanzar niveles de LDL de < 100 mg/dL, y de HDL de < 70 mg/dL, lo que proporciona beneficios aún mayores; este, es un factor de riesgo cardiovascular modificable en los pacientes. La terapia hipolipemiente da una reducción sustancial del riesgo cardiovascular en pacientes con DMT2. Con estatinas se ha demostrado una reducción de 37 % de los eventos cardiovasculares en pacientes asignados al azar a (atorvastatina 10 mg en comparación con placebo). En la actualidad muchos pacientes no reciben tratamiento adecuado para la dislipidemia que ocurre comúnmente con RI, conocida como la tríada lipídica aterogénica.²⁹

En conclusión los pacientes con SM, prediabetes o DMT2 en las 4 primeras etapas pueden evitar enfermedades como retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, vascular periférica y amputaciones manteniendo un estricto control de glicemia, dislipidemia e hipertensión arterial,²⁵⁻²⁹ a través de la identificación (diagnóstico completo) de los factores de riesgo micro y macrovascular de cada uno de los pacientes en particular, según lo avanzado de la enfermedad.

Actividades Institucionales de prevención y control de DMT2

El Programa de detección oportuna de DMT2 (DOD) por los servicios de Medicina Preventiva de las UMF

se denomina PREVEN-IMSS a partir del año 2002.³⁰

El programa inicia en 1969 con la detección del nivel de glucemia capilar mediante una cinta reactiva colorimétrica; en 2006 se modificó la prueba de detección con glucometría para identificar prediabetes y DMT2.^{31,32} Valoramos su eficiencia y efectividad en la UMF 31 de la Ciudad de México, con 9682 detecciones realizadas de enero a junio de 2013. Se identificaron con resultado anormal (RA) a 78 pacientes (0.8 %), cuando se esperaba, por lo menos, el 3 % del total de los casos; se incrementó la localización de personas con RA al medir la glucemia capilar en personas de ≥ 15 años y con cintura abdominal en: mujeres ≥ 88 cm, y hombres ≥ 102 cm. Identificamos sin seguimiento al 47 % del total de pacientes con RA. Solo un 5 % cumplieron el criterio de DOD con valor de glucemia de prediabetes.³³ También analizamos el Censo Nominal de Diabetes Mellitus, el cual se genera con el registro de pacientes con RA, lo emite el área de Informática médica y Archivo clínico de UMF (ARIMAC). Mediante revisión del expediente clínico electrónico (ECE) de 35 consultorios matutinos y 35 vespertinos se identificó que el 20 % de pacientes con RA no tienen diagnóstico. Agregamos 5 variables al censo para conocer el porcentaje de control clínico-metabólico por consultorio y oportunidad de emisión de los reportes trimestral, semestral y anual. Se tomaron como variables: el año del diagnóstico para clasificar evolución de la DM en < 5 años, > 5 años y > 10 años; la talla, la fórmula de IMC para poder clasificar a los pacientes por: bajo peso, peso ideal, sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida. Si el paciente fuma o consume alcohol.

El resultado de los indicadores con registro en un consultorio al azar fue: promedio de edad, 60 años, promedio de tiempo de evolución 10 años, mujeres 60.5 %, obesidad 50 %, obesidad mórbida 8 %, hiperglucemia ≥ 130 mg/dL 65 %, hipertensión 45 %, tabaquismo 18 %, consumo excesivo de alcohol 12 %.

El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el comportamiento de la epidemia mundial de DMT2 en la población derechohabiente del IMSS, analizar su evolución paralela a la epidemia de obesidad, SM (hipertensión arterial y mortalidad por enfermedades cardio-cerebrovasculares); así como demostrar que las intervenciones educativas organizadas evitan graves complicaciones terminales compartidas como: muerte prematura por CI y EVC, complicaciones discapacitantes con largos periodos de evolución y alto costo, como insuficiencia renal terminal, ceguera y amputaciones.

Se pretende aplicar en la población derechohabiente el conocimiento generado por cientos de estudios que han demostrado que es posible la prevención de prediabetes y su progresión a estado diabético, así

como de DMT2 y su progresión a complicaciones crónicas micro y macrovasculares.

Métodos

Durante los meses de junio a diciembre de 2014 hicimos una revisión de las fuentes de información del IMSS con prioridad de información del portal de la CVE, boletines epidemiológicos, así como del documento Carga de la enfermedad en población derechohabiente, publicado en 2012 por la DPM. Asimismo, se consultó bibliografía relevante sobre la evolución de la epidemia de DMT2 mundial, revisiones de su relación con el SM y las enfermedades crónicas que se relacionan y asocian como son: obesidad, hipertensión primaria, gota, dislipidemias y complicaciones vasculares de largo plazo (como CI, EVC, IRC); también se consultaron las Normas Institucionales de Actualización del Programa de Detección Oportuna y la generación del Censo Nominal de Diabetes Mellitus.

Hicimos la estimación conservadora de costos con base en los datos de atención a población ambulatoria en primero y segundo nivel de atención, y por separado el de los pacientes hospitalizados por cualquiera de las complicaciones crónicas. Su costo estimado se publicó en el documento normativo del Programa Institucional para la Atención de la Diabetes Mellitus en la población derechohabiente del IMSS en el año 2000, y con la aplicación de indicadores de la reducción del riesgo de presentar complicaciones con el tratamiento para el control estricto de la glucemia, hipertensión y dislipidemia, publicados por el Grupo de estudio de diabetes del Reino Unido (UKPDS), con lo que estimamos el ahorro institucional que podría alcanzarse si aplicamos la intervención en la población derechohabiente con DMT2.

Resultados

El reporte anual de casos nuevos con DMT2, se incrementó un 48 % en 23 años, con promedio anual del 2.08 %. La morbilidad de 280.1 por cada 100 000 derechohabientes (DH), pasó a ser de 309.4. Notamos un aumento de casos de 2002 a 2003, año en el que se registró un aumento de 56 % de los casos, lo que se relaciona con la ampliación de la cobertura del Sistema de registro de casos nuevos en el total de las UMF del sistema. Al sumar casos nuevos del periodo obtenemos una cifra de 2 849 172 (casos prevalentes), que resultan ser una cifra similar a la obtenida por la División de Información Estadística en Salud de la DPM del Censo nominal de pacientes con diabetes que acuden a la consulta externa de Medicina Familiar (CEMF), lo que indica indirectamente alta sensibilidad del sistema de registro de casos nuevos semanales (figura 1).

El reporte de HAS se incrementó 58 %, registrando un crecimiento anual del 2.5 %. Lo que sumado da un total de 4 232 708, doble de DMT2 que acuden a CEMF. La morbilidad de 424.6 x 100 000 DH, pasó a 456.8, es decir, que registró un incremento de 7 % (figura 2).

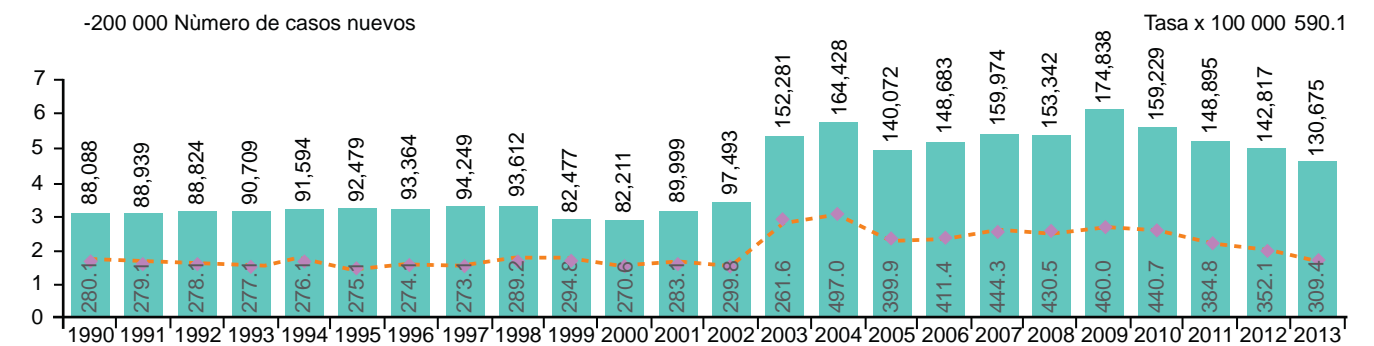
El reporte de casos nuevos de cardiopatía isquémica ha disminuido un 25 % en el periodo, y ha registrado morbilidad anual de 44 % (figura 3).

El reporte de casos nuevos de enfermedad vascular cerebral, ha disminuido en 22 % y la morbilidad anual registró un descenso de 46 % (figura 4).

Las consultas por diabetes mellitus se incrementaron un 208 %, (anual del 9 %). Los ingresos de 150/10 000 derechohabientes (DH) bajaron a 100/10 000 DH.³ La letalidad hospitalaria se incrementó de 23.9 a 30.4 (figura 5).

Asimismo, se muestra la letalidad hospitalaria por diabetes mellitus a partir del año 1990 hasta el 2013 (figura 6).

Figura 1 Casos nuevos de DMT2 y morbilidad anual



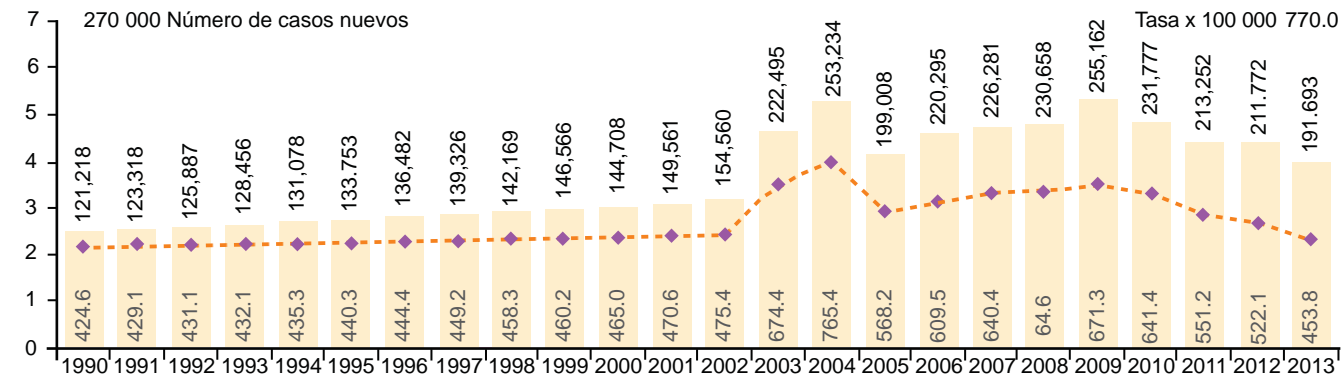
Tasa x 100,000 DH adscritos a médico familiar (DH)

Fuente: Boletín Epidemiológico Anual 1990-1997; Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; IMSS. Boletín Anual 2013; Dirección de Prestaciones Médicas; Unidad de Atención Primaria de la Salud; Coordinación de Vigilancia Epidemiológica; IMSS.

Las defunciones por diabetes mellitus se incrementaron 257 %, es decir, 11.1 % anual, lo que representa 5 veces más que los casos nuevos; mientras que la mortalidad se duplicó, pasó de 35.6 × 100 000 DH a 77.2 (figura 7).

Las defunciones por cardiopatía isquémica se incrementaron un 197.6 %; es decir 8.5 % anual, lo que representa un incremento 4 veces superior que la DMT2; la mortalidad pasó de 22.7 × 100 000 DH al 32.1 (figura 8).

Figura 2 Hipertensión arterial y morbilidad anual



Fuente: Boletín Epidemiológico Anual 1990-1997; Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; IMSS. Boletín Anual 2013; Dirección de Prestaciones Médicas; Unidad de Atención Primaria de la Salud; Coordinación de Vigilancia Epidemiológica; IMSS.

Figura 3 Cardiopatía isquémica y morbilidad anual

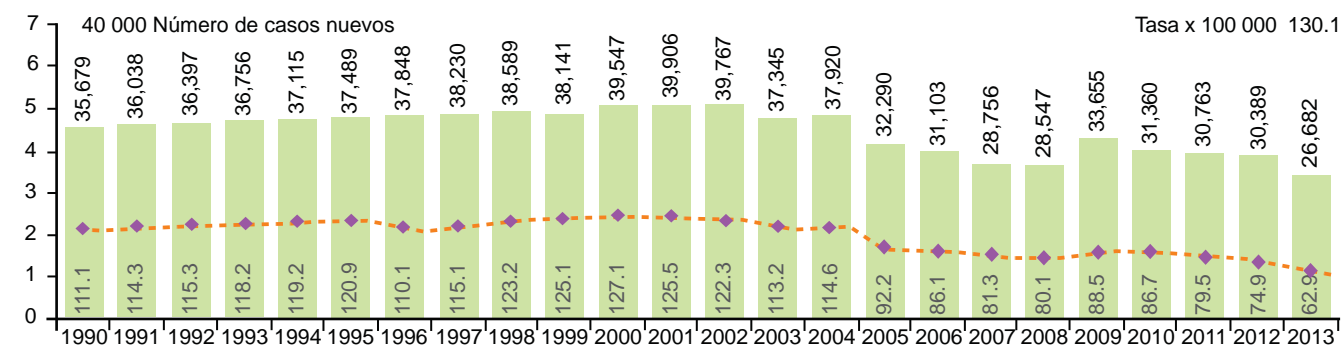
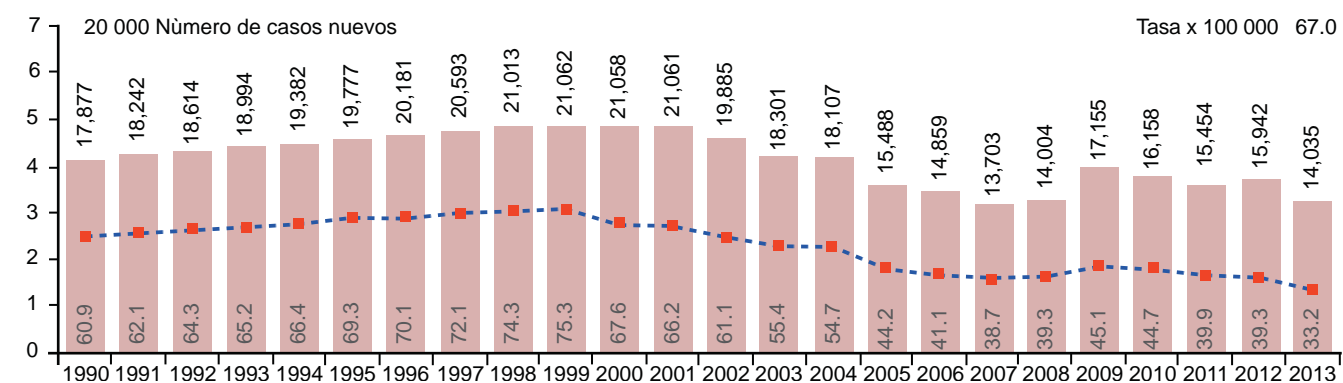


Figura 4 Enfermedad vascular cerebral y morbilidad anual



Fuente: Boletín Epidemiológico Anual 1990-1997; Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; IMSS. Boletín Anual 2013; Dirección de Prestaciones Médicas; Unidad de Atención Primaria de la Salud; Coordinación de Vigilancia Epidemiológica; IMSS.

Las defunciones por EVC se incrementaron 142.5 %, es decir, 3 veces más que las ocasionadas por DMT2 y la mortalidad paso de 19.9 × 100 000 DRH a 28.1 (figura 9).

En 2013 la incidencia de casos nuevos de diabetes fue 8 % mayor en mujeres de manera global y de hipertensión 25 %.

Respecto a la presentación por grupos de edad, la incidencia de casos nuevos por CI se incrementa 11 veces a partir de los 25 años en hombres; 39 veces al pasar a los 45 años, y 35 veces al pasar de 65 años, cuando se comparan con los menores de 25 años. Se señala la edad de entre 45 y 64 años como la de mayor riesgo en hombres para presentar eventos por CI.

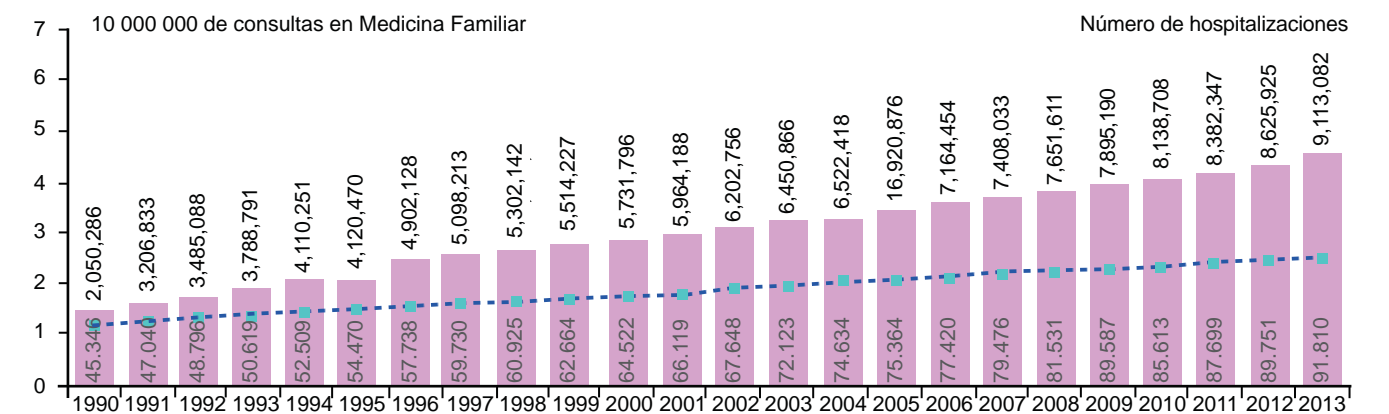
Por EVC se incrementa 9 veces a partir de los 25

años en hombres, 38 veces al pasar a los 45 años, y 52 veces al pasar de los 65 años. En mujeres se incrementa 10 veces a partir de los 25 años, 33 al pasar a los 45 años, y 52 veces al pasar a los 65 años.

Resultado de la Estimación del ahorro Institucional con operación en 2016 del Fortalecimiento de la Atención de Enfermedades crónicas

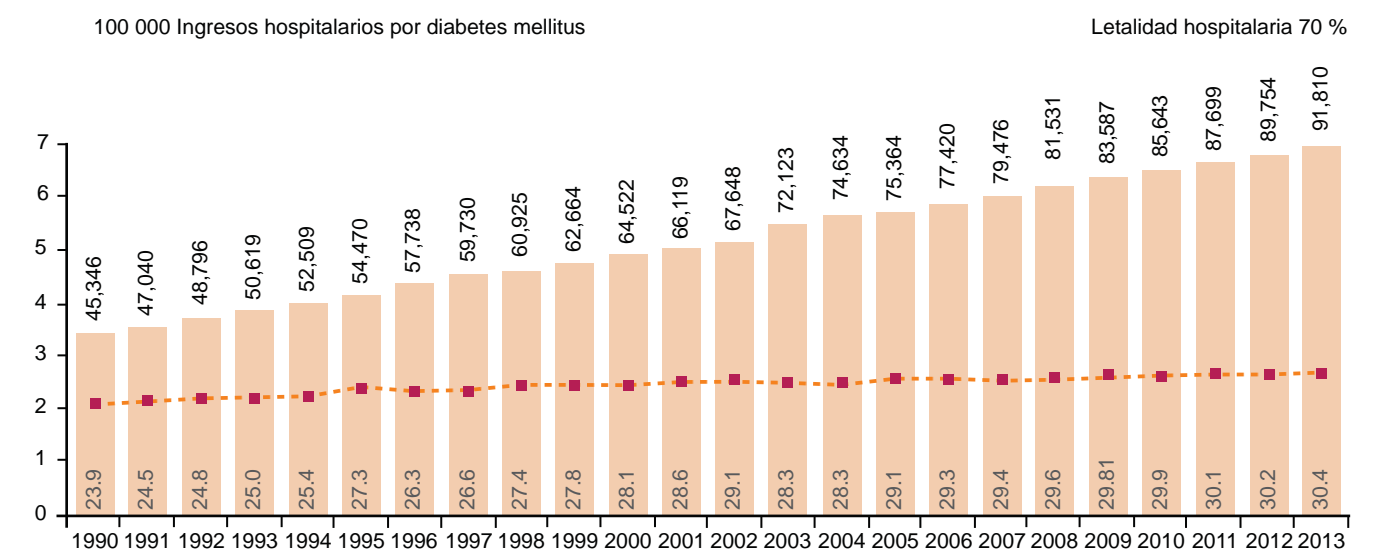
La estimación conservadora del costo por consultas a población con DMT2, no incluye medicamentos ni exámenes de laboratorio, únicamente el costo estimado de la consulta otorgada por los médicos para la

Figura 5 Consulta en UMF y Morbilidad hospitalaria



Fuente: SUI 27, SUI 13 1990-2013

Figura 6 Letalidad hospitalaria por diabetes mellitus (1990-2013)



Fuente: SUI 13 1990-2013 SISMOR 1990-2013

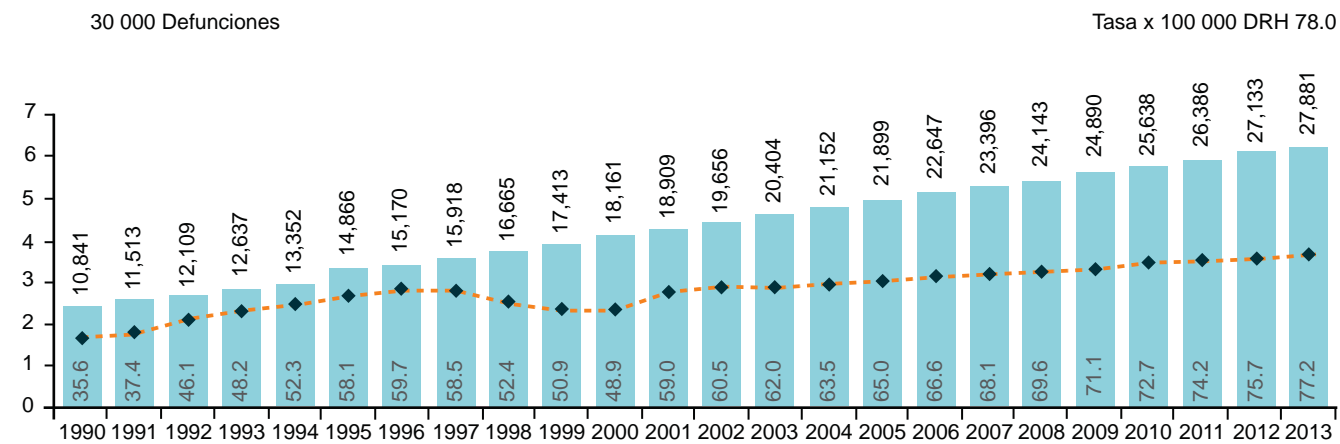
atención de cualquier problema de salud (cuadro I). Más del 80 % del gasto es por atención hospitalaria, la ambulatoria representa solo el 20 % del costo de las distintas complicaciones renales, cardiovasculares, oculares, amputaciones, invalidez, incapacidades. Estimamos el ahorro por prevención de DMT2 en el cuadro II.

Discusión

La aportación de la epidemiología como disciplina para definir el comportamiento de las enfermedades en la población y en los individuos, ha permitido delimitar la DMT2 como una enfermedad crónica que afecta a la sociedad, a las familias y a los individuos, los expone al empobrecimiento y a un gran sufrimiento.^{18,19} Su aumento la señala como emergencia mundial por su alta mortalidad y discapacidad. México y la PDH del IMSS tienen varios de los factores que se han identificado para explicar el incremento de su prevalencia, como son: una gran población con bajo nivel socio-económico, urbanización con incremento del consumo de alimentos no saludables y alimentos chatarra, refrescos endulzados con alta fructosa, bajo nivel educativo que afecta la selección de consumo de nutrientes e incremento de la población adulta mayor

mitar la DMT2 como una enfermedad crónica que afecta a la sociedad, a las familias y a los individuos, los expone al empobrecimiento y a un gran sufrimiento.^{18,19} Su aumento la señala como emergencia mundial por su alta mortalidad y discapacidad. México y la PDH del IMSS tienen varios de los factores que se han identificado para explicar el incremento de su prevalencia, como son: una gran población con bajo nivel socio-económico, urbanización con incremento del consumo de alimentos no saludables y alimentos chatarra, refrescos endulzados con alta fructosa, bajo nivel educativo que afecta la selección de consumo de nutrientes e incremento de la población adulta mayor

Figura 7 Defunciones por diabetes mellitus (mortalidad anual)



Fuente: Boletín de Mortalidad Anual 1990-2002; Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; IMSS. SISMOR Anual 2003-2013; Dirección de Prestaciones Médicas; Unidad de Atención Primaria de la Salud; Coordinación de Vigilancia Epidemiológica; IMSS.

Figura 8 Defunciones por cardiopatía isquémica (mortalidad anual)

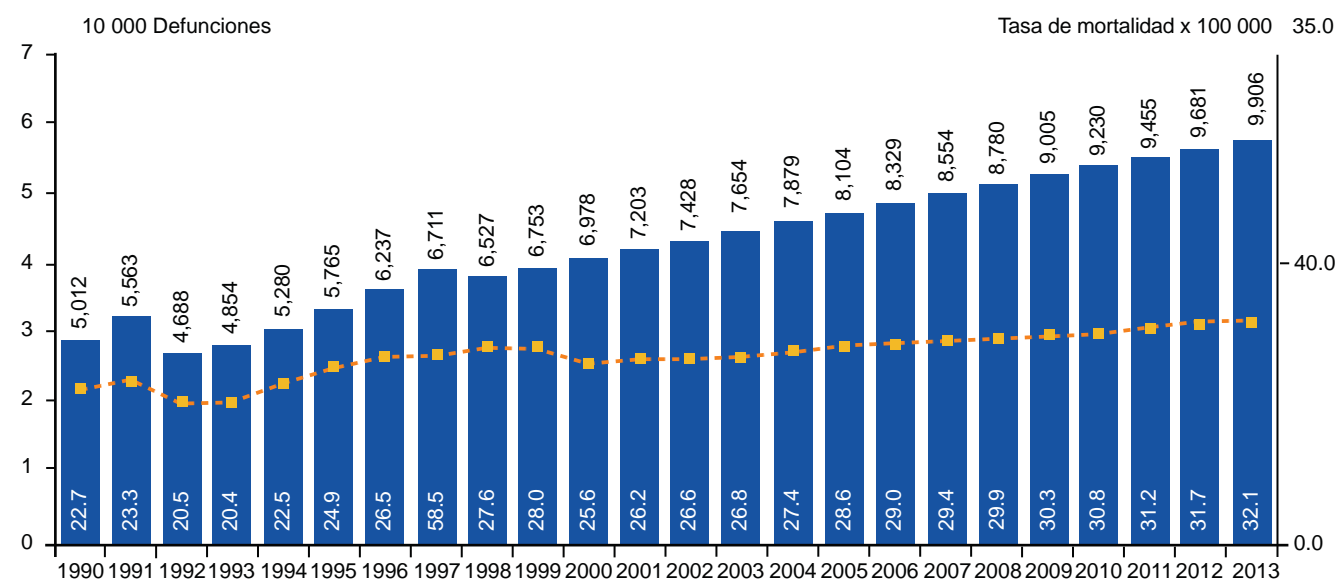
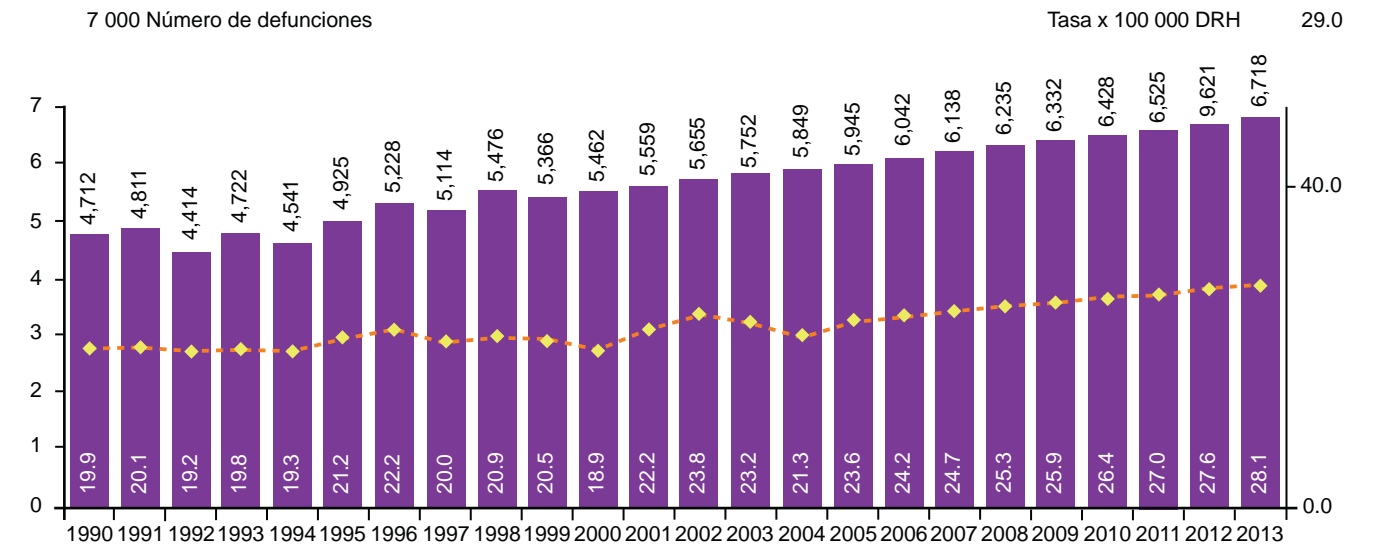


Figura 9 Defunciones por enfermedad vascular cerebral y mortalidad anual



Fuente: Boletín de Mortalidad Anual 1990-2002; Coordinación de Salud Comunitaria, Dirección de Prestaciones Médicas; IMSS. SISMOR Anual 2003-2013; Dirección de Prestaciones Médicas; Unidad de Atención Primaria de la Salud; Coordinación de Vigilancia Epidemiológica; IMSS.

y de la población indígena con poco componente caucásico.¹⁷ En la ENSANUT 2012 se estimó una prevalencia del 18 % de DMT2, una de las más altas a nivel internacional según la OMS.²¹ En la revisión de las fuentes de información institucionales se pudo comprobar el incremento del 48 % de casos nuevos en el periodo analizado, así como de las defunciones que se incrementaron 257 %, es decir, 5 veces más que la incidencia de casos nuevos. Esto se explica por el incremento de eventos agudos con defunción como IAM, EVC y por complicaciones infecciosas respiratorias y urinarias, entre las más frecuentes.³⁴ A todo esto se debe agregar que se ha asociado la hiperinsulinemia-RI- hiperglucemia al cáncer,³⁵ por lo cual no debe existir ninguna duda de que la enfermedad da lugar a grandes daños a la salud de la PDH y debe ser tratada en detalle, con criterios sólidos para su reconocimiento como parte del SM, y que ha de incluir la atención de personas con HAS, en las que se puede pasar por alto la prediabetes o incluso el estado diabético, cuyo tratamiento es similar; y entre ellos también se puede pasar por alto que cursan con hipertensión-dislipidemia: triglicéridos-colesterol LDL y bajo nivel del HDL-C.

Actualmente no existe duda de que la atención en el estilo de vida respecto de la alimentación y la práctica de actividad física son la piedra angular del tratamiento de cualquier tipo de diabetes,³⁶ con la diferencia de que en la diabetes tipo 1 y en la etapa 5 de DMT2 es necesario aplicar insulina con las mismas características de su producción en población

sana, es decir, una dosis que hace las veces de insulina de producción continua basal y las dosis necesarias de insulina de secreción rápida postprandial. Al respecto comentamos que no hay duda de que las dosis de insulina no fisiológicas (hiperinsulinemia) generan la resistencia a la insulina por sobresaturación de receptores, a ello se debe el desarrollo de insulinas de liberación muy lenta para evitar tanto hipoglucemia como RI.¹⁴ En el IMSS, los problemas de salud pública como es el caso actual de la DMT2, siempre han contado con un desarrollo a la vanguardia de la atención proporcionada en países del primer mundo, tal es el caso del programa de vacunación universal, los programas de prevención y control del cáncer en la mujer y, ahora, el programa de prevención y control de las enfermedades crónicas que tienen su origen en la detección oportuna de diabetes e hipertensión arterial en los servicios de medicina preventiva desde año 1969. Dichos programas son aplicados por enfermeras y auxiliares especialistas en salud pública.³⁰ En el momento actual solo hace falta habilitarlas para que proporcionen la capacitación a la PDH en la modificación del estilo de vida no saludable.³⁷ Actualmente se desarrollan las normas y durante todo este año se difundirán en cursos y talleres en todas las UMF con el fin de consolidar la intervención de prevención de la DMT2 en el IMSS.

Resultado de la revisión operativa de los procesos de DOD y del censo nominal para el seguimiento de indicadores de control clínico metabólico, consideramos que esta estrategia es fundamental para los

Cuadro I Estimación del costo por consulta a pacientes con DMT2

Año	Consultas Medicina Familiar	*Costo por Consulta 453.00	Consultas Especialidades	*Costo por Consulta 1'477.00	Costo Total
1995	4,120,212	1,866,455,987.13	440,701	650,915,719.70	2,517,371,706.83
1996	4,902,128	2,220,663,984.00	448,049	661,768,373.00	2,882,432,357.00
1997	5,098,213	2,309,490,543.36	465,971	688,239,107.92	2,997,729,651.28
1998	5,302,142	2,401,870,165.09	484,610	715,768,672.24	3,117,638,837.33
1999	5,514,227	2,497,944,971.70	503,994	744,399,419.13	3,242,344,390.83
2000	5,734,796	2,597,862,770.57	524,154	774,175,395.89	3,372,038,166.46
2001	5,964,188	2,701,777,281.39	545,120	805,142,411.73	3,506,919,693.12
2002	6,202,756	2,809,848,372.64	556,023	821,245,259.96	3,631,093,632.60
2003	6,450,866	2,922,242,307.55	578,263	854,095,070.36	3,776,337,377.91
2004	6,522,418	2,954,655,354.00	583,440	861,740,880.00	3,816,396,234.00
2005	6,920,876	3,135,156,869.10	607,969	897,970,406.98	4,033,127,276.08
2006	7,164,454	3,245,497,904.62	625,230	923,465,202.62	4,168,963,107.24
2007	7,408,033	3,355,838,940.15	642,492	948,959,998.25	4,304,798,938.40
2008	7,651,611	3,466,179,975.67	659,753	974,454,793.88	4,440,634,769.55
2009	7,895,190	3,576,521,011.19	677,014	999,949,589.52	4,576,470,600.71
2010	8,138,768	3,686,862,046.71	694,275	1,025,444,385.15	4,712,306,431.86
2011	8,382,347	3,797,203,082.23	711,536	1,050,939,180.79	4,848,142,263.02
2012	8,625,925	3,907,544,117.75	728,798	1,076,433,976.42	4,983,978,094.17
2013	8,869,503	4,017,885,153.27	746,059	1,101,928,772.06	5,119,813,925.33
2014	9,113,082	4,128,226,188.79	763,320	1,127,423,567.69	5,255,649,756.48

grupos de asesores del nivel central y delegacional que durante la revisión y asesoría de la situación que guarda la atención de DMT2 en las UMF y que se debe ajustar el censo a las variables que propuso el grupo de estudio en la UMF 31, con el fin de obtener los indicadores por UMF, por delegación y a nivel nacional; estos indicadores son: tiempo de evolución, clasificación del IMC, como el elemento más importante para modificar la situación metabólica, DM, HAS, para lograr una glicemia de ayuno < 130mg/dL, y PA < 140/90 mm Hg con medición anual para cada paciente de HbA1c < 7 %, todo como resultado de la intervención en el estilo de vida.²

En cuanto a la estimación conservadora de los costos institucionales,³⁷ al sumar los costos por la atención ambulatoria en medicina familiar y la consulta de especialidades, el costo anual es superior a los 5000 millones de pesos, cantidad que únicamente incluye el costo de la consulta por cualquier tipo de demanda de atención a la salud, sin medicamentos y sin estudios de laboratorio y gabinete. Se hizo también una estimación siempre conservadora del costo por la atención de pacientes con las complicaciones crónicas, entre ellas: nefropatía, complicaciones cardiovasculares, retinopa-

tía y otros problemas oculares, amputaciones, incapacidades e invalidez, que se tomó de los datos estimados por el grupo institucional de estudio de diabetes (1995-2001), la cual supera los 20 000 millones de pesos. La probabilidad de estar subestimado este costo es muy alta, y es necesario realizar nuevos estudios con apoyo de investigadores en el área de la economía de la salud. Aun con este problema, consideramos importante hacer el ejercicio al aplicar a ese costeo el porcentaje de disminución del riesgo de complicaciones crónicas de largo plazo en población con diagnóstico reciente, con menos de 10 años de evolución y menor de 60 años, para evitar que los afectados por la enfermedad consideren que hagan lo que hagan no cambia su pronóstico sombrío. Es importante que esta población conozca que es posible revertir los niveles elevados de glucemia, lípidos y presión arterial con la modificación de sus hábitos de alimentación y de estilo de vida por unos hábitos saludables. Así, entre más joven se identifique un resultado de glucemia anormal, al realizar estos cambios se puedan evitar con 20 años de anticipación las complicaciones micro y macro vasculares, siempre y cuando las personas en alto riesgo de presentar la DMT2 sean capacitadas para prevenir el inicio y

Cuadro II Estimación del ahorro institucional por prevención de DMT2 en población de la consulta externa de Unidades de Medicina Familiar

Complicación	Hospitalizaciones en 2013*	Gasto Anual**	Ahorro***
Nefropatía	43,231	9,843,946,786.27	8,564,233,704.05
EVC e IAM	26,908	6,127,124,773.15	3,431,189,872.96
Otras complicaciones	22,456	5,113,446,042.30	1,943,109,496.07
Amputaciones	3,858	878,521,566.74	588,609,449.71
Retinopatía	2,473	563,154,850.47	405,471,492.34
Total	98,926	22,526,194,018.92	14,932,614,015.14

*Fuente SUI 13 Egresos hospitalarios

**Dirección de Planeación y Finanzas; Coordinación de Salud Comunitaria. Coordinación de Planeación e Infraestructura Médicas. Coordinación de Salud en el Trabajo. Año 1999

***Evidencia de disminución de indicadores de complicaciones alcanzados por el control estricto de glicemia, lípidos y presión arterial como resultado de la modificación del estilo de vida

la progresión de la enfermedad. En la estimación del ahorro institucional por la operación en 2016 del Fortalecimiento de la Atención de Enfermedades Crónicas en Unidades de Medicina Familiar,² ocupamos evidencia de indicadores de disminución de complicaciones alcanzados con el control de glicemia, lípidos y presión arterial como resultado de la modificación del estilo de vida, que supera los 14 000 millones de ahorro anual al aplicar la prevención de la enfermedad por detección y seguimiento de casos de prediabetes, y en aquellos identificados en etapas previas a la etapa 5 con daño pancreático severo.

Nos sentimos alentados de que es muy alta la probabilidad de que los resultados sean superiores al poner a disposición de manera masiva la intervención en el estilo de vida, respecto de los hábitos de alimentación resumido en hacer 5 comidas, todas con verduras/fruta, y realizar un buen esfuerzo por no consumir refrescos, comida chatarra y más de 2 tortillas o 2 piezas de pan. Hacer por lo menos 20 minutos de ejercicio físico al día diferenciado de varias actividades físicas que se deben incrementar durante el día, así como hacer su mayor esfuerzo por evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, pues están claramente asociados a la presencia de complicaciones terminales del SM, DMT2 y HAS.¹⁶

Conclusiones

En los sujetos con valores de glucemia de ayuno de prediabetes de 126 mg/dL a 160 mg/dL se considera que tienen una diabetes en Etapa 3-4 y su probabilidad de tener complicaciones crónicas es menor que en aquellos pacientes con valores por la mañana superiores a los 180 mg/dL. Cursar varias horas del día con hiperglucemia severa tiene un efecto deletéreo en el

páncreas, causando la muerte de las células beta (apoptosis) e incrementando la manifestación aguda de CI o ECV. En la medida que logremos convencer a los pacientes de que el principal generador de hiperglucemia por varias horas del día es el consumo de azúcares dulces y harinas refinadas, esta se convierte en la información más importante para que ellos la implementen en su vida diaria, en beneficio de la conservación de su masa celular pancreática y en la prevención de muerte prematura y las secuelas por complicaciones cerebrovasculares, o de nefropatía con diferentes grados de insuficiencia renal.²¹ Su presencia es directamente proporcional a los años de hiperglucemia, a la magnitud de la elevación postprandial y a otros factores que incrementan el daño arterial como la hipertensión y el tabaquismo (infarto al corazón, infarto cerebral), grave daño capilar (insuficiencia renal, en retina y neural, con dolor crónico y pie diabético).

El mayor gasto que hace la institución es por hospitalización, incapacidades e invalidez de personas en etapa productiva con complicaciones crónicas. Así, se concluye que las estrategias en salud pública encaminadas a la prevención de factores de riesgo con estrategias de intervención no farmacológicas como: capacitar a la población para modificar sus hábitos de alimentación y realizar actividad física cotidiana, dejar de fumar y la detección temprana de estados intermedios IG y AGA pueden reducir la gran carga de DMT2 para esta institución de seguridad social.³⁴

En el mes de julio del año 2014, por indicaciones del Director General del IMSS y del Titular de la Dirección de Prestaciones Médicas,² se ordenó adoptar la propuesta de un grupo investigador para el fortalecimiento de la atención de las enfermedades crónicas en las unidades de medicina familiar, que, como hemos revisado hasta aquí, es donde se manifiesta en su mayor trascendencia-emergencia la epide-

mia de enfermedades crónicas. En el mes de marzo de 2015 se inició una prueba piloto en 5 UMF con el fin de ajustar los documentos normativos para implantar en todo el sistema, en el año 2016, el modelo de atención a la diabetes mellitus en UMF.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Report of World Health Organization and International Diabetes Federation meeting: Screening for type 2 Diabetes, World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Management, Geneva 2013.
- Proyecto de Fortalecimiento de la Atención Integral de Enfermedades Crónicas en UMF; DPM, IMSS; julio de 2014.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;28:518-24.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-1672.
- Gordon C, Weir and Susan Bonner-Weir. Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes* December 2004 vol. 53 no. suppl 3 S16-S21.
- Reaven GM The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-1247. Sattar N1, McConnachie A, Shaper; Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008 Jun 7;371(9628):1927-35.
- Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2006;55:1114.
- Nesto RW, Gordon C. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(6):379-87.
- Keiichi Kodama, MD, PHD1, Damon Tojjar, MD. Ethnic Differences in the Relationship Between Insulin Sensitivity and Insulin Response A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* June 2013 vol. 36 no. 6 1789-1796.
- Brandy A. Wicklow, Kristy D.M. Wittmeier, Andrea C. MacIntosh, Elizabeth A.C. Sellers, Lawrence Ryner, Hacene Serrai, Heather J. Dean, and Jonathan M. McGavock. Metabolic Consequences of Hepatic Steatosis in Overweight and Obese Adolescents. *Diabetes Care* April 2012 35:4 905-910.
- Satoru Kodama, Kazumi Saito, Yoko Yachi, Mihoko Asumi, Ayumi Sugawara, Kumiko Totsuka, Aki Saito, and Hirohito Sone Association Between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes *Diabetes Care* September 2009 32:9 1737-1742.
- Lovejoy JC, de la Bretonne JA, Klemperer M, Tulley R. Abdominal fat distribution and metabolic risk factors: effects of race. *Metabolism* 1996;45:1119-1124.
- Pengcheng Xun, MD, PHD1, Kiang Liu, PHD3, Wenhong Cao, MD, Stephen Sidney, MD, MPH, O. Dale Williams, PHD and Ka He, MD, SCD Fasting Insulin Level Is Positively Associated With Incidence of Hypertension Among American Young Adults A 20-year follow-up study. *Diabetes Care* July 2012 35:7 1532-1537.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-846.
- Lovejoy JC, de la Bretonne JA, Klemperer M, Tulley R. Abdominal fat distribution and metabolic risk factors: effects of race. *Metabolism* 1996;45:1119-1124.
- Perfil de salud de los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social. María Eugenia Velasco-Contreras. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(1):12-25.
- Steven M. Haffner, MD. Epidemiology of Type 2 Diabetes: Risk Factors *Diabetes Care* December 1998 vol. 21 no. Supplement 3 C3-C6.
- Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization, 2013.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
- Mauricio Hernández Ávila. Juan Pablo Gutiérrez ENSANUT 2012: revista Salud Pública de México. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud; Dirección General de Epidemiología, Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Diabetes Mellitus tipo 2.
- Rosibel de los Ángeles Rodríguez Bolaños,1 Luz Myriam Reynales Shigematsu,1 Jorge Alberto Jiménez Ruíz,1 Sergio Arturo Juárez Márquez 2 y Mauricio Hernández Ávila 3 4. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam Salud Publica* 28(6), 2010.
- Herman WH, Eastman RC. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care* 21 Supply 3: C19-C24, 1998.
- Reduction in the incidencia of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program*. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 6 February 7, 2002.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998.
- Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes. UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317:720-726, 1998.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317:703-713,1998.
- Hobbs FD1. Reducing cardiovascular risk in diabetes: beyond glycemic and blood pressure control. *Int J Cardiol*. 2006 Jun 16;110(2):137-45. Epub 2005 Nov 11.
- Nesto RW, Gordon C. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(6):379-87.
- Guías Técnicas de los Programas Integrados de Salud del Niño, Adolescente, Hombre, de la Mujer y del Adulto Mayor. IMSS, Agosto de 2006.
- Resultado de la Detección de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial en los Servicios de Medicina Preventiva de Unidades médicas de medicina familiar a 36 años de operación. Velasco Contreras María Eugenia1 Grajales Muñiz Concepción2, Gutiérrez García José Natalio3 Gutiérrez Trujillo Gonzalo4 División de Planeación y Evaluación de los Programas Integrados de Salud1, División De Epidemiología Coordinación De Programas Integrados De Salud2, Coordinación De Salud Pública de la Delegación D. F3. Sur, 3 Titular de la Unidad de Salud Pública4
- Análisis del registro de seguimiento de pacientes con Resultado anormal de la DOD en la UMF N° 31, Delegación 4 Sur-Este del D.F. Dr. Juan Gilberto Álvarez de la O Director; Dr. Alfonso Vallejos complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998.
- Parás Médico Epidemiólogo MC; Jefe de Enfermeras Emigdio Martínez Antonio. Enfermera General Cynthia Nallely Valladolid Marín. Dra. María Eugenia Velasco Contreras Coordinadora médica de programas CPIS, División de Prevención de Enfermedades; Julio-Noviembre 2013
- Recuperación y Análisis del Censo de Pacientes con Diabetes mellitus; UMF N° 31, Delegación 4 Sur-Este del D.F. Dr. Juan Gilberto Álvarez de la O Director; Dr. Alfonso Vallejos Parás Médico Epidemiólogo MC; Lic. Isaura Lázaro Sánchez Jefe de ARIMAC; Dra. María Eugenia Velasco Contreras Coordinadora médica de programas CPIS División de Prevención de Enfermedades; Julio-Noviembre de 2013
- Margot González León, José Esteban Fernández Gárate, Irina Tatiana Hernández Cuesta, Nancy Minerva Torres Rojas, Nelly Cisneros González, Ramón Alberto Rascón Pacheco, Víctor Hugo Borja Aburto, Santiago Echevarría Zuno. La carga de las enfermedades en el IMSS, 2010. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS Publicación 2012.
- Karin B. Michels, Caren G. Solomon, Frank B. Hu, Bernard A. Rosner, Susan E. Hankinson, Graham A. Colditz, and JoAnn E. Manson Type 2 Diabetes and Subsequent Incidence of Breast Cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* June 2003 26:6 1752-1758.
- Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 2:1-53.
- Cartera de alimentación correcta y actividad física. Dirección de Prestaciones Médicas; IMSS, 2014.

Aislamientos genéticos y costumbres endogámicas en tres municipios rurales de Honduras

Edwin Francisco Herrera-Paz^a

Genetic isolates and inbreeding customs in three rural municipalities from Honduras

Background: The isonymic method has been amply used to assess the approximate genetic structure of human communities. The objective of the study was to evaluate the magnitude of genetic isolation and inbreeding customs in 57 communities from three rural municipalities of Honduras using isonymy techniques.

Methods: The list of 408 different surnames from 20712 voters registered in the national electoral organism, residing in the 57 Honduran communities, was used for this study. For each community, random (IR), non-random (IN), and total (IT) isonymy values were calculated in order to assess inbreeding coefficients FST, FIS and FIT.

Results: High consanguinity due to isolation and to endogamous customs was unveiled in many communities. Significant deviation from the exogamous behavior typical of many human populations was observed in the three studied municipalities, when compared to other Honduran populations.

Conclusions: The studied communities present high consanguinity due to isolation, ethnic segregation and/or endogamous customs.

Keywords Palabras clave

Genetics	Genética
Consanguinity	Consanguinidad
Indians, south american	Indios sudamericanos
Names	Nombres

La determinación del grado de endogamia (promedio aproximado de parentesco entre personas en unión conyugal) en los asentamientos humanos es importante para la salud pública, ya que se correlaciona con un alto riesgo de enfermedades genéticas de herencia recesiva.^{1,2} Se pueden definir dos fuentes principales de endogamia. La primera se observa en las poblaciones pequeñas, sometidas a una fuerte deriva génica y por tanto a homogeneización genética concurrente, dentro de las cuales hay pocas opciones de apareamiento, es decir, los aislamiento genéticos.³ La segunda, se debe a la característica cultural de ciertos grupos étnicos que consiste en uniones conyugales preferenciales entre miembros de una misma familia (costumbres endogámicas), lo que genera grupos genéticamente diferenciados dentro de las comunidades (estratificación).⁴ En ambos casos el número de loci genéticos en homocigosis se ve incrementado. Las comunidades aisladas con escasa inmigración y fuerte deriva génica se pueden identificar a partir de estudios genéticos mediante el estadístico FST, mientras que la estratificación dentro de las comunidades se puede evaluar a través del estadístico FIS. La endogamia total, debido a ambos factores, se mide a través del estadístico FIT. En conjunto, estas medidas se denominan índices de fijación o (alternativamente) coeficientes de consanguinidad, dependiendo del contexto analítico.^{5,6}

Los apellidos se heredan de una manera similar a los marcadores genéticos del cromosoma Y.⁷ En un artículo seminal Crow y Mange utilizaron la isonimia (I), es decir, la probabilidad aleatoria de matrimonio entre personas del mismo apellido para evaluar la probabilidad de endogamia por aislamiento, observando que I es aproximadamente 4 veces FST. Desde entonces se han realizado gran cantidad de estudios de isonimia en todo el mundo, experimentando diversos refinamientos a través del tiempo.^{8,9} Por otra parte, en los países de América Latina donde se usan dos apellidos, el primero heredado del padre y el segundo de la madre, el cálculo de FIS y FIT se hace factible.¹⁰ Dado que la tendencia general en diversas poblaciones humanas es la evitación de matrimonios consanguíneos, lo que conduce a la disminución de la endogamia, el cálculo aislado de FST puede dar lugar a la sobreestimación del riesgo de trastornos de herencia recesiva. La posibilidad de calcular adicionalmente FIS y FIT constituye una ventaja al permitir una determinación más fiable de ese riesgo.

^aFacultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras
Campus San Pedro y San Pablo, San Pedro Sula, Honduras

Comunicación con: Edwin Francisco Herrera-Paz.

Teléfono: (504) 9967 2450

Correo electrónico: eherrera@unicah.edu

Introducción: el método de isonimia ha sido utilizado ampliamente para la determinación de la estructura genética aproximada de las poblaciones humanas. El objetivo del estudio fue evaluar la magnitud del aislamiento genético y las costumbres endogámicas en 57 comunidades de tres municipios rurales de Honduras utilizando las técnicas de isonimia.

Métodos: se utilizó el listado de 408 apellidos diferentes utilizados por 20 712 votantes registrados en el Tribunal Supremo Electoral, que residen en las 57 comunidades estudiadas. Para cada comunidad se calcularon los valores de la isonimia aleatoria (IR), no

aleatoria (IN) y total (IT) con el fin de evaluar los coeficientes de consanguinidad FST, FIS y FIT.

Resultados: se encontró alta consanguinidad debido a aislamiento y a costumbres endogámicas en muchas comunidades. En los tres municipios se observó desviación significativa del comportamiento exógamo típico de otras poblaciones de Honduras.

Conclusiones: muchas de las comunidades estudiadas presentan una elevada consanguinidad debido al aislamiento, la segregación étnica y/o costumbres endogámicas.

Resumen

Los estudios de la estructura de la población de Honduras son recientes y se refieren principalmente a loci del ADN utilizados en genética forense, y a la distribución de apellidos tanto a nivel local como nacional.¹⁰⁻¹⁶ Particularmente, el análisis de isonimia a nivel nacional reveló un patrón histórico caracterizado por migraciones de corto alcance y deriva génica, con predominio de la deriva sobre las migraciones.¹⁰ Sin embargo una debilidad del estudio nacional es que, debido a limitantes metodológicas, se consideró la municipalidad como la unidad poblacional mínima, lo que hace necesario estudios complementarios locales en los que se analicen las unidades estructurales más pequeñas (aldeas y caseríos).¹⁰

El objetivo del presente trabajo es evaluar la estructura poblacional y determinar la endogamia a través de los coeficientes de consanguinidad FST, FIS y FIT, aplicados a la distribución de apellidos en 57 comunidades de tres municipios rurales de Honduras, en los que la población es predominantemente mestiza, pero con un alto componente étnico Lenca. Se busca confirmar la hipótesis de que el aislamiento que determina una alta deriva génica en las municipalidades persiste cuando se analizan unidades poblacionales menores, y adicionalmente explorar la existencia de hábitos culturales endogámicos en las poblaciones estudiadas. La Lenca es una población indígena de origen mesoamericano que habita en los

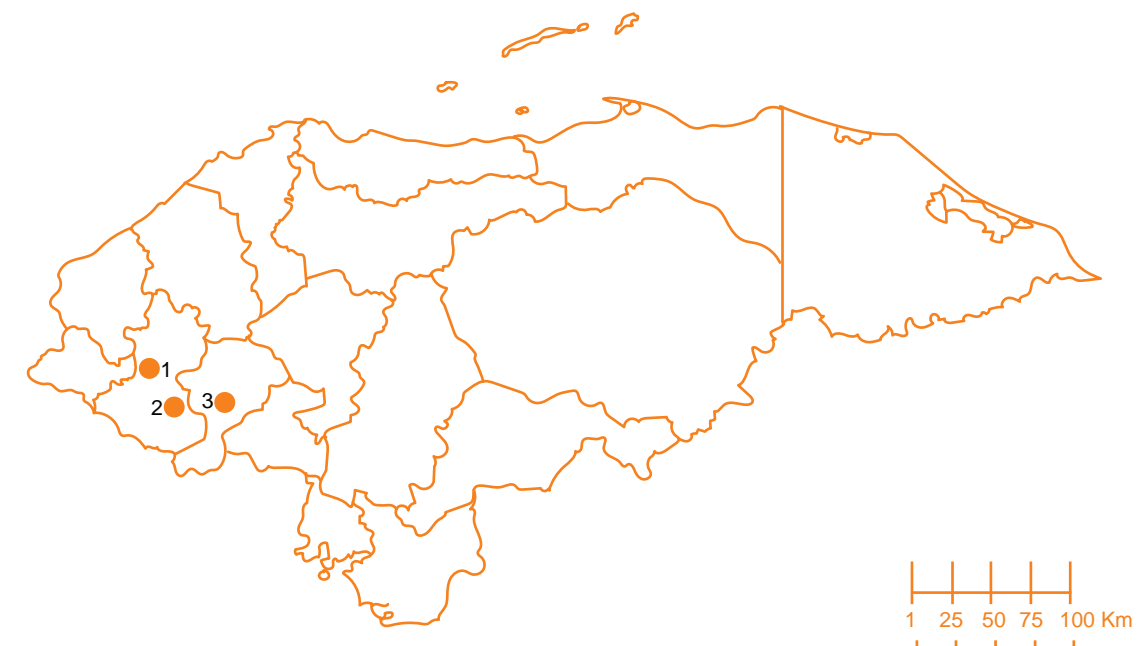


Figura 1 Mapa de Honduras con la división política departamental. Los municipios estudiados son: 1. San Manuel Colohete; 2. Erandique; 3. Yamaranguila

altiplanos de tres departamentos de Honduras, América Central: La Paz, Intibucá y Lempira.¹⁷ Además, se presentan nuevas formas de mostrar gráficamente e interpretar el aislamiento genético y las costumbres endogámicas.

Métodos

El tipo de estudio es observacional, descriptivo y transversal con muestreo no probabilístico intencional. Los listados de apellidos para los análisis se obtuvieron del Tribunal Supremo Electoral. Honduras tiene tres niveles administrativos; el país en su conjunto, dividido en departamentos, dividido en municipios. Sin embargo, desde el punto de vista poblacional, los municipios no son el nivel estructural más bajo, y pueden dividirse en entidades geográficas más pequeñas como los barrios y colonias, en el caso de los lugares urbanos, o aldeas y caseríos, en las zonas rurales de Honduras. Esta subdivisión inferior se contempla en las listas de votantes y es la que se utiliza en este trabajo con el fin de obtener valores fiables de los coeficientes de consanguinidad. Por lo general, un municipio tiene un núcleo poblacional principal que lleva el mismo nombre del municipio, con muchos pueblos con un número menor de habitantes (aldeas y caseríos).

Los municipios considerados para el análisis (figura 1) fueron: San Manuel Colohete en el departamento de Lempira, con 20 lugares poblados; Erandique, en el departamento de Lempira, con 18 lugares; y Yamaranguila, en el departamento de Intibucá, con 19 lugares. Se estudiaron un total de 408 apellidos diferentes encontrados en las listas de los primeros y segundos apellidos de 20712 electores.

Coefficiente de endogamia FIS

El grado de aislamiento de un pueblo, una ciudad, o cualquier otro lugar poblado es principalmente una función de dos parámetros: 1) la tasa de inmigración, y 2) el número de habitantes (en el caso de aislamiento geográfico) o el tamaño poblacional efectivo (en el caso de aislamiento reproductivo). Cuanto menor sea el tamaño de una población, más alta es la probabilidad de que un matrimonio sea consanguíneo. A la inversa, mientras más alta la tasa de inmigración mayor la exogamia y menor la probabilidad de matrimonios no consanguíneos. Sin embargo la proporción de *loci* genéticos en homocigosis también depende del tiempo durante el cual una población se ha mantenido en aislamiento. Un tamaño pequeño de la población acompañado de una tasa baja de inmigración, tiene el efecto de eliminar alelos y fijar otros cambiando

drásticamente las frecuencias de genes en cada generación (deriva génica), disminuyendo la variabilidad y aumentando la homocigocidad y por ende el riesgo de padecimientos recesivos.

La Isonimia Aleatoria (IR) mide la deriva génica histórica y se define simplemente como la probabilidad aleatoria de matrimonio entre personas que llevan el mismo apellido. Para cada pueblo se calculó la proporción de cada apellido. Entonces, IR se computó como la suma de los cuadrados de esas proporciones. Finalmente, el coeficiente FST para un lugar es aproximadamente $\frac{1}{4} IR$.^{10,14-16} Para los cálculos de FST se utilizó la lista total de los primeros mas los segundos apellidos. Los valores del parámetro se encuentran entre 0 (en el caso de una población en la que cada individuo no está relacionado con el resto y tiene un apellido diferente al de todos los demás) y 1 (en el caso de fijación, es decir, un solo apellido en la población).

Coefficiente de endogamia FIS

El coeficiente FST no puede medir la endogamia total por sí mismo debido a la posibilidad de estructuración del lugar poblado en unidades endogámicas más pequeñas. Mientras que FST estimaría la endogamia total en el caso de que todos los matrimonios fueran al azar, las poblaciones reales suelen mostrar costumbres no aleatorias de apareamiento. Estas costumbres varían entre la evasión completa de apareamientos consanguíneos, al apareamiento exclusivo dentro de las familias, tribus o grupos étnicos debido a factores culturales, religiosos, económicos o sociales. Una característica importante de FIS calculado a partir de los apellidos es su capacidad para diferenciar unas de las otras. Un valor negativo es indicativo de evitación de la endogamia, y uno positivo indica una población estructurada en grupos endogámicos. Un valor de 0 indica apareamientos aleatorios (panmixia), y el rango del parámetro se encuentra entre -1 y 1.^{10,15,18,19}

El valor de FIS para un poblado es igual a $\frac{1}{4}$ del componente no aleatorio de la Isonimia (IN), esta última calculada como $(IT-IR) / (1-IR)$ donde IT es la isonimia total, es decir, la proporción de votantes con ambos apellidos iguales. Para el cálculo de este parámetro se excluyeron los votantes con solo un apellido.

Coefficiente de endogamia FIT

Este coeficiente mide la endogamia total, y toma en cuenta tanto el componente aleatorio (aislamiento) como el no aleatorio (costumbres de apareamiento) de la endogamia. Para cada poblado, FIT se calculó como $FIS + FST (1-FIS)$.^{10,15,18,19}

Cuadro I Coeficientes de endogamia en 57 comunidades hondureñas

Comunidad	N	FIS	FST	FIT
San Manuel Colohete ¹	837	-0.0085	0.0210	0.0126
Corante ¹	392	-0.0143	0.0214	0.0074
Guacutao ¹	358	-0.0122	0.0254	0.0136
San Antonio ¹	200	-0.0293	0.0413	0.0133
San Pedro ¹	556	-0.0083	0.0161	0.0079
Pulaje ¹	181	0.0017	0.0268	0.0284
El Cipres ¹	261	-0.0302	0.0273	-0.0020
San Isidro o El horno ¹	292	-0.0232	0.0269	0.0043
Santa Teresa ¹	550	-0.0023	0.0241	0.0219
San Lorenzo ¹	356	-0.0093	0.0257	0.0167
El cedro ¹	159	-0.0020	0.0285	0.0266
San Antonio del aguacatillo ¹	85	-0.0007	0.0270	0.0263
Chimis Mataras ¹	317	-0.0116	0.0212	0.0098
San José del naranjo ¹	136	-0.0078	0.0304	0.0229
La miande ¹	137	-0.0172	0.0367	0.0202
Torola ¹	177	-0.0215	0.0297	0.0088
El encontradero ¹	270	0.0043	0.0264	0.0306
Tierra colorada ¹	202	-0.0192	0.0245	0.0058
El membrillal ¹	164	-0.0053	0.0213	0.0162
Chimis montaña ¹	233	-0.0159	0.0305	0.0151
Promedio (no ponderado) ¹	293.15	-0.0115	0.0266	0.0154
Total ¹	5863	-0.0028	0.0185	0.0157
Erandique ²	1504	0.0062	0.0083	0.0145
Azacualpa montaña ²	649	-0.0001	0.0214	0.0213
El carrizal ²	422	0.0073	0.0444	0.0513
El chimizal ²	306	-0.0014	0.0247	0.0233
Guantincara ²	341	0.0089	0.0233	0.0320
La laguna ²	387	-0.0108	0.0324	0.0220
San Antonio montaña ²	503	0.0027	0.0175	0.0201
Joscamón ²	531	-0.0026	0.0115	0.0089
Valle de la cruz ²	323	-0.0082	0.0367	0.0288
El matasano ²	214	-0.0149	0.0408	0.0265
Gualguire ²	203	0.0117	0.0178	0.0292
Concepción o barrio nuevo ²	391	-0.0067	0.0249	0.0184
Azacualpa grande ²	226	-0.0051	0.0107	0.0056
San Sebastián ²	202	0.0024	0.0244	0.0268
Yolomon ²	141	0.0139	0.0168	0.0305
El rodeo 2 ²	157	0.0026	0.0307	0.0332
El conal ²	225	-0.0075	0.0464	0.0393
Tierra colorada ²	138	0.0292	0.0467	0.0745
Promedio (no ponderado) ²	381.278	0.0015	0.0266	0.0281
Total ²	6863	0.0123	0.0112	0.0233
Yamaranguila ³	1651	0.0022	0.0122	0.0144
Azacualpa ³	585	-0.0128	0.0224	0.0099
El cerron ³	526	0.0018	0.0205	0.0223
Semane ³	609	-0.0114	0.0275	0.0164
Oloas ³	532	-0.0163	0.0216	0.0056
Planes ³	416	-0.0045	0.0217	0.0173
Sequire ³	321	-0.0148	0.0235	0.0091
Zacate blanco ³	331	-0.0149	0.0238	0.0092
El pericon ³	184	-0.0193	0.0200	0.0011
El tablon no. 2 ³	220	-0.0086	0.0208	0.0124
El carrizal ³	235	-0.0074	0.0218	0.0145
Yace ³	193	-0.0130	0.0203	0.0075
Los olivos ³	203	0.0059	0.0265	0.0323
Las lajas ³	292	-0.0214	0.0197	-0.0013
El membrillo no. 1 ³	391	-0.0076	0.0242	0.0168
Cofradia ³	190	-0.0113	0.0374	0.0265
El picacho ³	288	-0.0071	0.0221	0.0152
La puerta ³	320	-0.0128	0.0234	0.0108
El pelon ³	499	-0.0041	0.0172	0.0133
No ponderado (promedio) ³	420.316	-0.0093	0.0225	0.0134
Total ³	7986	0.0000	0.0140	0.0140

N = número de votantes; ¹San Manuel Colohete; ²Erandique; ³Yamaranguila

Análisis de Componentes principales

Para visualizar la forma en que se agrupan las comunidades y la dirección de difusión de los apellidos, se llevó a cabo un análisis de componentes principales (PCA) utilizando las frecuencias de apellidos mediante el software Multibase 2014. El PCA ordena los elementos en ejes determinados por vectores propios. Cada uno de estos vectores explica un porcentaje de la varianza. Para el análisis se tomaron los tres primeros componentes.

Para fines de comparación se realizaron todos los análisis en las poblaciones estudiadas y en otras previamente publicadas.¹⁵

Diagramas de distribución de frecuencias de apellidos

Las frecuencias de los apellidos se utilizaron para mostrar gráficamente la historia del poblamiento de cada municipio. Brevemente, los diagramas construidos a partir de frecuencias de apellidos asumen que: 1) las distribuciones log-log de apellidos siguen una ley de potencias o de Pareto, con solo unos pocos apellidos frecuentes y un número abundante de apellidos de baja ocurrencia.²⁰ 2) Los apellidos más frecuentes corresponden a los fundadores de la población, mien-

tras los más raros son en su mayoría de los recién llegados. Una línea que conecta los puntos en una gráfica de frecuencias de apellidos frente a la fracción de la población, representaría de izquierda a derecha, la historia del poblamiento del lugar.

La proporción de la población que lleva apellidos de diferentes frecuencias se debe mantener constante en el tiempo en el caso en que la inmigración haya sido también constante y con una magnitud en equilibrio exacto con la deriva génica. En ese caso, la línea sería aproximadamente plana y horizontal. Por lo tanto, cualquier fluctuación en la "planitud" de la línea se correspondería con las fluctuaciones en el proceso de poblamiento. Un inicio alto, junto con una pendiente negativa y final bajo mostraría un predominio de la deriva génica sobre la migración, y viceversa. Además, los picos representarían olas de inmigración.²¹

Resultados

Los coeficientes de consanguinidad de los 57 lugares poblados incluidos en este estudio se muestran en el cuadro I. Los valores FST (que mide el efecto del aislamiento histórico y de la deriva génica) oscilaron entre 0.0083 a 0.0467. Las comunidades más aisladas fueron Tierra Colorada, El Conal, y El Carrizal,

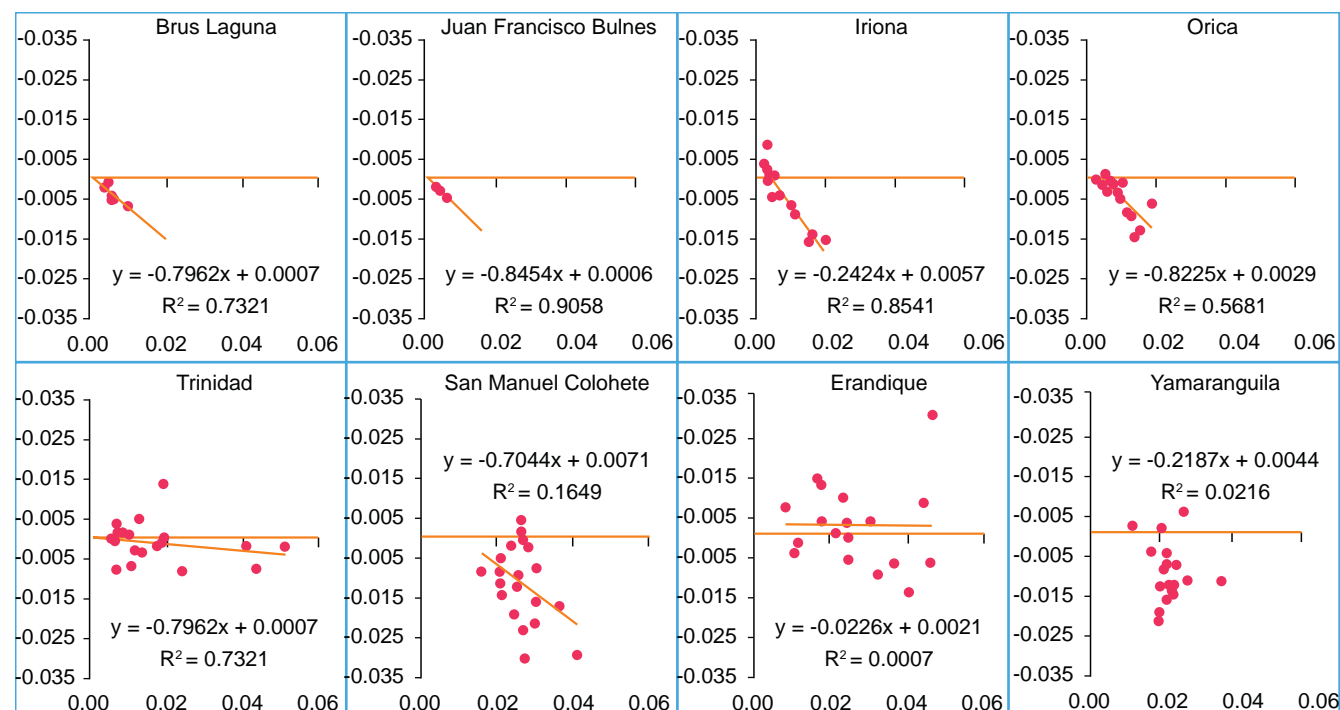


Figura 2 FST (eje X) frente a FIS (eje Y) en ocho municipalidades hondureñas. Cada punto representa una comunidad. Las municipalidades de la fila superior muestran un comportamiento exógamo caracterizado por una alta correlación negativa entre FST y FIS. Las municipalidades de la fila inferior contienen muchas comunidades con costumbres endogámicas o, alternativamente, segregación étnica, denotado por una pobre correlación, aumento de la pendiente y/o corrimiento hacia la derecha de la línea de tendencia, y una alta dispersión

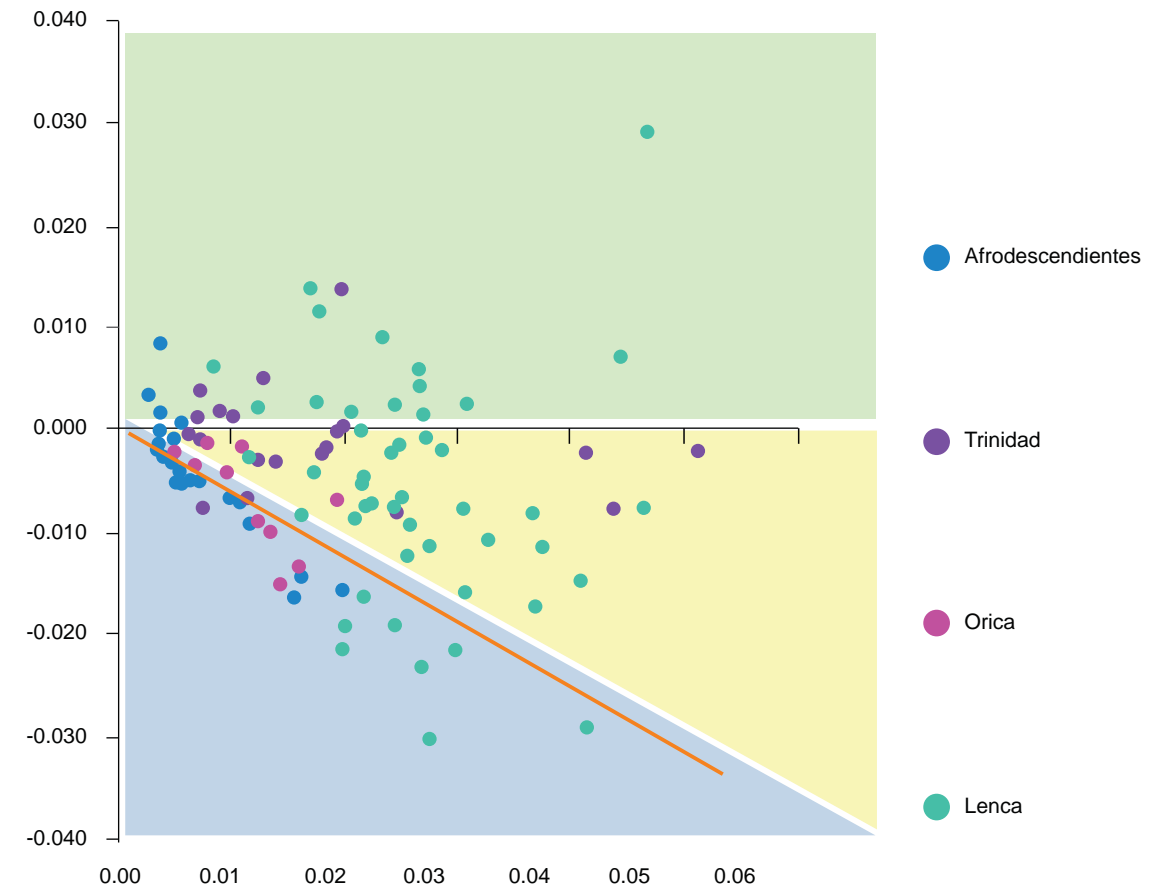


Figura 3 FST (eje X) frente a FIS (eje Y) en ocho municipalidades hondureñas. Cada punto representa una comunidad. Las municipalidades se han coloreado según su afiliación étnica. La línea diagonal representa la tendencia exogámica ideal, con una correlación de FST y FIS igual a 1. Cada comunidad se encuentra en una de tres áreas posibles: las exogamas en donde la magnitud negativa de FIS compensa la endogamia debida a un alto aislamiento, se encuentran cerca o por debajo de la diagonal; las exogamas que no compensan el aislamiento, entre la diagonal y el eje X; y las comunidades con una alta endogamia, por arriba del eje X

todas localizadas en Erandique, con valores de FST por encima de 0.05. Los valores más bajos se encontraron en Erandique, Azacualpa Grande y Joscamón, también pertenecientes a Erandique, evidenciando una mayor variación en el grado de aislamiento entre los lugares dentro de este municipio, en comparación con el resto.

Cuarenta y un lugares presentaron valores negativos de FIS y dos prácticamente cero (< 0.002). Este resultado es indicativo de que en las aldeas y caseríos, en su mayoría, no existe estructuración adicional, es decir, subdivisión poblacional en unidades dentro de las cuales los apareamientos sean más frecuentes que con el resto del lugar poblado. Antes bien, las personas prefieren los matrimonios con individuos no emparentados (evitación de la endogamia), lo que indica que el nivel de subdivisión geográfico considerado para el análisis es el adecuado para estos sitios. Sin embargo, el resto de los lugares mostró valores positivos iguales o por arriba de 0.002. Esta estructuración puede

deberse a costumbres endogámicas (matrimonios entre familiares), o alternativamente, a que los lugares poblados están formados por grupos étnicos que se mezclan muy poco entre sí. Los lugares con mayor FIS fueron Tierra Colorada, Yolomón y Gualguirre, mientras que los valores con un FIT (que muestra la endogamia total) más altos se encontraron en Tierra Colorada, El Carrizal y El Conal.

Con el fin de interpretar las causas de los valores altos de FIS, estos se analizaron conjuntamente con FST. La figura 2 muestra gráficos de FIS frente a FST de los tres municipios estudiados y cinco de trabajos anteriores.¹⁵ Curiosamente, Brus Laguna, Juan Francisco Bulnes, Iriona y Orica muestran un FIS que tiende a comportarse como una función lineal de FST. En estos cuatro municipios, FIS tienen una fuerte tendencia a disminuir con el aislamiento. Las gráficas muestran lo que parece coincidir con una tendencia natural de las poblaciones humanas a evitar los apareamientos endogámicos, por ejemplo, mientras más homogénea desde

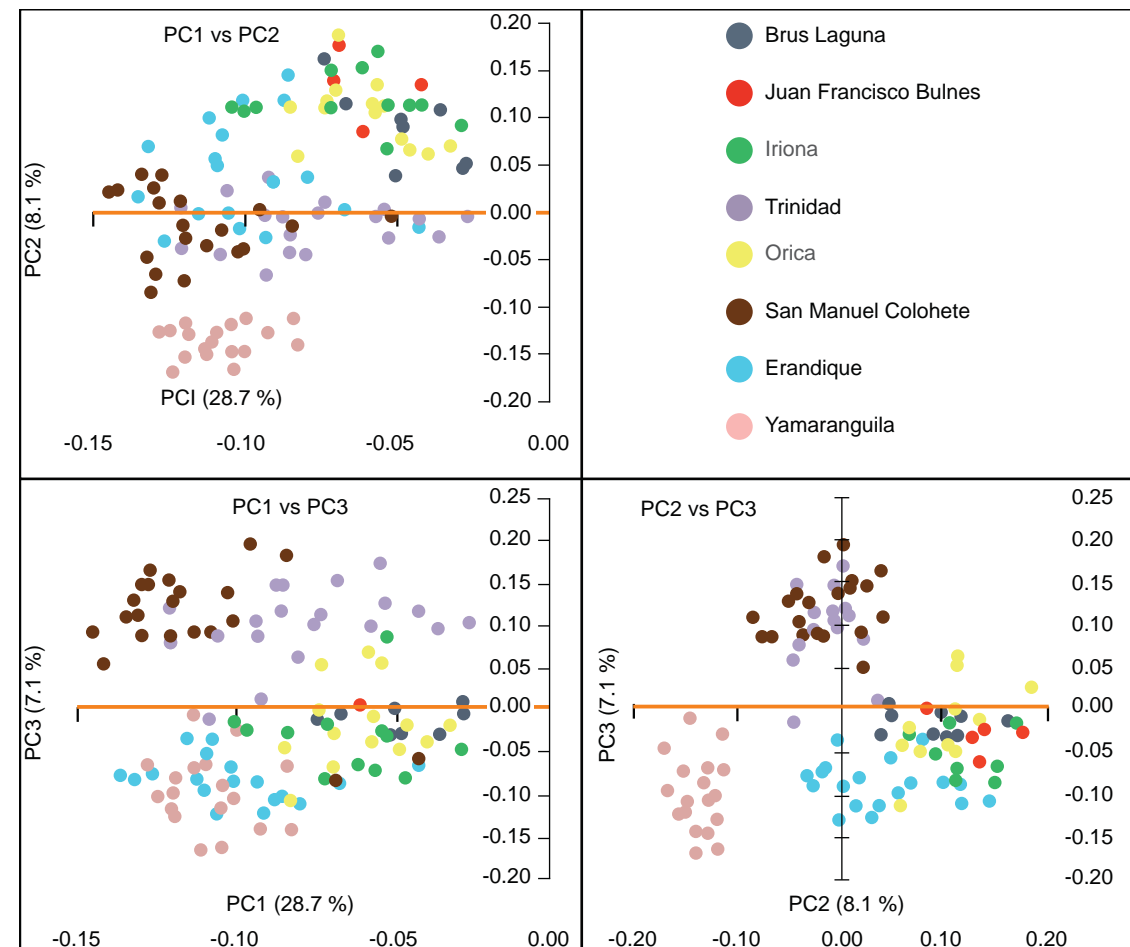


Figura 4 Análisis de Componentes Principales (PCA). Se muestran los primeros tres componentes. Cada punto es una comunidad. Los componentes (representados por cada eje) se extienden de menor a mayor variabilidad de apellidos

el punto de vista genético debido al aislamiento histórico es una población, más activamente los individuos evitan los apareamientos consanguíneos.

El panorama es diferente en Trinidad, San Manuel Colohete, Erandique y Yamaranguila. Aquí, las gráficas se caracterizan por una baja correlación entre FST y FIS, una alta dispersión de los puntos, y un corrimiento de la línea de tendencia hacia la derecha, lo que indica una alta variación en las costumbres matrimoniales debido a la composición variable europea / amerindia entre los poblados. En particular, el corrimiento a la derecha y numerosos valores positivos de FIS junto con valores altos de FST indican la existencia de lugares con fuertes costumbres endogámicas en los cuatro municipios.

Para la construcción de la figura 3 se trazó una línea oblicua desde el origen con una pendiente de -1. Las comunidades ubicadas siguiendo esa línea tendrían, en teoría, un comportamiento exogámico perfecto (que podría definirse como la magnitud de la tendencia de las poblaciones humanas a evitar los apareamientos entre familiares), de tal forma que contrarreste los

efectos del aislamiento genético, acercando los valores de endogamia total a cero. Entonces, los poblados ubicados en y por debajo de esta línea deben presentar una conducta exogámica que probablemente contrarreste en gran medida los efectos de la endogamia por aislamiento, bajando como consecuencia el número de loci genéticos en homocigosis y por ende, disminuyendo la prevalencia de enfermedades recesivas. Tal es el caso de la mayoría de las comunidades de los municipios afrodescendientes (Juan Francisco Bulnes, Brus Laguna e Iriona) y de Orica. Por otro lado, las comunidades que se encuentran entre esta línea oblicua y el eje X probablemente tienen un riesgo genético elevado a pesar de presentar valores negativos de FIS puesto que su magnitud no es suficiente para contrarrestar los efectos de la endogamia por aislamiento. Finalmente, las comunidades que se encuentran por arriba del eje X exhiben un franco comportamiento endogámico. La mayoría de las comunidades de este estudio se ubican en las últimas dos zonas, evidenciándose un riesgo genético aumentado.

Si las costumbres de matrimonios consanguíneos se deben a la fracción europea, a la indígena o a ambas es algo difícil de dilucidar, ya que las costumbres, la segregación, y los porcentajes de la composición étnica podrían covariar de una manera compleja, no lineal en estos territorios (sin embargo sí hay evidencia de fuertes costumbres endogámicas en la población de ascendencia europea sefardita de Trinidad).¹⁵ La evaluación de las costumbres matrimoniales diferenciales en los tres municipios estudiados requiere un análisis demográfico detallado subsecuente.

La figura 4 representa gráficamente los lugares poblados utilizando PCA. Se graficaron las tres primeras dimensiones, las cuales explican el 44 % de la varianza. Claramente PC1, que representa casi el 28 % de la varianza, separa los tres municipios de filiación Lenca del resto (como se mencionó, tres afrodescendientes y uno de afiliación Indígena Jicaque) indicando escasa migración entre ambos grupos. Las comunidades dentro de cada municipio tienden a agruparse juntas; sin embargo, la dispersión varía entre los municipios. Por ejemplo, las comunidades de Erandique están más dispersas que las de San Manuel Colohete y Yamaranguila, lo que demuestra un mayor nivel de aislamiento de los pueblos en Erandique.

Tomadas como un todo las comunidades de San Manuel Colohete no muestran una clara separación con las de Erandique, mientras Yamaranguila se separa de ambas (PC2). Puesto que cada componente se distribuye a lo largo del eje según la variabilidad de apellidos, la gráfica es congruente con la difusión de apellidos desde la costa hondureña (comunidades afrodescendientes) hacia tierra adentro (comunidades indígenas), más evidente en PC1 y PC2, reflejando los hallazgos a nivel nacional.¹⁰ Es llamativo el hecho de que San Manuel Colohete se superponga con Trinidad, una comunidad con fuerte influencia sefardita, observándose a lo largo de PC1 una difusión de apellidos desde Trinidad a San Manuel Colohete. La sospecha de una estrecha relación entre ambas comunidades se incrementa con el hallazgo reciente de un componente cultural sefardita importante en San Manuel Colohete.²²

La figura 5 muestra los diagramas de distribuciones de frecuencias de apellidos para los tres municipios estudiados y para Iriona (añadido para comparación). Cada diagrama muestra el poblamiento histórico de un municipio en su conjunto. En los tres, los apellidos frecuentes son llevados por una muy alta proporción de la población y los raros por muy pocos habitantes. Esto da lugar a curvas típicas de poblaciones aisladas con un poblamiento inicial seguido de una alta deriva génica y

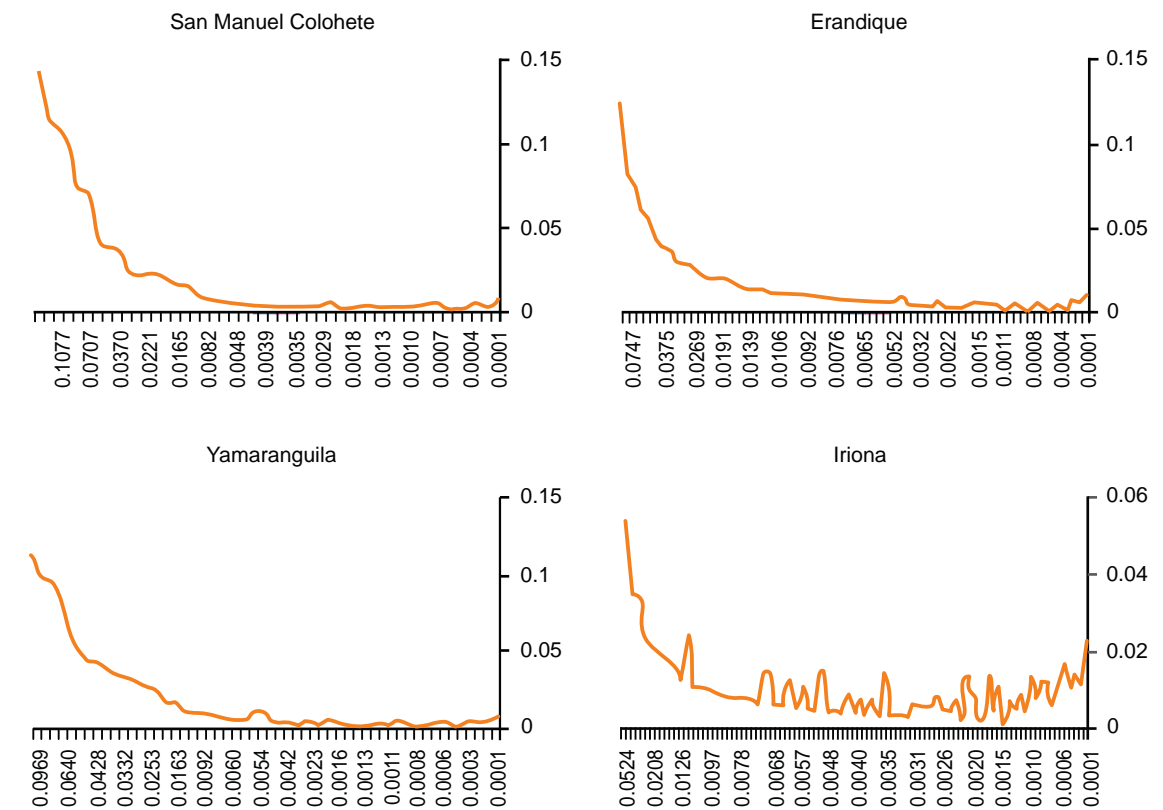


Figura 5 Diagramas de distribución de frecuencias de apellidos. El eje X representa las proporciones de los apellidos, y el eje Y la proporción de la población

escasa inmigración histórica (y reciente). En contraste, el municipio de Iruya (habitado en gran parte por la etnia afrodescendiente garífuna) muestra una fuerte deriva inicial, pero también una inmigración reciente relativamente alta, con muchas oleadas de inmigración histórica menores representadas por picos.

Discusión

Los estudios de isonimia son de gran ayuda en la evaluación de la estructura de las poblaciones humanas, y en la actualidad han adquirido un nuevo impulso con la disponibilidad de grandes cantidades de datos contenidos en los registros electorales o registros civiles de los diferentes países. El estudio de la isonimia ha mostrado ser especialmente eficaz en la determinación de la predominancia de las inmigraciones sobre la deriva génica o viceversa, y por lo tanto para la evaluación del aislamiento genético y el riesgo de trastornos recesivos,²³ con la ventaja en América Latina de poder además calcularse el riesgo adicional derivado de las costumbres de apareamiento. En este estudio la fragmentación del territorio al nivel más bajo posible mediante la estimación del FIS nos revela un territorio en parte segregado, poblado por algunos grupos altamente endogámicos.

Las costumbres de apareamiento preferencial entre familiares y el aislamiento genético no son infrecuentes, y se estima que alrededor del 10 % de la población mundial es el resultado de matrimonios consanguíneos.²⁴ Dentro de sociedades antiguas, con una historia de alta proporción de matrimonios endogámicos, una cantidad suficiente de tiempo habrá pasado para que el mecanismo de selección natural purgue muchos de los alelos deletéreos que provocan trastornos genéticos recesivos.²⁵ Sin embargo, en las poblaciones que han experimentado una reciente reducción en número o que han emigrado recientemente para establecer nuevos asentamientos (como las estudiadas aquí), el efecto fundador y deriva génica puede elevar al azar las frecuencias de algunos alelos deletéreos.²⁶ En estas condiciones el riesgo de enfermedades genéticas recesivas se puede ver aumentado, especialmente en los hijos de matrimonios consanguíneos.

En Honduras, durante la época de la conquista y la dominación española, los inmigrantes europeos se asentaron en los valles fértiles mientras llevaban a cabo un proceso de mestizaje. Diversos grupos indígenas temerosos de la guerra y deseosos de preservar sus costumbres, entre los que se encuentran los Lenca, fueron desplazados a tierras altas donde aún mantienen muchas de sus costumbres.²⁷ Entre los grupos indígenas de Honduras el Lenca es el más grande, con alrededor de 217 000 personas que viven en las zonas montañosas del suroeste de Honduras. En su mayoría,

siguen viviendo aislados en pequeños pueblos en condiciones de pobreza rural extrema.²⁸

La Lenca, así como muchas otras poblaciones étnicas en las Américas, se encuentra en alto riesgo social debido a varios factores que afectan su salud, incluida la segregación social, el aislamiento geográfico, la pobreza, la escasez y la mala calidad de los servicios de salud.²⁹ En las zonas rurales de Honduras, un niño afectado con un trastorno genético no solo puede representar una gran carga económica para la familia, sino también sus posibilidades de supervivencia son mínimas. Por lo tanto, cualquier esfuerzo en la prevención de este tipo de enfermedades puede tener un impacto positivo en la población. En este trabajo se demuestra sin lugar a dudas que las comunidades estudiadas se encuentran en aislamiento, pero aun más importante, que muchas de ellas mantienen fuertes costumbres endogámicas. Este conocimiento puede permitir a los proveedores de salud pública y otras instituciones, como las ONG, intervenir proporcionando el asesoramiento genético adecuado a los pobladores. Sin embargo, los estudios isonímicos complementan pero no sustituyen los estudios epidemiológicos genéticos, y se necesitan trabajos adicionales para determinar la prevalencia de diferentes afecciones genéticas en las poblaciones Lenca de Honduras.

Aparte de la existencia de comunidades altamente endogámicas en los territorios estudiados, se revela una tendencia general de la mayoría de las poblaciones a evitar los apareamientos consanguíneos. En este trabajo se muestra que la magnitud de este "impulso" de buscar hacer el nido fuera del círculo familiar es mayor cuanto mayor es el aislamiento, siguiendo una tendencia lineal. Es interesante que dicho comportamiento se encuentre tan finamente regulado, de tal manera que contrarreste los efectos del componente aleatorio de la endogamia. Un resultado similar se puede encontrar en el trabajo de Baldi et al. en siete comunidades de la etnia Rama de Nicaragua, donde se observó aislamiento acompañado de evitación de la endogamia, con valores de FST altamente correlacionados de manera negativa a FIS.³⁰ Los factores genéticos y psicosociales que guían esta tendencia natural, que puede verse modificada por estructuración debido a comportamientos asociados a la cultura que conducen a sistemas de apareamiento preferencial, merecen ser explorados con mayor profundidad. Finalmente, los resultados de la alta correlación negativa de FST y FIS nos indican que es probable que los estudios que incluyen el FST como único estadístico para explorar territorios en busca de poblados con riesgo genético, después de todo no sean suficientes, puesto que muchos aislamientos genéticos (si no la mayoría) evitarían instintivamente las enfermedades recesivas mediante ese comportamiento.

Agradecimientos

El autor agradece al Abogado Carlos Humberto Arita Mejía, del Tribunal Supremo Electoral de Honduras, por conceder los datos.

Referencias

- Charlesworth D, Willis JH. The genetics of inbreeding depression. *Nat Rev Genet* 2009; 10(11):783-796
- Bittles A, Neel JV. The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. *Nat Genet* 1994;8(2):117-121.
- Sherwin JC, Hewitt AW, Ruddle JB, Mackey DA. Genetic isolates in ophthalmic diseases. *Ophthalmic Genet* 2008;29(4):149-161.
- Hamamy H. Consanguineous marriages. *J Community Genet* 2012;3(3):185-192.
- Nei M. Analysis of gene diversity in subdivided populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973;70(12):3321-3323.
- Rousset F. Inbreeding and relatedness coefficients: what do they measure? *Heredity* 2002;88(5):371-380.
- King TE, Jobling MA. Founders, drift, and infidelity: the relationship between Y chromosome diversity and patrilineal surnames. *Mol Biol Evol* 2009;26(5):1093-1102.
- Crow JF, Mange AP. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname. *Biodemogr Soc Biol* 1965;12(4):199-203.
- Colantonio S, Lasker GW, Kaplan BA, Fuster V. Use of surname models in human population biology: A review of recent developments. *Hum Biol* 2003;75 (6):785-807.
- Herrera-Paz EF, Scapoli C, Mamolini E, Sandri M, Carrieri A, Rodríguez-Larralde, et al. Surnames in Honduras: A Study of the Population of Honduras through Isonymy. *Ann Hum Genet* 2014;78(3):165-177.
- Matamoros M, Pinto Y, Inda FJ, García O. Population genetic data for 15 STR loci (Identifiler™ kit) in Honduras. *Legal Medicine* 2008;10(5):281-283.
- Herrera-Paz EF, García LF, Aragon-Nieto I, Paredes M. Allele frequencies distributions for 13 autosomal STR loci in 3 Black Carib (Garífuna) populations of the Honduran Caribbean coasts. *Forensic Sci Int: Genet* 2008;3(1):e5-e10
- Herrera-Paz EF, Matamoros M, Carracedo Á. The Garífuna (Black Carib) people of the Atlantic coasts of Honduras: Population dynamics, structure, and phylogenetic relations inferred from genetic data, migration matrices, and isonymy. *Am J Hum Biol* 2010; 22(1):36-44.
- Herrera-Paz EF, Mejía DA. Surnames in Gracias a Dios: Population structure and residence patterns in the Honduran Miskito Territory assessed through Isonymy; 2010. Disponible en <http://lahondurasvaliente.blogspot.com/2010/09/surnames-isonymy-genetics-honduran>. Revisado el 3 de mayo de 2014.
- Herrera-Paz EF. Estimación del aislamiento genético e ilegitimidad en 60 comunidades hondureñas

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 que tuviera relación con este artículo.

- mediante el análisis de apellidos. *Rev Med Hondur* 2013;81(1):18-28.
- Herrera-Paz EF. Apellidos e isonimia en las comunidades garífunas de la costa atlántica de Honduras. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51(2):150-157.
- Herranz AH. El lenca de Honduras: una lengua moribunda. *Mesoamérica* 1987;8(14):429-466.
- Barrai I. Subdivision and inbreeding. *Am J Hum Genet* 1971;23(1):95-96.
- Dipierrri J, Rodríguez-Larralde A, Alfaro E, Scapoli C, Mamolini E, Salvatorelli G, et al. A study of the population of Paraguay through isonymy. *Ann Hum Genet* 2011;75(6):678-687.
- Manrubia SC, Zanette DH. At the boundary between biological and cultural evolution: The origin of surname distributions. *J Theor Biol* 2002;216(4):461-477.
- Herrera-Paz EF. Signatures of peopling processes revealed through diagrams of surnames frequencies distributions; 2014. Disponible en <http://lahondurasvaliente.blogspot.com/2014/05/research-signatures-of-peopling.html>. Revisado el 20 de junio de 2014.
- Ventura Lara LR. El templo de Colohete y su significado simbólico. *Revista de Estudios Históricos de la Masonería* 2014;6(1):78-107
- Dipierrri J, Rodríguez-Larralde A, Barrai I, Camelo JL, Redomero EG, Rodríguez CA, et al. Random inbreeding, isonymy, and population isolates in Argentina. *J Comm Genet* 2014;5(3):241-248
- Bittles AH. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001;60(2):89-98
- Overall AD, Ahmad M, Nichols RA. The effect of reproductive compensation on recessive disorders within consanguineous human populations. *Heredity* 2002;88(6): 474-479.
- Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):812-822
- Newson LA. The cost of conquest: Indian decline in Honduras under Spanish rule (Vol. 20). Boulder, Colorado: Westview Press; 1986.
- Von Gleich U, Gálvez E. Pobreza étnica en Honduras. Washington, D.C.: Banco Interamericano de Desarrollo; 1999. Disponible en <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd47/etnica.pdf>. Revisado el 3 de mayo de 2014
- Torres C. La equidad en materia de salud vista con enfoque étnico. *Rev Panam Salud Publ* 2001;10(3): 188-201
- Baldi NF, Melton PE, Crawford MH. Effect of recent historical events on migration and isonymic stratification among the Rama Amerindians from Nicaragua. *Hum Biol* 2014;86(1):37-50.

La obesidad en la edad pediátrica y su relación con enfermedad renal crónica

Jessie Nallely Zurita-Cruz,^a Miguel Ángel Villasis-Keever^b

Obesity in children and its relationship with chronic kidney disease

In the last decades, obesity and chronic kidney disease (CKD) have increased worldwide, in parallel. This article focuses on the current issues of obesity on renal damage, with special emphasis on what happens at pediatric ages.

While obesity has been linked closely with type 2 diabetes mellitus and hypertension, reduced insulin sensitivity is a direct mechanism for renal damage. The pathophysiologic mechanisms on renal damage include glomerular hyperfiltration and hypertrophy, hypercellularity and broadening of the mesangial regions, while the lack of sensitivity to insulin increases the effects of angiotensin II, exacerbates proteinuria and induces the production of inflammatory cytokines.

Many epidemiological studies have documented the relationship of increased BMI with the development of ERC, but most of these studies have been conducted in adults. In children, the information is scarce, but is consistent with findings in adults. In contrast, there are studies which show that interventions aimed to improve weight loss and limit renal damage and proteinuria is reduced, the blood pressure and glomerular filtration rate.

All the above make us think on the need to improve efforts to reduce the prevalence of obesity from the early stages of life, which could reduce the number of patients with CKD in the future.

Keywords Palabras clave

Obesity	Obesidad
Renal insufficiency, chronic	Insuficiencia renal crónica
Adolescent health	Salud del adolescente
Pediatrics	Pediatría

Recibido: 29/04/2015

Aceptado: 26/01/2016

A nivel mundial, en las últimas décadas ha sido reportado un aumento significativo en la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en fase terminal, de manera paralela al creciente incremento en la frecuencia de sobrepeso y obesidad en la población. Desde hace tiempo, se conoce claramente que la obesidad, junto con el resto de los componentes del síndrome metabólico, contribuye directamente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; sin embargo, su relación con la ERC es un tema que ha cobrado interés más recientemente. El aumento del sobrepeso u obesidad en niños y adolescentes es una situación que en la actualidad representa un problema de Salud Pública, por las implicaciones que tendrán a mediano y largo plazo relacionadas con las consecuencias, como la diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial.¹ En este artículo se presenta una revisión sobre la relación que tienen los problemas de la obesidad con el desarrollo de ERC, desde la perspectiva básica, epidemiológica y clínica, poniendo especial atención en lo que ocurre en edades pediátricas.

La enfermedad renal en Pediatría y su relación con la obesidad

Similar a la obesidad, la prevalencia de ERC ha ido en aumento tanto en adultos como en niños y adolescentes. Las principales causas de ERC en la población pediátrica en orden de frecuencia son: glomerulopatías (incluyendo glomerulonefritis primarias y glomerulosclerosis), nefropatía por reflujo y uropatía obstructiva, nefropatía hereditaria (como cistinosis, enfermedad de Alport, oxalosis y nefronoptosis), displasia e hipoplasia renal, vascular (incluyendo síndrome hemolítico-urémico), entre otras.²

La evaluación y tratamiento de los pacientes con ERC requiere del conocimiento sobre la etiología, comorbilidades, severidad de la enfermedad, complicaciones de la misma, riesgos de la pérdida progresiva de la función renal y la presencia de enfermedad cardiovascular. En cualquiera de las etapas, el tratamiento está encaminado a limitar, tanto la pérdida de la función renal como las complicaciones; en estas

^aServicio de Escolares y Adolescentes

^bUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasis-Keever

Teléfono: 5627 6900, extensión 22501

Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

En las últimas décadas, la obesidad y la enfermedad renal crónica (ERC) se han incrementado a nivel mundial de manera paralela. En este artículo se abordan los aspectos actuales de la obesidad sobre el daño renal, con especial énfasis en lo que ocurre en edades pediátricas.

Si bien la obesidad se ha relacionado de forma estrecha con la diabetes mellitus tipo 2 y con la hipertensión arterial sistémica, la reducción de la sensibilidad de insulina es un mecanismo directo para el daño renal. Los mecanismos fisiopatogénicos de la obesidad sobre el daño renal incluyen hiperfiltración e hipertrofia glomerular, hiperplasia y ensanchamiento de las regiones mesangiales, mientras que la falta de sensibilidad a la insulina aumenta los efectos de angiotensina II, agrava la proteinuria e induce la producción de cito-

cinas inflamatorias.

Múltiples estudios epidemiológicos documentan la relación del incremento del índice de masa corporal con el desarrollo de ERC; sin embargo, la mayoría son de población adulta. En niños, la información es limitada pero congruente con los hallazgos en adultos. En contraste, existen estudios donde se observa que las intervenciones enfocadas a la disminución de peso mejoran y limitan el daño renal, ya que se reducen la proteinuria, las cifras de presión arterial y la tasa de filtración glomerular.

Todo lo anterior hace reflexionar sobre la necesidad de mejorar los esfuerzos para disminuir la prevalencia de la obesidad desde etapas tempranas de la vida, lo cual llevará a que en el futuro existan menor número de pacientes con ERC.

Resumen

últimas se incluye la hipertensión, anemia, acidosis o falla para crecer. Como parte de estas actividades también es importante la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, ya que en niños y adultos con ERC representa la principal causa de mortalidad. Un ejemplo es el estudio en pacientes pediátricos que murieron con ERC en terapia de reemplazo en Europa, durante el periodo de 1987 y 1990, se observó que en el 51 % de los pacientes dializados y en el 37 % de los trasplantados renales, la causa de su defunción fue por enfermedad cardiovascular.³

Diferentes investigaciones a nivel poblacional han puesto de manifiesto que la obesidad incrementa el riesgo de ERC y que esta última también constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares; sin embargo, la mayor parte de estos estudios han sido realizados en población adulta. En niños y adolescentes la información es controversial pero, en general, los hallazgos confirman que la obesidad en la etapa pediátrica también puede favorecer el desarrollo de problemas renales, los cuales incluso pueden aparecer antes de la hipertensión o diabetes. A largo plazo, el impacto que tiene la obesidad en cuanto a la ERC y los trastornos cardiovasculares en la edad adulta, en muchos casos tiene su origen en la infancia.^{4,5}

La obesidad como factor de riesgo para la ERC

La información sobre la relación de la obesidad como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERC es diversa, donde puede determinarse que el daño renal puede ocurrir de manera directa o indirecta. De esta forma, la ERC se ha relacionado estrechamente con las consecuencias de la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o hipertensión arterial sistémica (HAS); mientras que por otro lado

diferentes hallazgos hacen inferir que la ERC puede ser solamente secundaria al sobrepeso u obesidad, lo cual se ha asociado a reducción de la sensibilidad de insulina (SI), lo cual se ha considerado como un mecanismo suficiente para el daño renal.⁶

El estudio Framingham inició en 1971 e incluyó a 5124 sujetos, los cuales fueron examinados aproximadamente cada 4 años; para el 2008 demostró que los pacientes con obesidad asociada a HAS, dislipidemia y diabetes mellitus tenían mayor riesgo (OR 1.68, IC 95 %: 1.10-2.57) de desarrollar ERC estadio 3, en comparación de la población que no tenía estos factores de riesgo.⁷ En otro estudio, Gelber *et al.*⁸ informaron una asociación directamente proporcional entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de ERC estadio 3 en 11 104 sujetos después de 14 años de seguimiento; los autores observaron que con un IMC > 26.6 Kg/m² hay un aumento del 26 % en la probabilidad de desarrollar ERC (OR 1.26; *p* = 0.007). Al igual que este estudio, otros autores han publicado hallazgos similares, donde se ha observado una relación clara entre el IMC con el aumento en el riesgo del daño renal, por esta razón y con el fin de sintetizar la información disponible hasta ese momento, Wang *et al.*, en el 2008, realizaron una revisión sistemática de 25 estudios de cohorte, 19 de casos y controles y 3 transversales, llevando a cabo un metaanálisis donde confirmaron dicha asociación, pero también determinaron que existe mayor riesgo de ERC entre mayor sea el grado de sobrepeso u obesidad; así, al comparar a adultos con peso normal con quienes tenían un IMC ≥ 25 Kg/m² pero < 30 Kg/m², el riesgo de ERC fue de RR 1.40 (IC 95 %: 1.30-1.50), pero se incrementó con IMC ≥ 30 Kg/m² (RR 1.83, IC 95 %: 1.57-2.13).⁹

Es conveniente mencionar que además del IMC, el índice cintura-cadera (ICC) ha sido analizado como factor de riesgo para ERC, el cual pareciera un marcador más temprano de daño renal. Elsayed *et al.* después de estudiar a 21 258 hombres y mujeres con

valores normales de creatinina sérica durante alrededor de 9 años, encontraron que un incremento en una desviación estándar del ICC predijo un aumento de 22 % del riesgo de ERC, lo cual no fue observado con el IMC.¹⁰ Esta misma observación se observó en un estudio similar, en el cual se demostró que a mayor ICC se incrementó la proteinuria, lo cual incluso ocurrió en individuos con IMC < 25 Kg/m².¹¹

En pacientes con obesidad se ha determinado que existe hipertrofia glomerular, lo cual probablemente sea por un estado de hiperfiltración que se presenta de forma crónica, que aumenta cuando la obesidad se acompaña de otras comorbilidades. En un estudio japonés realizado en 2001 con 41 sujetos con obesidad, se encontró en biopsias renales que todos presentaban hipertrofia glomerular, la cual era más frecuente en sujetos con hipercolesterolemia e HAS. En el seguimiento a 12 meses, solamente en el grupo de obesidad asociado con HAS hubo pacientes que evolucionaron a falla renal.¹²

Originalmente la presencia de microalbuminuria se ha considerado más que un marcador de nefropatía diabética temprana, como un predictor a largo plazo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en sujetos adultos, considerando que la pérdida de albúmina a nivel glomerular es un reflejo de daño vascular general y una condición preclínica de aterosclerosis, así como un signo de disfunción endotelial;¹³ en adolescentes obesos con microalbuminuria se considera que también puede utilizarse como una condición predictora. Burgert *et al.*¹⁴ al estudiar a 277 adolescentes obesos (IMC > percentila 97), prediabéticos y con adecuada función tiroidea, identificaron la presencia de microalbuminuria en el 10.1 %; mientras que Verhulst *et al.* en 94 pacientes obesos observaron que la microalbuminuria estaba presente en el 4.6 %, la cual tuvo una correlación negativa los niveles de insulina, glucosa y péptido C ($r = -0.30$, $r = -0.23$, $r = -0.23$, respectivamente) que fue estadísticamente significativa,¹⁵ Ambas estudios apoyan que la hipótesis que la obesidad condiciona daño temprano a nivel renal.

Como se comentó, específicamente en niños la evidencia disponible sobre la obesidad como factor de riesgo para ERC es menor que en adultos; estos estudios no solo provienen de población con problemas de sobrepeso u obesidad, sino que incluye poblaciones con diferentes grados de daño renal. En uno de esos estudios se siguieron 3 607 niños con ERC en etapa terminal por siete años, y se determinó que el riesgo de muerte tuvo una correlación positiva con el IMC, de tal forma que un IMC > 1 DE se asoció con aumento del 6 % en la mortalidad (RR = 1.06, IC 95 %: 0.95-1.18), cuando fue > 2 DE el riesgo se incrementó en 26 % (RR = 1.26, IC 95 %: 1.01-1.57) y a 3 DE el riesgo fue de 67 % (RR = 1.67, IC 95 %: 1.14-2.45).¹⁶

Por su parte, Filler *et al.* en el 2005 analizaron la experiencia de 17 años con 6154 pacientes pediátricos atendidos en un centro de nefrología en Canadá, y observaron que hubo un incremento de la incidencia de pacientes con ERC con obesidad. En el periodo 1984-1992 la mediana de la puntuación Z del IMC (z-IMC) pasó de 0.20 a 0.32 para el periodo 1993-2002 ($p = 0.001$).¹⁷

En el caso del estudio de Hanevold *et al.*, realizado en Estados Unidos de Norteamérica con 6658 niños, se reporta que en comparación con los pacientes sin obesidad, los pacientes con obesidad y ERC eran significativamente de menor edad y habían estado durante mayor tiempo en diálisis. Además, en los pacientes con edades entre 6 a 12 años y que fueron sometidos a trasplante renal, quienes tenían obesidad tuvieron más riesgo de morir, tanto en los receptores de injerto de donante vivo (RR = 3.65, IC 95 %: 1.46-9.11), como en los receptores de injerto cadavérico (RR = 2.94, IC 95 %: 1.53-5.63).¹⁸ Además de la mortalidad, en pacientes pediátricos con trasplante renal parece que la obesidad puede condicionar mayor probabilidad de rechazo del injerto. En un estudio publicado en el 2002, al dividir 76 pacientes pediátricos de acuerdo con la presencia de obesidad (IMC \geq de la percentila 95), se determinó que la tasa de filtración glomerular (TFG) fue significativamente menor un año después del trasplante en quienes tenían obesidad desde el momento del trasplante (46.1 ± 15.0 mL/min/1.73 m²), en comparación que quienes desarrollaron obesidad posterior al trasplante (57.7 ± 24.5 mL/min/1.73 m²) o con aquellos que no tuvieron obesidad durante el periodo de vigilancia (60.4 ± 21.5 mL/min/1.73 m²).¹⁹ Recientemente Kelishadi *et al.*, estudiaron a 113 adolescentes obesos y compararon algunos marcadores de función renal entre los sujetos con síndrome metabólico y sin él, identificando menor TFG en los pacientes con síndrome metabólico (105 ± 20.1 mL/min/1.73m² frente a 127 ± 24.9 mL/min/1.73m², $p = 0.0001$) y mayor concentración sérica de cistatina-C (0.87 ± 0.14 mg/L frente a 0.81 ± 0.1 mg/L, $p = 0.01$) y creatinina (0.89 ± 0.1 mg/dl frente a 0.78 ± 0.1 mg/dl, $p = 0.001$); la relación microalbuminuria/creatinina no tuvo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.²⁰

Por otro lado, de manera interesante, aun cuando se sabe que la obesidad produce a nivel renal hiperfiltración glomerular, albuminuria o proteinuria y glomerulomegalia, desde hace algunos años se ha reconocido un trastorno renal directamente ocasionado por la obesidad, el cual se ha denominado como glomerulopatía relacionada con obesidad, que fue descrita por primera vez en 1974 y se ha definido como una condición que tiene los siguientes elementos: individuos con IM > 28 Kg/m², proteinuria de ≥ 0.4 g/24 h, pero sin llegar a rangos nefróticos, glomerulomegalia (volumen glomerular

> 3.27×106), con o sin glomerulosclerosis focal y segmentaria.²¹ En la literatura, esta condición se reporta cada vez más frecuentemente.⁵

Además de lo ya descrito, es importante mencionar que la obesidad igualmente se ha relacionado con un efecto negativo sobre la función renal en pacientes con alguna condición renal previa, como el síndrome nefrótico, esclerosis glomerular focal y segmentaria, o con nefrectomía unilateral; condiciones que son frecuentes encontrarlas en pacientes pediátricos. Asimismo, como efecto indirecto en los pacientes con HAS y diabetes mellitus, el sobrepeso u obesidad condiciona mayor riesgo de microalbuminuria; mientras que del mismo modo en la glomerulonefritis por IgA, el mayor IMC se ha relacionado con su progresión, tanto en pacientes adultos como en niños.^{22,23}

Fisiopatología del daño renal por la obesidad

Se han descrito diversos cambios fisiopatológicos a nivel glomerular que ocurren en la obesidad, tanto en humanos como en modelos animales.^{24,25} Estos cambios incluyen hipertrofia glomerular, hiperplasia leve, y ensanchamiento variable de las regiones mesangiales, lo cual es un importante mecanismo patogénico para la presencia de esclerosis glomerular focal y segmentaria. La hiperperusión e hiperfiltración glomerular es debida a la mala adaptación resultado de la vasodilatación de la arteriola aferente. La hiperinsulemia sérica es un reflejo de la reducción a la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, incluyendo tejido renal, siendo este el pivote de la fisiopatología del daño. La insulina a nivel del túbulo renal en condiciones normales tiene un efecto antidiurético, incrementando la reabsorción de sodio, sin afectar la TGF, el flujo plasmático renal, la carga filtrada de glucosa y los niveles plasmáticos de aldosterona. En estudios experimentales, se ha observado que la insulina parece que aumenta ligeramente el filtrado glomerular, posiblemente debido a un efecto vasodilatador directo.²⁶ Más recientemente se ha demostrado una relación entre TFG y una sensibilidad reducida a la insulina; en pacientes muy obesos la alta TGF puede ser el resultado de un aumento en la diferencia de presión transcáptica. La hiperinsulinemia también parece estar relacionada con un aumento directo y selectivo en la tasa de excreción de albúmina urinaria en los pacientes con DM2. Asimismo, la insulina interfiere con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementando su actividad, independientemente de la concentración de sodio y el volumen.²⁷ Por otro lado, la insulina también aumenta los efectos de la angiotensina II sobre las células mesangiales, lo que contribuye a la hipertensión, aumento de la presión intraglomerular, empeoramiento la proteinuria, e induciendo producción de citocinas inflamatorias intrarrenales y factores de crecimiento, así como la apoptosis.²⁸ Asimismo, se ha determinado que la insulina *per se* puede promover la proliferación de células mesangiales y la producción extracelular de proteínas de la matriz, alterando el intersticio y la membrana basal de colágenos por las células mesangiales. También estimula la expresión de otros factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-Beta 1), que están implicados en numerosos procesos mitogénicos y fibróticos de la nefropatía diabética,²⁹ así como al aumento la actividad del factor de crecimiento de tejido conectivo, que tiene acciones profibrogenética sobre las células tubulares renales y fibroblastos intersticiales.³⁰

Por otro lado, el tejido adiposo visceral como fuente conocida de citocinas proinflamatorias, incluyendo componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-Alpha), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 (MCP-1), leptina y resistina, están implicados en la reducción de la sensibilidad a la insulina, y en la fisiopatología renal, ya que contribuyen al aumento mesangial del glomérulo, remodelación de los podocitos, pérdida de la integridad del diafragma del poro y al engrosamiento de la membrana basal.³¹

Específicamente a nivel renal, la IL-6 promueve la expresión de proteínas de adhesión y genera estrés oxidativo en las células epiteliales, mesangiales y endoteliales,³² mientras que la PCR estimula la producción de endotelina 1 e IL-6 de las células endoteliales, así como la liberación de MCP-1 que facilita la migración leucocitaria y la apoptosis de las células endoteliales, secundario a inhibición de la producción de óxido nítrico que induce daño glomerular.^{33,34} La MCP-1 fue medida en sujetos varones adultos obesos y no obesos, en donde los obesos presentaron niveles más altos y se correlacionó positivamente con los niveles de cistatina-C, lo que podría sugerir daño renal inicial.³⁵ Mientras que la leptina causa incremento en la liberación de renina,³⁶ estimulación de la proliferación celular y producción del colágeno tipo IV en las células endoteliales del glomérulo, promoviendo la fibrosis renal.³⁷

El grado de sensibilidad a la insulina se asocia estrechamente con marcadores de estrés oxidativo e inversamente con los niveles de sustancias antioxidantes,³⁸ en la que contribuye a la progresión del daño renal. El aumento de marcadores de estrés oxidativo se han reportado tanto en pacientes con nefropatía diabética temprana como en pacientes con estadio ERC estadios 3 y 4.³⁹

Por último, el tejido adiposo visceral genera altas concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, lo que aunado a la disminución de adiponectina, resistencia a la leptina, secreción de citocinas y acumulación de macrófagos, provoca una reducción en el consumo mitocondrial de estos ácidos grasos, promoviendo su acumulación.⁴⁰ Existe evidencia que los lípidos pueden causar daño mesangial, condicionando progresión del daño renal. La proteinuria que se observa por el daño túbulo-intersticial y glomerular es resultado de la lipotoxicidad por los ácidos grasos libres.⁴¹

Medidas para evitar daño renal por el sobrepeso/obesidad

Las medidas preventivas y terapéuticas para mejorar la condición nutricional en los pacientes pediátricos con obesidad se deben de aplicar para evitar el inicio o la progresión del daño renal, tal y como se ha descrito a partir de la revisión sistemática elaborada por la Colaboración Cochrane, donde se seleccionaron 64 ensayos controlados aleatorios (5230 participantes) para el tratamiento de la obesidad en niños (media de edad: 18 años); donde se determina la utilidad de la combinación del cambio en el estilo de vida (es decir, dieta, actividad física, y/o terapia del comportamiento) con el tratamiento farmacológico (metformina, orlistat o sibutramina) con o sin el apoyo de miembros de la familia, por un mínimo de seis meses.⁴² Sin embargo, se recomienda que el tratamiento inicial (y durante aproximadamente seis meses) de la obesidad sea a partir de los cambios en el estilo de vida y únicamente agregar el tratamiento farmacológico en casos de fracaso a un programa formal de modificación de estilo de vida intensivo, o cuando las comorbilidades graves persistan a pesar del cambio del vida, particularmente en los niños con antecedentes familiares de DM2 o enfermedad cardiovascular prematura.⁴³ La cirugía bariátrica solamente se sugiere para los adolescentes con Tanner 4 y 5 e IMC > 50 kg/m², o bien, con IMC > 40 kg/m² en pacientes con comorbilidades graves, considerando que la combinación del estilo de vida y la terapia farmacológica han fracasado.⁴⁴ Se ha observado que este tipo de pacientes con disminución del IMC posterior al procedimiento quirúrgico, presentan reducción de la albuminuria e incremento de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal, independientemente de la presión arterial sistémica.⁴⁵

Sobre los efectos que pueden tener las intervenciones para disminuir o limitar el daño renal se han hecho diversos estudios, los cuales han sido concentrados en dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente. En una de ellas, se evaluaron los beneficios de 13 intervenciones dirigidas para disminuir el peso en

pacientes con ERC sin diálisis pero con hiperfiltración glomerular. En el metaanálisis de cinco estudios sobre el efecto la dieta, el ejercicio, con o sin fármacos, durante un periodo de aproximadamente siete meses, se determinó que además de la reducción significativa del IMC (diferencia de promedios ponderada [DMP] -3.67 kg/m²; IC 95 %: -6.56 a -0.78), hubo disminución estadísticamente significativa en la proteinuria (DMP -1.31 g/24 h; IC 95 %: -2.11 a -0.51) y de la presión arterial sistólica (PAS) (DMP -8.98 mmHg; IC 95 %: -14.23 a -3.74), pero sin observar mayor disminución en la TFG (DMP -4.25; IC 95 %: -3.33 a +11.81). Esta misma tendencia en los resultados se obtuvieron para el IMC, PAS y albuminuria en los pacientes con IMC > 40 Kg/m² con hiperfiltración glomerular (TFG > 125 mL/min) pero que fueron sometidos a cirugía bariátrica; sin embargo, fue muy clara la reducción en la TFG (DMP -25.56 ml/min; IC 95 %: -36.23 a -14.89).⁴⁶

En la más reciente revisión sistemática y metaanálisis se incluyeron los mismos estudios descritos en el párrafo previo, pero se agregaron otros dos. Los autores, en general, obtuvieron resultados similares pero agregan que cada kilogramo de pérdida de peso está asociado con disminución de 110 mg (IC 95 %: 60-160 mg, $p < 0.001$) de proteinuria y de 1.1 mg (IC 95 %: 0.5-2.4 mg, $p = 0.011$) de microalbuminuria, siendo en ambos casos en una reducción de alrededor del 4 %. Además se menciona que estos resultados son independientes del uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, señalando que con las intervenciones bariátricas también mejora la depuración de creatinina.⁴⁷

Conclusiones

En las últimas décadas se ha sido reconocido el daño renal que provoca la obesidad, de manera independiente a la presencia de DM2 o de hipertensión arterial, lo cual se ha asociado con un incremento en la incidencia de pacientes con ERC, lo cual ha sido paralelo al aumento de la obesidad. Este daño renal tiene diferentes mecanismos fisiopatogénicos, pero el principal parece estar relacionado con la disminución en la sensibilidad a la insulina. El aumento de prevalencia del sobrepeso y obesidad tanto en niños como en adolescentes hace reflexionar sobre la necesidad de incrementar los esfuerzos para mejorar las condiciones de nutrición desde etapas tempranas de la vida, lo cual tiene el potencial de prevenir el desarrollo de trastornos renales o limitar el daño ya existente. En este contexto, también debiera considerarse el escrutinio de la función renal dentro del manejo integral de los pacientes con obesidad.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Alicic R, Patakoti R, Tuttle K. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 121-7.
- Luque de Pablos A, Morales M, Izquierdo E, Aparicio C, Fernández Escribano A. Insuficiencia renal crónica en niños. *Pediatr Integral.* 2000; 5: 929-44.
- Hogg R, Furth S, Lemley K, Portman R, Schwartz G, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003; 111: 1416-21.
- Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Pediatr.* 2010; 303-11.
- Ritz E. Obesity and CKD: How to assess the risk? *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:1-6.
- Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 463-70.
- Foster M, Hwang S, Larson M, Lichtman J, Parikh N, Vasani R, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 39-48.
- Gelber R, Kurth T, Kausz A, Manson J, Buring J, Levey A, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 871-80.
- Wang Y, Chen X, Klag M, Caballero B. Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006; 13: 336-51.
- Elsayed E, Sarnak M, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Salem D, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 29-38.
- Pinto-Sietsma S, Navis G, Janssen W, de Zeeuw D, Gans R, de Jong P. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 733-41.
- Sasatomi Y, Tada M, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S. Obesity associated with hypertension or hyperlipidemia accelerates renal damage. *Pathobiology.* 2001; 69: 113-8.
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Mariani M. Nondiabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001; 6: 257-64.
- Burgert T, Dziura J, Yeckel C, Taksali S, Weiss R, Tamborlane W, et al. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 2006; 30: 273-80.
- Verhulst S, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing and proteinuria in overweight and obese children and adolescents. *Horm Res.* 2008; 70: 224-9.
- Wong C, Gipson D, Gillen D, Emerson S, Koepsell T, Sherrard D, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with endstage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 811-9.
- Filler G, Payne R, Orrbine E, Clifford T, Drukker A, McLaine P. Changing trends in the referral patterns of pediatric nephrology patients. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 603-8.
- Hanevold C, Ho P, Talley L, Mitsnefes M. Obesity and renal transplant outcome: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics.* 2005; 115: 352-6.
- Mitsnefes M, Houry P, McEnery P. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 7: 535-9.
- Kelishadi R, Gheissari A, Bazookar N, Esmaeil M, Taslimi M, et al. Kidney function in obese adolescents with or without metabolic syndrome in a nationally-representative sample of pediatric population: First report from the Middle East and North Africa: The CASPIAN-III Study: A Case-Control Study. *J Res Med Sci.* 2013;18: 178-83.
- Chen H, Li S, Chen H, Wang Q, Li L, Liu Z. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 58-65.
- Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamar-tine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 720-7.
- Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16: 706 – 12.
- Shimamura t. Focal glomerulosclerosis in obese Zucker rats and prevention of its development. *Kidney Int.* 1983; 24: 5259-62.
- Yoshikawa Y, Yamasaki K. Renal lesions of hyperlipidemic Imai rats: A spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 1991; 59: 471 – 6.
- Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens* 1999; 17: 1517-25.
- El-Atat F, Stas S, McFarlane S, Sowers J. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2816-27.
- Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2985-91.
- Morrisey K, Evans R, Wakefield L, Phillips A. Translational regulation of renal proximal tubular epithelial cell transforming growth factor-beta1 generation by insulin. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1905-15.
- Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2001; 60: 96-105.

31. Schelling J, Sedor J. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance? *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2773-4.
32. Spoto B, Zoccali C. Spleen IL-10, a key player in obesity-driven renal risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1061-4.
33. Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
34. Pasceri V, Chang JS, Willerson J, Yeh E. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
35. Fu C, Lee I, Sheu W, Lee W, Liang K, et al. The levels of circulating and urinary monocyte chemoattractant protein-1 are associated with chronic renal injury in obese men. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1647-51.
36. Berlin de Chantemele E, Mintz J, Rainey W, Stepp D. Impact of leptin-mediated sumpatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension.* 2011; 58:271-9.
37. Gunta S, Mak R. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:1949-56.
38. Facchini F, Humphreys M, DoNascimento C, Abbasi F, Reaven G. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 776-9.
39. Oberg B, McMenamin E, Lucas F, Mc-Monagle E, Morrow J, Iklizler T, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 1009-16.
40. Bagby S. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2775-91.
41. Thomas M, Harris K, Walls J, Furness P, Brunskill N. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in proteinoverload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol;* 2002;283:F640-7.
42. Luttikhuis O, Baur L, Jansen H, Shrewsbury V, O'Malley C, Stolk R, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001872.
43. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007; 30: 395-402.
44. Mechanick J, Kushner R, Sugerman H, Gonzalez-Campoy M, Collazo-Clavell M, Guven S, 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. *Endocr Pract.* 2008; 14: 1-83.
45. Amann K, Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Semin Nephrol.* 2013; 33: 23-33.
46. Navaneethan S, Yehner H, Moustarah F, Schreiber M, Schauer P, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1565-74.
47. Afshinnia F, Wilt T, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim H. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1173-83.

Receptor de estrógenos alfa en obesidad y diabetes

José Ángel Cahua-Pablo,^a
Eugenia Flores-Alfaro,
^aMiguel Cruz^b

Estrogen receptor alpha in obesity and diabetes

Estradiol (E2) is an important hormone in reproductive physiology, cardiovascular, skeletal and in the central nervous system (CNS). In human and rodents, E2 and its receptors are involved in the control of energy and glucose metabolism in health and metabolic diseases. The estrogen receptor (ER) belongs to the superfamily of nuclear receptors (NR), which are transcription factors that regulate gene expression. Three ER, ER-alpha, ER-beta and the G protein-coupled ER (GPER; also called GPR30) in tissues are involved in glucose and lipid homeostasis. Also, it may have important implications for risk factors associated with metabolic syndrome (MS), insulin resistance (IR), obesity and type 2 diabetes (T2D).

El estradiol (E2) es una hormona importante en la fisiología reproductiva, cardiovascular, esquelética y en el sistema nervioso central (SNC). Tanto en humanos como en roedores, el E2 y sus receptores participan en el control del metabolismo energético y de la glucosa, tanto en salud como en enfermedades metabólicas. El receptor de estrógenos (RE) pertenece a una superfamilia de receptores nucleares (RN), los cuales son factores de transcripción que regulan la expresión génica. Existen tres RE: el RE-alfa, RE-beta y uno acoplado a la proteína GPER (GPR30), que en tejidos están involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. También puede tener implicaciones importantes para factores de riesgo asociados al síndrome metabólico (SM), resistencia a la insulina (RI), obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DT2).

Keywords

Estrogens
Estradiol
Diabetes mellitus
Obesity

Palabras clave

Estrógenos
Estradiol
Diabetes mellitus
Obesidad

Laboratorio de Investigación en Epidemiología Clínica y Molecular, Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, México

^bUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Miguel Cruz

Teléfono: (55) 5761 2358

Correo electrónico: mcruz1@yahoo.com

Recibido: 02/06/2015

Aceptado: 23/07/2015

Un mecanismo importante para mantener la homeostasis de la glucosa es la rápida acción de la insulina para estimular la captación y metabolismo de la misma en el tejido periférico, como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo.¹ La acción de la insulina para el transporte de glucosa al interior de las células del músculo esquelético, tejido adiposo e hígado, es por activación del sustrato receptor de insulina (IRS-1), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y proteína cinasa B (Akt), que contribuyen a la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4), principal transportador de glucosa regulado por insulina. Por otro lado, la resistencia a la insulina (RI) en el músculo esquelético es uno de los principales factores de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2). La alteración en los mecanismos de señalización contribuyen al desbalance metabólico y a la morbilidad por obesidad, la cual se define como el exceso de grasa corporal en el cuerpo que puede afectar la salud de manera progresiva.²

El estradiol (E2) participa en la regulación de procesos de numerosos tejidos, siendo miembro de la familia de hormonas esteroideas, que incluye a la progesterona y a la testosterona, entre otras; estas hormonas controlan principalmente los aspectos fisiológicos en mamíferos.³ Las hormonas esteroideas son sintetizadas en los ovarios, testículos y glándulas adrenales. También participan en la regulación del desarrollo, crecimiento y homeostasis de numerosos tejidos,⁴ regulan la fisiología del esqueleto,⁵ la función cardiovascular,⁶ el sistema nervioso central (SNC),⁷ y participan en el control del sistema inmune.⁸ En mujeres posmenopáusicas, el desarrollo de obesidad visceral y RI representan un alto riesgo de DT2. También, en mujeres posmenopáusicas diabéticas se ha reportado que el uso de estrógenos puede estar asociado con un aumento de apoA, así como con una disminución de glucosa en ayunas y colesterol total en este grupo de mujeres.⁹

Se han realizado estudios en modelos de ratones *knockout* para el gen del RE-alfa (RE α KO), donde se ha demostrado el papel de los estrógenos y sus receptores en obesidad y tolerancia a la glucosa.¹⁰ Así, un estudio realizado en ratones carentes del RE-alfa, pero no en ratones carentes del RE-beta, se produce un gran aumento en el tejido adiposo blanco, tanto en ratones hembra y macho, acompañado por RI e intolerancia a la glucosa, el incremento de tejido adiposo parece ser resultado de una disminución en el gasto energético.¹¹

Origen de estrógenos en circulación en hombres y mujeres

En mujeres en edad reproductiva, el E2 es el principal estrógeno en circulación producido por los ova-

rios después de la aromatización de androstenediona a estrona (E1), seguido por la conversión de E1 a E2.³ En mujeres con un ciclo menstrual normal el E2 generalmente actúa sobre órganos distantes. Por otro lado, en hombres se observan de manera natural valores bajos en circulación. El E2 es sintetizado en sitios extragonadales como son mama, cerebro, hueso y tejido adiposo, donde actúan localmente como un factor paracrino e intracrino.¹² Los estrógenos, para llevar a cabo su función, actúan con sus receptores, de los cuales se ha reportado al menos tres RE, dos factores de transcripción activados por ligando, el RE-alfa y RE-beta,^{12,13} presentándose una homología de 95 % de aminoácidos idénticos entre estos (figura 1), y un receptor acoplado a proteína G (GPRE), conocido como GPR30. Este último actúa de manera independiente de los receptores alfa y beta, pero influye en la activación del factor de crecimiento epidermal (EGF), pudiendo así participar en la biología del cáncer.⁴ Otro receptor descrito pero no totalmente definido es el RE-X, del cual existen evidencias de su existencia en el de cerebro.⁷

Receptores de estrógeno y estructura del RE-alfa

Los RE pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares (RN), los cuales son factores de transcripción que regulan la expresión génica de manera dependiente de su unión al ligando y en respuesta específica a señales fisiológicas y patológicas.^{13,14}

El RE-alfa y RE-beta son codificados por diferentes genes localizados en los cromosomas 6q25.1 y 14q23-24.1, respectivamente, y su expresión varía dependiendo del tipo de tejido.¹⁵ El RE-alfa es expresado predominantemente en órganos del sistema reproductor (útero, mama y ovario), sin embargo también existen reportes de su expresión en hígado y el SNC; en tanto el RE-beta se expresa mayoritariamente en otros tejidos como hueso, endotelio, pulmones, tracto urogenital, ovario, SNC y próstata.¹⁶

El RE-alfa está formado por 595 aminoácidos, compuesto por 6 dominios designados de la A a la F.¹⁷ El dominio N-terminal (región A-B) tiene una función de activación transcripcional independiente del ligando (TAF-1) participa tanto en interacciones intra e inter moleculares, así como en la transcripción de genes. Los dominios de unión al DNA (DBD o región C) contienen dos dedos de zinc que son altamente conservados en todos los receptores a hormonas esteroideas.¹⁸ El dominio bisagra (región D) tiene un papel importante en la dimerización de estos receptores y en la unión de proteínas de choque térmico (Hsp). Por su parte, el dominio de unión a hormonas (HBD, regiones E/F y C-terminal), tiene la función de activación



Modificado de Huang et al., 2010

Figura 1 Organización de los dominios del RE-alfa y RE-beta. Los RE consisten de la región N-terminal involucrada en la transactivación (dominios A/B AF-1), el dominio de unión al DNA (DBD, dominio C) la región C-terminal que contiene el dominio de unión al ligando (DBL, dominio E/F, AF-2) y la función de transactivación-2 (AF-2). En porcentajes se indica la homología entre el RE-alfa y RE-beta^{22,23}

transcripcional dependiente de hormonas (TAF-2).¹⁹ El dominio F es una región variable que incluye la secuencia para la hélice 12 de la molécula, la cual es probablemente importante para la diferencia en la respuesta de los REs al E2 y a los moduladores selectivos para los receptores a estrógenos (SERMs).^{7,19-21}

Los RE contienen dos regiones llamadas funciones de activación (AFs) que son importantes para la actividad transcripcional dependiente del ligando.²² Las regiones AF-1 y AF-2, interaccionan con coactivadores transcripcionales.¹⁹ El AF-1, podría ser activado de forma independiente del ligando, dependiendo del estado de fosforilación del RE, en particular de los residuos ser118 en la región AF-1 del RE-alfa, así como de los residuos ser106 y ser124 en la región AF-1 del RE-beta, estos son sitios de fosforilación esenciales para la activación independiente del ligando de los RE a través de la cascada de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK).²³

Mecanismo de acción de los RE

El mecanismo independiente del ligando en la acción del RE está definido como un miembro de la superfa-

milia de los RN de clase I, de los cuales, los RE-alfa y RE-beta son miembros. El mecanismo genómico clásico de acción del RE ocurre normalmente en horas, resultando en la activación o represión de los genes blanco. En la vía de señalización clásica, la unión del ligando al RE provoca un cambio conformacional y la disociación de las Hsp, promoviéndose la homodimerización y la unión con una alta afinidad a los elementos de respuesta a estrógenos (ERE), los cuales son secuencias palindrómicas en un promotor de un gen (figura 2).^{17,24}

Después de la unión con el ligando los RE, actúan sobre los ERE, estos RE interactúan con cofactores (coactivadores o correpresores) para regular la expresión génica,¹⁶ y dependiendo de los corre reguladores presentes en la célula, el complejo estrógeno-RE puede tener diversos efectos.²⁵ El reclutamiento de corre reguladores depende de la unión del ligando probablemente atribuible a las diferentes conformaciones con los diferentes ligandos, por ejemplo el tamoxifeno es un agonista en el endometrio debido a que recluta coactivadores, pero es un antagonista en mama debido a que recluta correpresores.^{26,27}

Los RE también pueden actuar de forma independiente del ligando para alterar la transcripción

de genes, pueden ser fosforilados directamente permitiendo la unión a ERE o la unión al DNA indirectamente vía factores de transcripción, y así modular la transcripción en ausencia de la unión al ligando (Figura 2). Así, se ha reportado que la activación del EGF requiere del RE y este factor de crecimiento puede estimular la proliferación.²⁸ Por otro lado la fosforilación en sitios específico de serina como ser104 y ser106 son importantes para la activación de la transcripción independiente del ligando.²⁹⁻³¹ También, se ha demostrado que la activación de la vía de las cinasas dependiente de cAMP o MAPK son activadas por la fosforilación en el RE-alfa, y se ha reportado que el RE-alfa puede ser fosforilado en tirosina 537.^{32,33}

Un componente importante de las acciones del RE relacionados al metabolismo energético son los RE extranucleares, que modulan directamente la expresión de genes o que actúan indirectamente con eventos nucleares.³⁴ El E2 puede activar directamente vías de señalización rápidas produciéndose efectos en minutos o segundos vía RE asociados a membrana.³⁵ Los RE-alfa y RE-beta están localizados en caveolas donde se asocian con otras moléculas como proteínas G, receptores a factores de crecimiento, tirosina cinasas (Src) y receptores acoplados a proteínas G, facilitando la interacción y la rápida señalización.³⁶ Los estrógenos también se unen a receptores acoplados a proteínas G, la GPR30 puede activar una vía de seña-

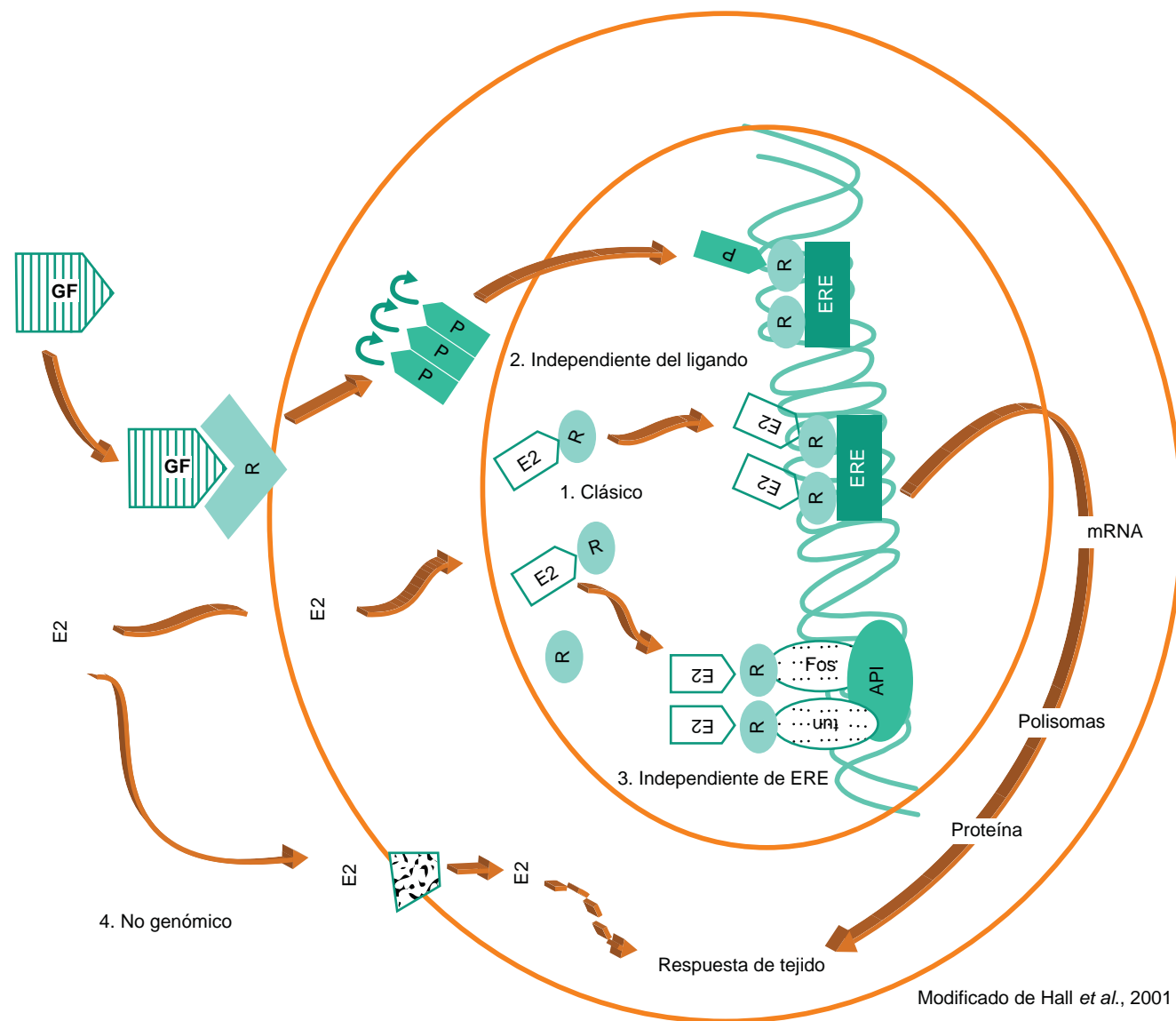


Figura 2 Múltiples mecanismos de señalización del RE y E2. 1) dependiente de ligando, el complejo RE-E2 se une a sus ERE en los promotores de genes blanco. 2) ligando independiente, factores de crecimiento o monofosfato de adenosina activan una vía cinasa intracelular. 3) independiente de ERE, el complejo RE-E2 altera la transcripción de genes que contienen ER alternativos como AP-1, a través de la asociación con otros factores de transcripción unidos al DNA (Fos/Jun). 4) señalización no genómica el E2 activa a sitios de unión asociados a la membrana, posiblemente a forma de RE vinculados a las vías de transducción de señal intracelular que genera una respuesta rápida en tejido³⁹

lización rápida por cinasas como, PI3K, MAPK y la movilización de calcio intracelular.^{37,38}

Papel de los estrógenos en la regulación del peso corporal y resistencia a la insulina

En las mujeres, los estrógenos favorecen el depósito de grasa en la zona del glúteo, después de la menopausia la distribución de la grasa en las mujeres cambia a un fenotipo muy similar al de los hombres.^{39,40} Parte de las funciones de los estrógenos es regular la composición corporal, el balance energético, regular la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en mujeres y hombres (cuadro I).⁴¹ El peso corporal se incrementa con varias condiciones asociadas a la deficiencia estrogénica como son ovariectomía, síndrome de ovario poliquístico o la falta de funcionalidad de la aromatasa por alteraciones en su gen, y todos pueden ser corregidos por tratamiento con E2.⁴²⁻⁴⁴

En los hombres, la disminución de testosterona contribuye al desarrollo del SM, asimismo, existe una relación entre la testosterona y la cantidad de tejido adiposo visceral y SM.⁴⁵ Se ha demostrado que la aromatización de la testosterona en E2 es importante para la homeostasis de la energía en hombres, sugiriéndose que la testosterona actúa como prohormona, proporcionando E2 para la homeostasis de la energía. Además, ratones machos castrados y tratados, ya sea con testosterona o E2, permanecen delgados; mientras que los tratados con puro andrógeno 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT) (que no puede ser aromatizado por E2) desarrollan obesidad.⁴⁶

La regulación central del balance de la energía está mediada por una compleja vía de señalización en el SNC, integrando múltiples señales endocrinas de la periferia. Los neurocircuitos hipotalámicos son esenciales para la regulación del balance de la energía, involucrando al núcleo arqueado (NA), ventromedial

(NVM), dorsomedial (NDM), paraventricular (NPV) y la región hipotalámica lateral.⁴⁷

Tanto el RE-alfa como el RE-beta son expresados en el núcleo hipotalámico, se ha observado que el RE-alfa es la isoforma principal que participa en el control del peso corporal por los estrógenos.⁴⁸ Una delección dirigida contra el RE-alfa en ratones da como resultado un fenotipo obeso con un incremento en la acumulación de grasa, pero con ausencia de marcadas diferencias entre ratones wild type (WT) y *knockout*.¹¹ También, el RE-alfa se expresa en el tallo cerebral, incluyendo el núcleo del tracto solitario (NTS), medial dorsal vago.⁴⁹ Se ha demostrado que el reemplazo por E2 en ratones WT suprime el consumo de alimento, la saciedad inducida por la colecistocinina (CCK) y se ve acompañada por un incremento en la actividad del NTS. La CCK es sintetizada y liberada de células de la parte superior del intestino y actúan con el receptor CCK-A abdominal, las CCK participan en procesos digestivos como, retardar el proceso de vaciado y la movilidad intestinal.⁵⁰ El E2 incrementa la potencia de la CCK por un incremento en la sensibilidad del receptor CCK-A, pero no incrementa la secreción de CCK o el número de receptores.^{51,52}

Se ha demostrado que la ausencia del RE-alfa produce una hiperplasia e hipertrofia del adipocito marrón y es acompañada por una RI e intolerancia a la glucosa.^{53,54} Por otro lado, animales y humanos que carecen de la síntesis de estrógenos endógenos, muestran RI que puede ser tratada con suplementación por estrógenos.⁵⁵ De manera particular, los estrógenos incrementan la actividad de la insulina hepática por la disminución de la gluconeogénesis, la glucólisis y revirtiendo aspectos de la RI, incrementando la liberación de insulina de los islotes de Langerhans pancreáticos.^{56,57} Los estrógenos previenen la apoptosis de células beta, reducen la señalización proinflamatoria y mejoran la acción de la insulina.⁵⁸ Tal como lo demostró Vogel *et al.*, en un estudio hecho en ratones

Cuadro I Participación de los estrógenos y sus receptores en funciones metabólicas

Acción de los estrógenos	Referencias
Regulación de la acumulación de grasa abdominal	Zhu <i>et al.</i> ⁵⁷
Regulación del tejido adiposo	Okura <i>et al.</i> ⁶⁹
Mejora la sensibilidad a la insulina	Bryzgalova <i>et al.</i> ⁸¹
Participa en la homeostasis de la glucosa	Bryzgalova <i>et al.</i> ⁸¹
Mejora la función de las células beta	Bryzgalova <i>et al.</i> ⁸¹
Regulación del peso corporal	Okura <i>et al.</i> ⁶⁹
Modulación de la inflamación	Simpson <i>et al.</i> ¹²
Participa en la vía de señalización de la insulina y la translocación de GLUT4	Barros y Gustafsson. ⁷⁵

GLUT4 = Transportador de glucosa 4

obesos en Nueva Zelanda (NZO), donde mostraron que los estrógenos protegen contra la pérdida de las células beta y obesidad asociada a DT2, debido a la reducción de la RI y una posible disminución de la sensibilidad de las células beta a la glucolipototoxicidad.⁵⁹ Se ha encontrado menor cantidad de estrógenos endógenos con una mayor cantidad de tejido adiposo visceral en hombres, que pueden estar relacionados con una mayor RI en comparación con mujeres sin menopausia lo que podría contribuir a las diferencias de género observadas en enfermedad cardiovascular (ECV).^{42,60}

RE-alfa y distribución del tejido adiposo

La excesiva acumulación del tejido adiposo en la región central del cuerpo se ha relacionado con un incremento en el riesgo de mortalidad por alteraciones metabólicas como la DT2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y aterosclerosis.⁶¹ Los estrógenos son producidos en los adipocitos vía aromatización de precursores androgénicos; en hombres con obesidad mórbida se ha observado un incremento en la concentración sanguínea de estrógenos y una disminución de testosterona, sin embargo en las mujeres con obesidad no se observan estos incrementos.^{62,63}

El tejido adiposo subcutáneo e intraabdominal expresan RE-alfa y RE-beta, siendo el RE-alfa predominantemente expresado en el tejido adiposo intraabdominal.^{64,65} En ratones hembras y machos que son *knockout* para el RE-alfa (RE α KO) desarrollan obesidad central con incremento en el peso corporal, en el tejido adiposo blanco, en el tamaño y número de adipocito, así como una disminución en el gasto de energía.^{11,66} Por otra parte los depósitos inguinales también se incrementan en ratones RE β KO; esto sugiere que la eliminación del RE-alfa puede no solo focalizarse a depósitos intraabdominales.⁶⁷ Así, la reducción en la expresión y daño en la función del RE-alfa se han relacionado con un incremento en la prevalencia de diversos factores del SM tanto en humanos y roedores, machos y hembras.^{68,69} También, se han reportado polimorfismos en el gen del RE-alfa que están asociados con una adiposidad anormal.^{15,69,70}

Los animales *knockout* al RE-alfa muestran un incremento en los niveles de colesterol sérico,⁷¹ indicando un papel fisiológico importante del RE-alfa en el efecto de los estrógenos en el control del peso corporal. La expresión del gen del RE-alfa en tejido adiposo y en adipocitos está reducida en mujeres premenopáusicas obesas.¹⁵ Sin embargo, varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el RE-alfa se han asociado con un fenotipo obeso en hombres y mujeres.^{69,72}

RE-alfa en la homeostasis de la glucosa y sensibilidad a la insulina

Los niveles circulantes de glucosa están regulados por las hormonas insulina y glucagón principalmente. En respuesta a niveles altos de glucosa se libera proinsulina de las células beta del páncreas, compuesta por las cadenas A, B y C, que por acción de endopeptidasas es convertida a insulina y péptido C.⁷³ La insulina estimula el gasto y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el músculo esquelético, tejido adiposo y en el hígado. Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía de la PI3K y la vía de las MAPK.⁷⁴ Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas a la regulación del metabolismo energético, de la expresión génica y de efectos mitogénicos, la vía de la PI3K es el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos.⁷⁵ Cuando la insulina se une a su receptor se activa una cascada de señalización que involucra a varias proteínas entre ellas el IRS, PI3K, Akt y AMPK, que finalmente resulta en la translocación a la membrana plasmática de los GLUT4, permitiendo la entrada de la glucosa a la célula.⁷³

La intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia fue observada en hombres que carecen del RE-alfa. Una función metabólica del RE-alfa, sustentada en estudios con animales, es su participación en la homeostasis de la glucosa a través del RE-alfa y RE-beta.¹¹ Por otro lado, mujeres premenopáusicas son más sensibles a la insulina con una mejor tolerancia a la glucosa y son más resistentes al desarrollo de la RI en comparación con hombres, asimismo muestran un incremento en la expresión de GLUT4.⁷⁶ Se ha demostrado, que el RE-alfa está involucrado en la regulación del metabolismo de la glucosa en varios tejidos incluyendo hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, células beta del páncreas y el SNC.⁶⁹

Los estrógenos también regulan la función de las células beta del páncreas a través de un mecanismo dependiente del RE-alfa.⁵⁶ La liberación de insulina dependiente de estrógenos en cultivo de islotes pancreáticos se encontró reducida en ratones deficientes de RE-alfa en comparación con los islotes derivados de ratones deficientes de RE-beta. Se ha encontrado que los dos subtipos de RE tienen efectos opuestos en el músculo, el RE-alfa induce y el RE-beta inhibe la expresión de GLUT4.⁷⁴

Acción del RE-alfa en la regulación del metabolismo de la glucosa en músculo

El mecanismo molecular por el cual el E2 regula el metabolismo en el músculo aún se desconoce, sin

embargo existen datos que sugieren que en rangos fisiológicos, el E2 es benéfico para la sensibilidad a la insulina, mientras que un hipo o hiperestrogenismo está relacionado con RI.⁷⁷

El complejo RE-E2, modula el procesamiento de la glucosa a través de sus acciones en varias proteínas de la vía de señalización de la insulina y en la expresión y translocación de GLUT4. En estudios en ratas se observó que el E2 incrementa en la fosforilación de AMPK, Akt y en su sustrato TBC1D1/4 en músculo.⁷⁸ En un estudio en ratas, el tratamiento con E2 mejora la homeostasis de la glucosa, principalmente a través de su capacidad para incrementar en la membrana de células del músculo el contenido de GLUT4.⁷⁹ Por otro lado, Alexanderson en el 2009 reporta que en ratas hembras jóvenes una sola dosis del E2 durante el período postnatal da como resultado un incremento en la regulación de genes involucrados en el metabolismo de la glucosa, oxidación de lípidos, receptor activado de la proliferación de peroxisomas delta (PPAR δ) y la proteína desacoplante 3 (Ucp3) en músculo.⁸⁰ Mientras que para ratones RE-beta^{-/-} la tolerancia a la glucosa y la RI son normales, o incluso mejores que en ratones WT, los ratones RE-alfa^{-/-} son intolerantes a la glucosa y resistentes a la insulina.^{11,81} Cuando ratones machos ArKO deficientes en E2 son tratados con diarilpropionitrilo (DPN), un agonista selectivo para el RE-beta, hay un incremento en la expresión de GLUT4 en músculo.⁸² Esto sugiere que el RE-beta tiene un papel supresor de GLUT4. Caso contrario con la ausencia del RE-alfa ya que con esto se presenta una reducción en la captación de glucosa en el músculo. Estos datos sugieren que el RE-beta podría tener un efecto diabetogénico.⁸¹

Por otro lado, al tratar con un agonista selectivo para el RE-alfa, Propil pirazol triol PPT, incrementa la translocación de GLUT4 a la membrana de la célula en mioblastos L6 y cuando es silenciado el RE-alfa hay una disminución en el traslado. En ratas ovariectomizadas tratadas con PPT, se incrementa la captación de glucosa y la expresión de GLUT4 en el músculo esquelético.⁸²

Conclusiones

En esta revisión nos enfocamos a describir las funciones del RE-alfa y RE-beta en las vías metabólicas compuestas por tejidos involucrados en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Es claro que los RE participan en numerosos mecanismos complejos, sin embargo, estos mecanismos no se conocen con exactitud, más bien se consideran en un contexto como un sistema completo.

Cada órgano tiene un papel importante en el metabolismo y estos tejidos son dependientes uno del otro para la regulación de la homeostasis del cuerpo. Por lo tanto es razonable pensar que la homeostasis depende del equilibrio entre el RE-alfa y RE-beta en las vías metabólicas. A los estrógenos y RE se les han relacionado con el balance energético y con el metabolismo de la glucosa, sin embargo, los mecanismos involucrados en sus acciones son aún desconocidos. Con relación a la obesidad, las investigaciones futuras deberían de centrarse en la identificación de sitios importantes del cerebro donde los RE regulan la homeostasis del peso corporal y las vías de señalización que son necesarias para la acción de los estrógenos.

Agradecimientos

Reconocimiento al apoyo otorgado por CONACYT con el número de convenio: I010/455/2013 C-677/2013 del Programa de Fortalecimiento Académico del Posgrado de Alta Calidad-CONACYT.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Sukhanova A, Poly S, Shemetov A, Bronstein I, Nabiev I. Implications of protein structure instability: from physiological to pathological secondary structure. *Biopolymers*. 2012;97(8):577-88.
- Yki-Jarvinen H, Sahlin K, Ren JM, Koivisto VA. Localization of rate-limiting defect for glucose disposal in skeletal muscle of insulin-resistant type I diabetic patients. *Diabetes*. 1990;39(2):157-67.
- Thomas MP, Potter BV. The structural biology of oestrogen metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:27-49.
- Prossnitz ER, Oprea TI, Sklar LA, Arterburn JB. The ins and outs of GPR30: a transmembrane estrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(3-5):350-3.
- Frank GR. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):217-21.
- Baker L, Meldrum KK, Wang M, Sankula R, Vanam R, Raiesdana A, et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. *J Surg Res*. 2003;115(2):325-44.
- Toran-Allerand CD. Minireview: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology*. 2004;145(3):1069-74.
- Kovacs EJ, Messingham KA, Gregory MS. Estrogen regulation of immune responses after injury. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;193(1-2):129-35.
- Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Semplos CT, An-

- dersen RE. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 2002;25(10):1675-80.
10. Fisher CR, Graves KH, Parlow AF, Simpson ER. Characterization of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the *cyp19* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(12): 6965-70.
11. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12729-34.
12. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, et al. Estrogen--the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev*. 2005;26(3):322-30.
13. Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1269-304.
14. Krishnan V, Heath H, Bryant HU. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Vitam Horm*. 2000;60:123-47.
15. Nilsson M, Dahlman I, Ryden M, Nordstrom EA, Gustafsson JA, Arner P, et al. Oestrogen receptor alpha gene expression levels are reduced in obese compared to normal weight females. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(6):900-7.
16. Noriega-Reyes MY, McCarron L. Correguladores del Receptor de Estrógenos y su Implicación en el Cáncer Mamario. *Cancerología*. 2008;3:29-40.
17. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(14):2905-19.
18. Claessens F, Gewirth DT. DNA recognition by nuclear receptors. *Essays Biochem*. 2004;40:59-72.
19. Kumar R, Johnson BH, Thompson EB. Overview of the structural basis for transcription regulation by nuclear hormone receptors. *Essays Biochem*. 2004;40:27-39.
20. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
21. Jiang M, Huhtaniemi I. Polymorphisms in androgen and estrogen receptor genes: effects on male aging. *Exp Gerontol*. 2004;39(11-12):1603-11.
22. McEwan IJ. Sex, drugs and gene expression: signaling by members of the nuclear receptor superfamily. *Essays Biochem*. 2004;40:1-10.
23. Orti E, Bodwell JE, Munck A. Phosphorylation of steroid hormone receptors. *Endocr Rev*. 1992;13(1): 105-28.
24. Safe S, Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):263-75.
25. Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*. 2005;307(5715):1625-30.
26. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science*. 2002;295(5564):2465-8.
27. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561-70.
28. Curtis SW, Washburn T, Sewall C, DiAugustine R, Lindzey J, Couse JF, et al. Physiological coupling of growth factor and steroid receptor signaling pathways: estrogen receptor knockout mice lack estrogen-like response to epidermal growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(22):12626-30.
29. Le Goff P, Montano MM, Schodin DJ, Katzenellenbogen BS. Phosphorylation of the human estrogen receptor. Identification of hormone-regulated sites and examination of their influence on transcriptional activity. *J Biol Chem*. 1994;269(6):4458-66.
30. Thomas RS, Sarwar N, Phoenix F, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation at serines 104 and 106 by Erk1/2 MAPK is important for estrogen receptor-alpha activity. *J Mol Endocrinol*. 2008;40(4):173-84.
31. Lannigan DA. Estrogen receptor phosphorylation. *Steroids*. 2003;68(1):1-9.
32. Arnold SF, Melamed M, Vorojeikina DP, Notides AC, Sasson S. Estradiol-binding mechanism and binding capacity of the human estrogen receptor is regulated by tyrosine phosphorylation. *Mol Endocrinol*. 1997;11(1):48-53.
33. Arnold SF, Vorojeikina DP, Notides AC. Phosphorylation of tyrosine 537 on the human estrogen receptor is required for binding to an estrogen response element. *J Biol Chem*. 1995;270(50):30205-12.
34. Yang SH, Sarkar SN, Liu R, Perez EJ, Wang X, Wen Y, et al. Estrogen receptor beta as a mitochondrial vulnerability factor. *J Biol Chem*. 2009;284(14):9540-8.
35. Nuedling S, Kahlert S, Loebbert K, Doevendans PA, Meyer R, Vetter H, et al. 17 Beta-estradiol stimulates expression of endothelial and inducible NO synthase in rat myocardium in-vitro and in-vivo. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):666-74.
36. Hammes SR, Levin ER. Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocr Rev*. 2007;28(7): 726-41.
37. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*. 2000;407(6803):538-41.
38. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):289-95.
39. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20 Suppl 8:S26-8.
40. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev*. 1993;14(1):72-93.
41. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*. 2004; 7(4):375-89.
42. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1:60-75.
43. Pedersen SB, Borglum JD, Moller-Pedersen T, Richelsen B. Effects of in vivo estrogen treatment on adipose tissue metabolism and nuclear estrogen receptor binding in isolated rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 1992;85(1-2):13-9.
44. Shi H, Clegg DJ. Sex differences in the regulation of body weight. *Physiol Behav*. 2009;97(2):199-204.
45. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol*. 1992;2(5):675-82.
46. Moverare-Skrtic S, Venken K, Andersson N, Lindberg MK, Svensson J, Swanson C, et al. Dihydrotestosterone treatment results in obesity and altered lipid metabolism in orchidectomized mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(4):662-72.
47. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
48. Mitra SW, Hoskin E, Yudkovitz J, Pear L, Wilkinson HA, Hayashi S, et al. Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor alpha. *Endocrinology*. 2003; 144(5):2055-67.
49. Schlenker EH, Hansen SN. Sex-specific densities of estrogen receptors alpha and beta in the subnuclei of the nucleus tractus solitarius, hypoglossal nucleus and dorsal vagal motor nucleus weanling rats. *Brain Res*. 2006;1123(1):89-100.
50. Moran TH. Gut peptides in the control of food intake. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 1:S7-10.
51. Butera PC, Bradway DM, Cataldo NJ. Modulation of the satiety effect of cholecystokinin by estradiol. *Physiol Behav*. 1993;53(6):1235-8.
52. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013;34(3):309-38.
53. Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, Lubahn DB. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;178(1-2):147-54.
54. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids*. 2008; 73(9-10):874-9.
55. Bailey CJ, Ahmed-Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis. Effects of insulin secretion. *Diabetologia*. 1980;19(5):475-81.
56. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederoth CR, Baquie M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One*. 2008;3(4):e2069.
57. Zhu L, Brown WC, Cai Q, Krust A, Chambon P, McGuinness OP, et al. Estrogen treatment after ovariectomy protects against fatty liver and may improve pathway-selective insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):424-34.
58. Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS, et al. Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(24):9232-7.
59. Vogel H, Mirhashemi F, Liehl B, Taugner F, Kluth O, Kluge R, et al. Estrogen deficiency aggravates insulin resistance and induces beta-cell loss and diabetes in female New Zealand obese mice. *Horm Metab Res*. 2013;45(6):430-5.
60. Meyer MR, Haas E, Prossnitz ER, Barton M. Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;308(1-2):9-16.
61. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
62. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(4):633-8.
63. Tchernof A, Després J-P, Dupont A, Bélanger A, Nadeau A, Prud'homme D, et al. Relation of Steroid Hormones to Glucose Tolerance and Plasma Insulin Levels in Men: Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care*. 1995;18(3):292-9.
64. Mizutani T, Nishikawa Y, Adachi H, Enomoto T, Ikegami H, Kurachi H, et al. Identification of estrogen receptor in human adipose tissue and adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):950-4.
65. Price TM, O'Brien SN. Determination of estrogen receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and cytochrome P450 aromatase mRNA levels in adipocytes and adipose stromal cells by competitive polymerase chain reaction amplification. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(4):1041-5.
66. Dieudonne MN, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Evidence for functional estrogen receptors alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286(3):C655-61.
67. Ogawa S, Chan J, Chester AE, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient (betaERKO) male and female mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(22):12887-92.
68. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1056-61.
69. Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H. Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(9):1020-7.
70. Casazza K, Page GP, Fernandez JR. The association between the rs2234693 and rs9340799 estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk factors for cardiovascular disease: a review. *Biol Res Nurs*. 2010;12(1):84-97.
71. Ribas V, Nguyen MT, Henstridge DC, Nguyen AK, Beaven SW, Watt MJ, et al. Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ERalpha-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(2):E304-19.
72. Deng HW, Li J, Li JL, Dowd R, Davies KM, Johnson M, et al. Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2748-51.
73. Bjornholm M, Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in

- Type II diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 2): 354-7.
74. Barros RP, Gabbi C, Morani A, Warner M, Gustafsson JA. Participation of ER-alpha and ER-beta in glucose homeostasis in skeletal muscle and white adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(1):E124-33.
 75. Barros RP, Gustafsson JA. Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab.* 2011;14(3): 289-99.
 76. Zhou L, Chen H, Xu P, Cong LN, Sciacchitano S, Li Y, et al. Action of insulin receptor substrate-3 (IRS-3) and IRS-4 to stimulate translocation of GLUT4 in rat adipose cells. *Mol Endocrinol.* 1999;13(3):505-14.
 77. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond).* 2002;102(2):151-66.
 78. Rogers NH, Witczak CA, Hirshman MF, Goodyear LJ, Greenberg AS. Estradiol stimulates Akt, AMP-activated protein kinase (AMPK) and TBC1D1/4, but not glucose uptake in rat soleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(4):646-50.
 79. Moreno M, Ordonez P, Alonso A, Diaz F, Tolivia J, Gonzalez C. Chronic 17beta-estradiol treatment improves skeletal muscle insulin signaling pathway components in insulin resistance associated with aging. *Age (Dordr).* 2010;32(1):1-13.
 80. Alexanderson C, Eriksson E, Stener-Victorin E, Lonn M, Holmang A. Early postnatal oestradiol exposure causes insulin resistance and signs of inflammation in circulation and skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2009;201(1):49-58.
 81. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, et al. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia.* 2006;49(3):588-97.
 82. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ER-beta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(5):1605-8.

Meningitis bacteriana, manifestación de una paciente con mieloma múltiple: reporte de un caso

Sergio Gálvez-Acosta,^a
Cesar Enrique Garnica-Camacho^a

Bacterial meningitis as first manifestation of a patient with multiple myeloma. A case report

Background: Multiple myeloma (MM) is a plasma cell neoplasm characterized by clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow and monoclonal protein in serum and/or urine in association to target organ damage. Infections are a frequent finding and they are multifactorial and presented mainly in the first months of diagnosis. We reported the case of a 62 years old woman, with impaired alertness, drowsiness, fever, incoherent speech and meningeal signs, cerebrospinal fluid showed polymorphonuclear pleocytosis, hypoglycorrhachia, hyperproteinorrachia, and Gram positive cocci, she received antibiotic treatment and improved until resolution of symptoms, however when conscious she referred paraplegia and back pain, anemia, lymphopenia, elevation of serum globulins, calcium and CRP. The bone marrow aspiration showed infiltration by plasma cells and the serum protein electrophoresis and immunofixation showed the presence of monoclonal gamma IgA lambda spike. Smears of cerebrospinal fluid was absent of plasma cells. The diagnosis of multiple myeloma stage III-A is established.

Conclusions: Association between (MM) and infection is high and although rare as first manifestation of MM, should take focus and high suspicion in patients with suggestive manifestations not explained by the infection itself.

Introducción: el mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica caracterizada por proliferación clonal de células plasmáticas y proteína monoclonal en suero y/o en orina asociada a daño a órgano blanco. Las infecciones son un hallazgo frecuente y multifactorial, se presentan principalmente en los primeros meses de diagnóstico y en pacientes bajo tratamiento. Reportamos el caso de una mujer de 62 años con alteración del estado de alerta, somnolencia, fiebre, alucinaciones, lenguaje incoherente y signos meníngeos, el LCF mostró pleocitosis por polimorfonucleares, hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia y cocos Gram positivos, recibió tratamiento antibiótico y mejoró hasta la resolución de los síntomas; consciente, manifestó paraplejía y lumbalgia, así como anemia, linfopenia, elevación de globulinas, calcio y PCR. El aspirado de médula ósea con infiltración por células plasmáticas y electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación mostraron pico monoclonal en la fracción gamma por IgA lambda. Los frotis de LCR sin infiltración por células plasmáticas, estableciendo diagnóstico de mieloma múltiple en estadio III-A.

Conclusiones: la asociación de (MM) e infecciones es alta y aunque se ha descrito infrecuente como primer motivo de atención, se debe tener alto grado de sospecha en pacientes con manifestaciones adicionales sugestivas.

Keywords

Multiple myeloma
Meningitis
Bacterial infections
Plasma cells

Palabras clave

Mieloma múltiple
Meningitis
Infecciones bacterianas
Células plasmáticas

^aServicio de Medicina Interna, Hospital General de Tijuana, Secretaría de Salud del Estado de Baja California, Tijuana, Baja California, México

Comunicación con: Sergio Gálvez-Acosta
Teléfono: (664) 230 8133
Correo electrónico: sgalveza@hotmail.com

Recibido: 14/08/2014

Aceptado: 07/08/2015

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica de células B posgerminales que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la presencia de proteína monoclonal en suero y orina en asociación a daño a órganos blanco.¹

Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, corresponde al 10 % de las neoplasias hematológicas^{2,3} y al 1 % de todas las neoplasias.

La presencia de infecciones es un dato frecuente y se atribuye a un defecto en la inmunidad humoral, aunque otros mecanismos han sido descritos.⁴

Los gérmenes causales más frecuentes son los encapsulados y los Gram negativos.⁵

Aunque las infecciones son altamente frecuentes en el contexto del MM, principalmente en los primeros meses, el debut de MM con un episodio infeccioso ha sido reportado solo en casos aislados.⁶

Se presenta el caso de una mujer con meningitis infecciosa como primera manifestación de MM.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 62 años de edad, mexicana, que se presenta al servicio de urgencias por alteración del estado de alerta, desorientación, somnolencia, a su ingreso con fiebre de hasta 40 °C, TA 90/mmHg, FC 120x', FR 20x', alucinaciones visuales y lenguaje incoherente, rigidez de nuca y signos de Brudzinski y Kernig positivos, con disminución simétrica de la fuerza en las cuatro extremidades 3/5, sin focalización, al examen de fondo de ojo no se identificó papiledema. Su historia médica previa incluye historia de histerectomía por miomatosis uterina de grandes elementos, refirió lumbalgia desde 2 semanas previas, sin limitación funcional y sin haber recibido tratamiento, no ingesta de medicamentos, drogas o herbolaria y sin otros patológicos relevantes. Se identificó leucocitosis por neutrofilia, se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) y se identifica turbio, con hipo-

glucorraquia de 13 mg/dl (rango 40-70), hiperproteínoorraquia de 3200 mg/dl (rango 20-45), pleocitosis de predominio polimorfonuclear 85 % y presencia de cocos Gram positivos. Se hace el diagnóstico de meningitis bacteriana y se inicia tratamiento con ceftriaxona, vancomicina y ampicilina, no desarrolló crecimiento bacteriano en cultivo. La paciente presentó resolución de los signos meníngeos, sin embargo, al volver a estado consciente aqueja de lumbalgia intensa, dolor en miembros pélvicos y paraplejía. Se identifica en radiografía simple y tomografía la presencia de fractura por compresión a nivel de T12 y L3 y lesiones líticas en cuerpos vertebrales dorsales y lumbares, cráneo, húmeros, sacro y pelvis, (imágenes 1 a 3) fue valorada por neurocirugía considerándose no candidata a descompresión quirúrgica.

Otros estudios de laboratorio identificados en su estancia incluyeron anemia normocítica, con Hb de 8.5 g/dl, leucocitosis 18 600/mm³, neutrofilia 16 900/mm³, linfopenia de 600/mm³, elevación de proteínas con albúmina 1.8 mg/dl, globulinas 5.0 g/dl, DHL 290 UI (rango 60-165), hipercalcemia de 11.1 mg/dl, creatinina 0.6 mg/dl, proteína C reactiva (PCR) 12.6 mg/l (rango 0-5), velocidad de sedimentación globular (VSG) 145 mm/h (rango 0-30), electrolitos séricos, pruebas de función hepática y urianálisis sin relevantes, Na 144 mEq/L, K 3.5 mEq/L, AST 65, ALT 30, bilirrubina 1.1, BD 0.5, DHL 224 U/L, EGO con albuminuria 15 mg/dl. El frotis de sangre reveló anisocitosis y presencia de fenómeno de Rouleaux y en médula ósea 16 % de células plasmáticas de morfología displásicas, algunas binucleadas y 1 % de plasmablastos. Se realiza electroforesis de proteínas en suero que mostró pico en la fracción gamma de 3.43 g/dl, alfa1 0.37 g/dl, alfa2 0.62 g/dl, beta 0.56 g/dl y proteinuria de 67 mg/dl con banda monoclonal en orina de 45.9 mg/dl, la inmunofijación de proteínas en suero reveló pico IgA lambda, con IgA 4.4 g/dl (rango 70-400) y disminución de IgG 464 g/l, IgM 28 g/l e IgD 9.2 mg/l. Los frotis de LCR en todas sus determinaciones con ausencia de células plasmáticas.

Figura 1 Cortes axiales de tomografía de cráneo en la que se observan lesiones líticas de entre 1 y 11 mm en toda la extensión del cráneo, y que producen soluciones de continuidad tanto en cortical interna como externa del diploide

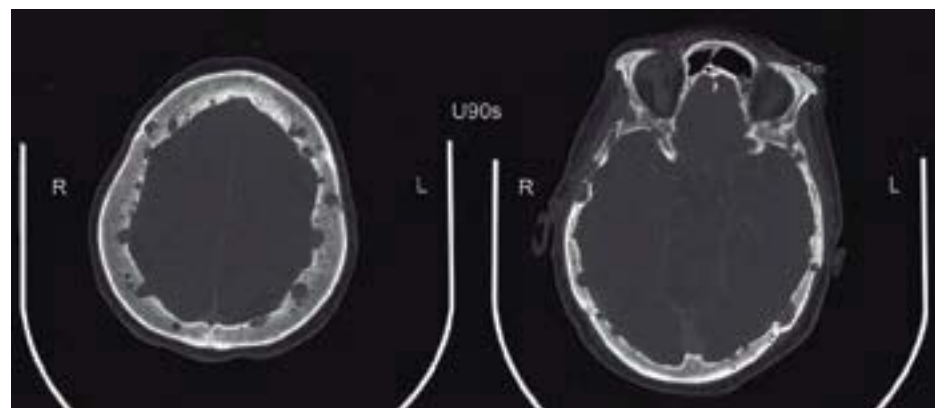


Figura 2 Cortes axiales de tomografía en la que se observa destrucción y pérdida de la anatomía del cuerpo de L3 correspondiente a fractura por compresión del mismo (izquierda) y lesiones líticas y osteopenia a nivel del sacro y ambas crestas ilíacas (derecha)

Se hace el diagnóstico de mieloma múltiple en estadio III-A y se inicia tratamiento con talidomida, melfalán, prednisona y ácido zoledrónico.

Discusión

El MM es una neoplasia que se caracteriza por la proliferación de una clona de células plasmáticas que producen proteína monoclonal.⁶ Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y representa alrededor del 1 % de todas las neoplasias.⁷

La asociación de MM e infecciones es altamente frecuente y se presenta mayormente en los primeros meses de diagnóstico o durante el contexto del tratamiento; es de 7-15 veces más frecuente que en pacientes hospitalizados por otras causas,⁵ y emparejados por edad.⁶ Ocurre de 0.8-2.2 pacientes por año.

Tres cuartas partes de los episodios de infección ocurren en los primeros 3-8 meses del diagnóstico, la mayoría de ellos en el contexto de uso de tratamiento,⁶ especialmente en los de mayor intensidad,⁸ aunque bien puede ocurrir previo al inicio del mismo. El mayor riesgo de infección es durante los primeros 2 meses de iniciación del tratamiento antimieloma y en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída, los pacientes de reciente diagnóstico y los que tienen buena respuesta a quimioterapia son, en general, considerados de riesgo bajo.⁵

Hasta 15 % de los casos con mieloma múltiple se han asociado a infecciones al momento del diagnóstico,⁵ sin embargo estos episodios son definidos como la ocurrencia de infección antes de la hospitalización o previo al inicio del tratamiento y no necesariamente como el síntoma inicial. Los episodios infecciosos como principal o único hallazgo previo al diagnóstico de mieloma han sido descritos solo en reportes de casos,⁶ siendo la anemia, dolor óseo, hipercalcemia y falla renal, los hallazgos más comunes al diagnóstico.⁹

Recientemente ha habido una modificación en los conocidos criterios CRAB (hipercalcemia, daño Renal, Anemia, lesiones líticas óseas [Bone]) que definen daño a órgano blanco por CRAB-O, incluyendo Otros criterios (hiperviscosidad, amiloidosis e infecciones recurrentes), por lo que los pacientes con mieloma asintomático con infección pueden ser catalogados como portadores de mieloma activo aun en ausencia de otras lesiones.¹

Las complicaciones infecciosas siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM.^{5,10} Representan una urgencia y deben ser tratadas pronta y agresivamente.⁷ Las infecciones en estadios terminales frecuentemente son causa de muerte.⁵

La mayoría de las infecciones son de origen bacteriano principalmente encapsulados y las más graves son bacteremia, meningitis y neumonía.¹⁰ El *Streptococcus pneumoniae* es, por mucho, el germen más frecuentemente asociado a infecciones en pacientes con MM, otros patógenos comunes son *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* en caso de infecciones de vías

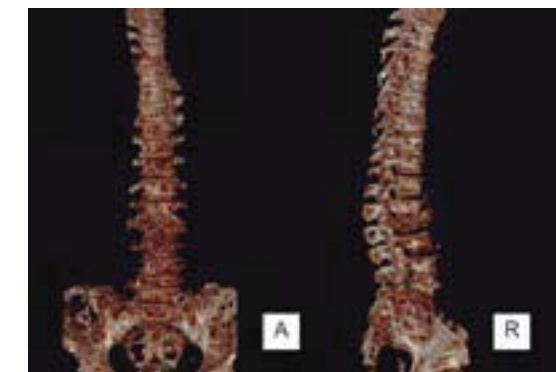


Figura 3 Reconstrucción tridimensional de tomografía de columna vertebral y sacro en el que se identifica fractura por compresión del cuerpo vertebral de L3, pequeña fractura por compresión del cuerpo de T12, lesiones líticas en cuerpo y alas del sacro, crestas ilíacas y múltiples cuerpos vertebrales dorsales y lumbares

respiratorias y Gram negativos (*E. coli*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Enterobacter* y *Klebsiella*) en casos de infecciones de vías urinarias.^{4,5,6,10} Otros patógenos menos frecuentes también han sido reportados, como el *Strongyloides stercoralis*,¹¹ la sinusitis y la meningitis fúngica, seguidas de neuroaspergilosis¹² en quimioterapia y en estado postrasplante.

La principal causa de la susceptibilidad a infecciones es la producción deficiente de inmunoglobulinas funcionales por las células plasmáticas y linfocitos B, aunque la etiología es multifactorial.^{4,5,10,13} Otras causas incluyen desbalances en la relación de linfocitos CD4/CD8, defectos de opsonización, adhesividad y migración de neutrófilos, mielosupresión postrasplante y el uso de esteroides, particularmente las altas dosis de dexametasona, falla renal,⁵ defectos cuantitativos y cualitativos de linfocitos, células *natural killers* y dendríticas o anomalías en el sistema de complemento⁴ y meningitis bacteriana con el uso de talidomida.¹⁰

La neutropenia grave al diagnóstico es muy rara. Se presenta al rededor del 10 % en grado leve y es más frecuente postrasplante, estos pacientes tienen un riesgo elevado de falla multiorgánica y muerte.¹³ A pesar de que la neutropenia agrava las infecciones en MM, a diferencia de otras neoplasias se puede presentar bacteremia grave aun con cifras normales de neutrófilos.⁵

El tratamiento empírico en un paciente con MM y sospecha de infección deberá incluir cobertura para encapsulados y Gram negativos y guiados por la flora local del hospital y sus resistencias, resultados en antibiograma y la respuesta clínica.^{5,7}

La profilaxis antiinfecciosa en MM es controversial, pero puede tener un beneficio, sobretudo en los primeros meses de iniciada la terapia y particularmente en pacientes de alto riesgo. Se recomienda el uso de aciclovir en el contexto de terapia con bortezomib para profilaxis de infección por herpes zoster y el uso de fluroquinolonas o trimetoprim/sulfametoxazol en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas. El uso de fuconazol se reserva para el caso de pacientes con altas dosis de esteroides y profilaxis para pneumocistosis en pacientes en protocolo de trasplante.⁷

Se recomienda vacunación contra neumococo, *Haemophilus influenzae* e influenza viral A y B en todos los pacientes.⁷

La inmunosupresión intrínseca al MM y relacionada a tratamiento incrementa el riesgo de infecciones, pero poco se sabe si la infección influye en la biología y progresión del mieloma. Algunos microorganismos producen citocinas proinflamatorias y pueden activar receptores *toll-like* de las células del mieloma que pueden contribuir al crecimiento, sobrevida y progresión de la enfermedad. Diferentes autores han identificado

incremento del riesgo de padecer MM en pacientes que han padecido infecciones previas.^{14,15} Actualmente se propone la hipótesis que el uso de tratamiento profiláctico con levofloxacino o macrólidos a pacientes con alto riesgo de padecer infecciones pudiera modificar el curso del MM disminuyendo la progresión de la enfermedad y contribuyendo a alcanzar remisión, sin embargo no hay estudios prospectivos aún que evalúen esta teoría.⁴

En la gammapatía monoclonal de significado incierto y el mieloma asintomático, las infecciones son menos frecuentes que en el MM y no se recomienda tratamiento profiláctico para infecciones.²

Análisis

En el caso que presentamos, la paciente acude con cambios neurológicos típicos de meningitis aguda, con hallazgos físicos y del líquido cefalorraquídeo compatibles con la misma, por lo que se estableció el diagnóstico de certeza de meningitis bacteriana previo a la sospecha de MM, y se considera por tanto como el síntoma debut de la enfermedad. Fueron las alteraciones en la relación albúmina/globulinas, la presencia de anemia normocítica, hipercalcemia y la presencia de fracturas por compresión vertebral las que motivaron el estudio a fondo con exámenes confirmatorios, como el aspirado de médula ósea en el que se identificó infiltración por células plasmáticas y la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero en el que se identificó el pico monoclonal de IgA lambda y fue posible concluir en el diagnóstico de mieloma múltiple con daño a órgano blanco.

Además de la alteración de la inmunidad humoral relacionada a la producción clonal de inmunoglobulinas ineficaces por las células de mieloma, siendo la reducción de IgG la más prominente y notoria, esta paciente debutó con linfopenia que pudo contribuir al desarrollo de la infección, otros factores de riesgo para ello no fueron identificados.

En este caso se identificaron cocos Gram positivos en el análisis de LCR y el neumococo fue el agente sospechoso, sin embargo el cultivo no mostró crecimiento en 2 determinaciones independientes y separadas por 5 días, aunque ambas muestras fueron tomadas posterior al inicio de los antibióticos lo que puede mermar el crecimiento bacteriano en medios de cultivo y resultar en falsos negativos.

El uso de antibióticos fue establecido empíricamente previo al diagnóstico de MM, de acuerdo a las recomendaciones generales del hospital y las directrices de sus tratantes; la respuesta fue favorable, logrando remitir completamente los hallazgos clínicos y paraclínicos que motivaron el diagnóstico de meningitis aguda, lo cual sugiere que en los pacientes con

MM e infección el uso de tratamiento convencional es de utilidad, siempre y cuando incluya cobertura contra Gram positivos encapsulados y contra Gram negativos que son los gérmenes involucrados más frecuentemente, y además se inicie de forma inmediata posterior a la sospecha diagnóstica, para minimizar así el riesgo de complicaciones graves.

Posterior al inicio de tratamiento no se han presentado otras complicaciones infecciosas.

Aunque se trata de una complicación rara, la meningitis mielomatosa debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con meningitis bacteriana y mieloma múltiple por su trascendencia en la falla a tratamiento y mortalidad como fue descrito por Chamberlain y Glantz.¹⁶ En los estudios de LCR evaluados se determinó mediante tinciones la ausencia de células plasmáticas en todas las muestras evaluadas.

Conclusión

Si bien la incidencia de MM en pacientes con infecciones por neumococo es baja, la presentación de este caso refuerza la necesidad de sospechar mieloma múltiple en un paciente con meningitis bacteriana (u otros procesos infecciosos) en presencia de hallazgos clínicos o paraclínicos adicionales no explicados por la infección y compatibles con daño a órgano blanco por MM como leucopenia, anemia, falla renal, hipercalcemia o paraproteinemia.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Chou T. Multiple Myeloma: Recent Progress in Diagnosis and Treatment. *J Clin Esp Hematopathol* 2012; 52(3):149-159.
2. Paszekova H, Kryukov F, Kubiczkova L, Hajek R and Sevcikova S. High-Risk Multiple Myeloma: Different Definitions, Different Outcomes?. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;1-7
3. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:479-91.
4. Valkovic T, Nacinovic AD and Petranovic D. Prophylactic broad spectrum antibiotics as a new anti-myeloma therapy. *Medical hypothesis* 2013 xxxx
5. Bladé J and Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21:1231-46
6. Costa D, Shin B and Cooper D. Pneumococemia as the Presenting Feature of Multiple Myeloma. *Am J Hematol* 2004;77:277-281
7. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *LEukemia* 2013; 1-12
8. Suzuki K. Current Therapeutic Strategy for Multiple Myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43:116-124
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
10. Pasa S, Altinitas A, Cil Timucin, et al. Two cases of bacterial meningitis accompanied by thalidomide therapy in patients with multiple myeloma: is thalidomide associated with bacterial meningitis?. *Int J Infect Dis* 2009; 13: e19-22
11. Yassin M, Omri H, Al-Hijji I, et al. Fatal *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with multiple myeloma. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 536-539
12. Butler S and Malone R. Neuroaspergillosis Leading to Blindness in a Patient with Multiple Myeloma. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2009; Visual vignette: 87
13. Bigaillon C, Pelletier C, Abdulaye I, et al. Pneumococcal meningitis: a fatal complication of myeloma. *Ann Hematol* 2007; 86:381-383
14. Landgren O, Rapkin JS, Mellekjær L, Gridley G, Goldin LR, Engels EA. Respiratory tract infections in the pathway to multiple myeloma: a population-based study in Scandinavia. *Haematologica* 2006; 91:1697-700.
15. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 2011;118:6284-91.
16. Chamberlain MC and Glantz M. Myelomatous Meningitis. *Cancer* 2008; 112(7):1562-67.

Síndrome de Bouveret: una rara variante de íleo biliar

Luis Franco Avilés,^a Hector Tonalli Arce-Guridi,^a Ulises Mercado^a

Bouveret's syndrome: A rare presentation of gallstone ileus

Background: Bouveret's syndrome is defined as gastric outlet obstruction caused by duodenal impaction of a gallstone which passes into the duodenal bulb through a cholecystoduodenal fistula.

We reported the case of a 46-year-old woman who presented intermittent epigastric pain, nausea, vomiting, and weight loss of 2-months duration. The patient admitted alcohol and methamphetamine abuse. She had not fever, dehydration or jaundice. Amylase, electrolytes, enzymes, and creatinine level were within normal limits. Seven months previously she was seen in the emergency department for acute cholecystitis. In that occasion, an abdominal ultrasound was reported with cholelithiasis without dilatation of the intra/extra-hepatic bile duct. Abdominal plain radiographs showed no relevant findings. A laparoscopic surgery was performed. During the procedure a sub-hepatic plastron with firm adhesions was found. The gallbladder was found attached to the duodenal bulb and an impacted calculus in the duodenum. The procedure was converted to surgery. Surgeon decided to perform a Bilroth 1 as the best choice. Seven days later, she was discharged.

Conclusion: The clinical manifestations of the Bouveret's syndrome are nonspecific. Preoperative diagnosis is a challenge for clinicians because of the rarity of this condition. Treatment must be individualized.

Keywords Palabras clave

Gallbladder	Vesícula biliar
Gallstones	Cálculos biliares
Bile duct diseases	Enfermedades de los conductos biliares

El síndrome de Bouveret (SB) es una rara variante de íleo biliar, causado por el paso e impactación de un cálculo en el píloro o duodeno, después de pasar a través de una fístula colecistoduodenal, resultando en obstrucción a la salida gástrica. Seis factores de riesgo intervienen en la formación del SB: 1) la historia de colelitiasis; 2) los episodios repetidos de colecistitis; 3) el sexo femenino; 4) edad mayor de 60 años; 5) comorbilidad, y 6) cálculos biliares mayores de 2.5 cm de diámetro.¹

De acuerdo con la literatura médica, hubo descripciones previas de lo que hoy conocemos como SB. En 1896, el médico francés Léon Bouveret informó los casos de dos pacientes con estenosis del píloro adherido a la vesícula. Este síndrome ocurre en el 1-3 % de los casos de íleo biliar.¹ Nosotros presentamos el caso de una mujer joven quien acudió a este hospital con cólico biliar, sin datos de irritación peritoneal o de dilatación gástrica. Se realizó colecistectomía laparoscópica, pero la presencia de plastrón subhepático obligó a exploración abierta.

Presentación del caso

Mujer de 46 años de edad que se presentó a Urgencias en septiembre de 2013 por dolor abdominal intermitente, de 3 meses de duración, así como náuseas, vómitos y pérdida de peso. Era alcohólica y abusaba de metanfetaminas. El examen reveló dolor abdominal difuso sin datos de irritación peritoneal. Los resultados de laboratorio, que incluyeron: enzimas, amilasa, creatinina sérica y electrolitos, fueron normales. El US abdominal fue reportado como cálculo vesicular sin dilatación de vías biliares (figura 1). Las radiografías simples de abdomen no fueron de utilidad diagnóstica. Recibió líquidos intravenosos y antiespasmódicos y fue egresada por alta voluntaria. Acudió a la consulta externa en marzo de 2014 por cólico biliar con el antecedente de ingerir alimentos colecistoquinéticos. Se programó para cirugía laparoscópica electiva. Durante la cirugía se encontraron múltiples adherencias, dificultando el procedimiento, por lo que se decidió cirugía abierta. Se encontró un plastrón formado por una

^aHospital General de Mexicali, ISESALUD

^aFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California Campus Mexicali

Mexicali, Baja California, México

Comunicación con: Ulises Mercado

Correo electrónico: dr_omr_2012@yahoo.com

Recibido: 05/02/2015

Aceptado: 25/03/2015

Introducción: el síndrome de Bouveret se caracteriza por una obstrucción de la salida gástrica, causado por un cálculo en el bulbo duodenal, después de pasar a través de una fístula colecistoduodenal. Reportamos el caso clínico de una mujer de 46 años de edad, quien se presentó con dolor epigástrico intermitente, náusea, vómito y pérdida de peso de 2 meses de duración. No tenía fiebre, deshidratación o ictericia. La paciente admitió uso de alcohol y abuso de metanfetamina. La amilasa, enzimas, electrolitos y creatinina estuvieron dentro de los límites normales. Siete meses antes había ingresado a Urgencias por colecistitis aguda. El ultrasonido fue reportado como colelitiasis sin dilatación de la vía biliar intra/extrahepática. Las radio-

grafías simples de abdomen no mostraron hallazgos relevantes. Recibió tratamiento conservador y fue egresada. Se programó para cirugía laparoscópica. Durante el procedimiento se encontró un plastrón subhepático con adherencias firmes, por lo que se efectuó cirugía abierta. La vesícula se encontró adherida al bulbo duodenal y un cálculo impactado en el duodeno. Se removió el cálculo por enterotomía. Había leve distensión gástrica. Debido a la inflamación regional, el cirujano decidió efectuar Bilroth 1; no hubo complicaciones.

Conclusiones: las manifestaciones clínicas del síndrome de Bouveret son inespecíficas. El diagnóstico preoperatorio es un desafío para el clínico por la rareza del padecimiento. El tratamiento debe individualizarse.

Resumen

vesícula escleroatrófica, epiplón y duodeno con adherencias firmes. Al reconocer el cístico se realizó una colangiografía, encontrando una vía biliar normal. Había leve distensión gástrica. Se practicó una incisión de 6 cm que abarcó la primera porción del duodeno y píloro, así como 2 cm de estómago, observando un cálculo de 2.5 cm, el cual fue extraído (figura 2). Debido al gran proceso inflamatorio, se valoró el riesgo de fistulización por la sutura, por lo que se decide resección de antro, píloro y 2-3 cm de la primera porción de duodeno con una anastomosis tipo Bilroth 1. La paciente fue egresada en buenas condiciones.

Discusión

El SB rara vez se documenta en la literatura médica. En 2006, Cappell y Davis² identificaron 128 casos de SB de la literatura mundial. El promedio de edad fue 74 ± 11 años, predominio en mujeres; náusea y vómito se presentaron en el 87 %, dolor abdominal

en el 71 % y pérdida de peso en el 14 %. En nuestro país solo se encontraron 4 casos aislados que fueron reportados entre 2004 a 2014.³⁻⁶ El promedio de edad fue de 68.7 años, rango 52 a 83. En tres de los casos, el diagnóstico fue hecho por endoscopia y serie EGD, sin embargo, terminaron en cirugía abierta. En el cuarto caso, la sola cirugía laparoscópica fue exitosa.

Noriega-Maldonado *et al.*⁷ revisaron los casos de colecistectomía y obstrucción intestinal en un periodo de tres años. Los autores encontraron 1054 casos de colecistectomía, y 189 casos de obstrucción intestinal en varios grupos de edad; de estos, siete (3.7 %) tuvieron obstrucción intestinal. En el yeyuno, dos casos; en el íleon, cuatro casos, y en el duodeno, un caso. En los siete casos, el diagnóstico se hizo en el preoperatorio (en cinco casos con base en los hallazgos de la radiografía simple de abdomen).

Nuestra paciente es una mujer joven, con historia de colecistitis crónica litiasica, alcoholismo y uso de drogas, sin datos de obstrucción completa a la salida

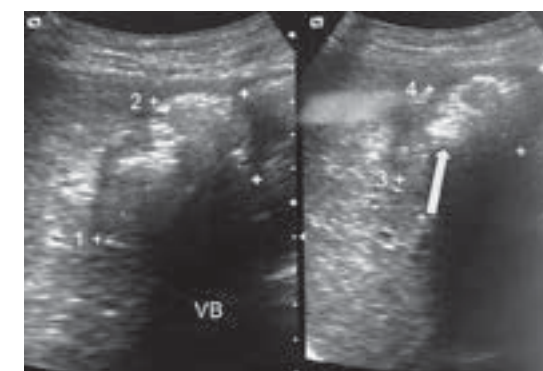


Figura 1 Se observa hacia topografía vesicular un eco intenso, el cual condiciona sombra posterior; se mide esta formación piriforme, siendo de 61.4 mm x 36 mm. Además, observamos ecos suaves que no producen sombra en relación a lodo biliar

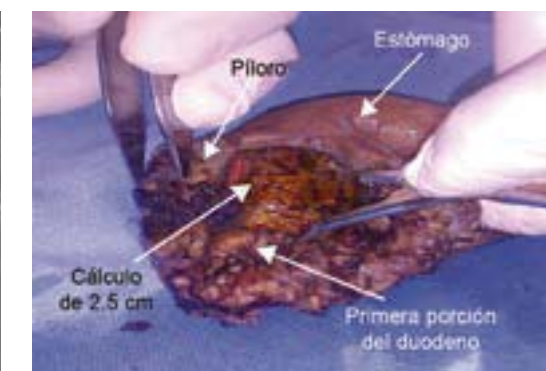


Figura 2 Se llevó a cabo una incisión de 6 cm que abarcó la primera porción del duodeno y píloro, así como 2 cm de estómago, observando un cálculo de 2.5 cm, el cual fue extraído

gástrica, dilatación gástrica o deshidratación, y con un cuadro clínico de varias semanas. Las radiografías simples de abdomen no fueron de ayuda. El reporte radiológico fue de cálculo en la vesícula, cuando en realidad estaba en el duodeno; por lo tanto, no se pudo establecer el diagnóstico preoperatorio de SB. Sin embargo, la triada clásica de Rigler (neumobilia, lito ectópico calcificado y obstrucción intestinal pequeña) está presente en solo 30 a 50 % de los casos.^{8,9}

Existen varias alternativas en el manejo del SB, pero son controversiales. La mayoría de los repor-

tes son aislados con un máximo de cinco casos,¹⁰ y no pueden hacerse conclusiones. El tratamiento debe individualizarse, en ancianos las alternativas son aquellas menos invasivas.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Doycheva I, Limaye A, Suman A, Forsmark CE. Bouveret's syndrome: case report and review of the literature. *Gastroenterol Res Prac* 2009;2009:1-4.
2. Cappell MS, Davis M. Characterization of Bouveret's syndrome: a comprehensive review of 128 cases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2139-46.
3. Lopez-Martínez JA, Delgado-Carlo MM, Palacio-Vélez F, Arenas-Espino G, Granjo-Posada E, Senado-Lara I et al. Síndrome de Bouveret. Reporte de un caso. *CirCiruj* 2004;72:317-22.
4. Baez-García JJ, Martínez-Hernández-MP, Iriarte-Gallego G. Síndrome de Bouveret: reporte de un caso. *Rev Gastro enterolMex* 2009;74:118-121.
5. Sotelo-Estévez JC, Herrera Millón H, Santos Manzur A. Síndrome de Bouveret: manejo laparoscópico. *AnMed (Mex)* 2013;58:276-80.
6. Benitez-TressFaez MP, Cerecedo-Rodríguez J, Alanís-Monroy E, Figueroa-Barojas P, Granados-Canseco E, Hernández-Trejo A et al. Obstrucción de la salida gástrica secundario a fistula colecistoduodenal (síndrome de Bouveret): reporte de un caso. *Endoscopia* 2014;26: 56-58.
7. Noriega-Maldonado O, Bernal-Mendoza LM, Rivera-Nava JC, Guevara-Torres L. Ileo biliar. *CirCiruj* 2005;73: 443-448.
8. Mavroeidis VK, Matthioudakis DI, Economou NK, Karanikas ID. Bouveret syndrome-The rarest variant of gallstone ileus: A case report and literature review. *Case Reports Surg* 2013;2013:1-6.
9. Gajendran M, Muniraj T, Gelrud A. A challenging case of gastric outlet obstruction (Bouveret's syndrome). *J Med Case Reports* 2011;5:1-4.
10. Rodríguez-Hermosa JI, Roig J, Girones J, Codina-Cazador A, Hombrados M. Síndrome de Bouveret: descripción de 5 casos. *CirEsp* 2004;76:256-60.

Zika, ¿virus neurotrópico?

Luis del Carpio-Orantes^a

Zika, a neurotropic virus?

In this paper, the neurotropism potential Zika virus is discussed, by comparison with viruses both RNA and DNA are neurotropic known, also it is said that compared with the new viruses that have affected the Americas, as the chikungunya, Zika has shown great affinity by brain tissue, manifested by a high incidence of acute neurological conditions, such as Guillain-Barré syndrome, among others, as well as the reported incidence of microcephaly that is abnormally high compared with the previous incidence, which, in a stillborn subject necropsied significant alterations demonstrated in brain tissue, identifying viral material and live virus in the fetoplacental complex, and demonstrating the impact both white matter and gray matter as well as basal ganglia, corpus callosum, ventricles and spinal cord, which could explain the microcephaly that concerns him. Although not a direct cause-effect relationship is demonstrated, however current evidence supports that relationship, hoping to be supported scientifically.

Keywords	Palabras clave
Arboviruses	Arbovirus
Arbovirus infections	Infecciones por arbovirus
Epidemiological surveillance	Vigilancia epidemiológica
Epidemiology	Epidemiología

Un virus neurótopo o neurotrópico es aquel que tiene gran afinidad y aidez por el tejido nervioso, tanto central como periférico, siendo responsable de cuadros de meningitis, meningoencefalitis, parálisis flácidas agudas, enfermedades desmielinizantes, entre otros. El mecanismo de acción parece ser la replicación viral directa en el tejido cerebral, principalmente visto en ADN virus, con la subsecuente destrucción neuronal y por formación de inmunocomplejos que condicionan afectación al tejido cerebral. De igual forma, se ha demostrado que algunos virus neurótopos, después de la primoinfección, persisten de forma latente sobre el tejido nervioso, principalmente en ganglios de los pares craneales (o ganglios raquídeos), pudiéndose reactivar en situaciones de inmunosupresión.

Ejemplos clásicos de estos virus son la poliomielitis y el virus de la rabia (siendo ARN virus), los cuales han sido causa de pandemias y cuadros mortales, respectivamente; asimismo, se pueden condicionar cuadros subagudos y crónicos como la panencefalitis esclerosante subaguda, asociada al virus del sarampión. De igual forma, todos los virus de la familia herpesviridae tienen gran afinidad por el sistema nervioso, destacando 6 virus de este tipo: herpes virus simple tipo 1 y 2, el virus varicela zoster, el citomegalovirus, herpes virus humano tipo 6 y virus de Epstein-Barr; en la era de la infección por el VIH/SIDA, la inmunosupresión y trasplanteología, tomó importancia el virus JC, el cual es el generador de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que condiciona degeneración del sistema nervioso central incluso hasta llegar a la muerte súbita.¹⁻³

Otros virus, como el de la rubeola, hepatitis B y C, así como influenza, entre otros, también pueden generar cuadros de encefalitis, así como parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain-Barré y su variante Miller Fisher, demostrando tropismo sobre el sistema nervioso central.

Los arbovirus, principalmente los del tipo flavivirus, de igual forma pueden condicionar cuadros neurológicos agudos graves, como parálisis flácida aguda, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, etcétera. Siendo los más frecuentes los virus del oeste del Nilo, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la fiebre amarilla, del dengue, chikunguña y Zika.

^aDepartamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz, México

Contacto: Luis del Carpio-Orantes
Teléfono: (229) 223 7032
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

Recibido: 15/02/2016

Aceptado: 19/02/2016

En el presente trabajo se discute el potencial neurotropismo del virus Zika, haciendo comparación con virus tanto RNA como DNA que son neurotrópicos conocidos. Asimismo, se comenta que comparado con los nuevos virus que han afectado las Américas, como el de chikunguña, el Zika ha demostrado tener gran afinidad por el tejido cerebral, manifestado por una alta incidencia de cuadros neurológicos agudos, como el síndrome de Guillain-Barré, entre otros, así como la incidencia reportada de microcefalia que en algunos sitios afectados por el virus, ha sido anormalmente alta

comparada con la incidencia previa, de la cual, en un mortinato sometido a necropsia se demostró alteraciones importantes en el tejido cerebral, identificándose material viral y virus vivos en el complejo fetoplacentario, y demostrándose la repercusión tanto en sustancia blanca como en sustancia gris, así como de ganglios de la base, cuerpo calloso, ventrículos y cordón espinal, lo cual pudiera explicar la microcefalia que se le atribuye. Aún no se demuestra una relación causa-efecto directa, sin embargo la evidencia actual apoya dicha relación, esperando ser avalada científicamente.

Resumen

Respecto del dengue, como modelo más conocido de arbovirus, se sabe que hasta un 5.4 % de los pacientes afectados por este virus desarrollan afectación neurológica, la cual varía desde la cefalea, que representa el síntoma más importante y presente en el 94 % de los pacientes, hasta convulsiones, encefalopatía, encefalitis, meningitis, polineuropatías, mononeuropatías, parálisis flácida aguda, mielitis transversa, herniación de amígdalas, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Guillain-Barré y su variante Miller Fisher, así como leucoencefalitis perivenosa, etcétera.¹

Por otro lado, se han demostrado alteraciones electroencefalográficas en pacientes con dengue sin manifestaciones clínicas neurológicas, lo que demuestra afectación subclínica de la infección viral, de igual forma en estudios *postmortem* se ha evidenciado presencia de edema, congestión vascular y zonas hemorrágicas.

El mecanismo de patogenia parecer ser el previamente mencionado, afectación neuronal por replicación viral y formación de complejos inmunes; sin embargo, se ha demostrado migración de macrófagos CD68+ infectados hacia encéfalo, lo cual pudiera constituir el vehículo que emplea el virus del dengue (DENV) para llegar hasta el sistema nervioso.¹

El chikunguña, de igual manera, demostró cierta afinidad por el sistema nervioso condicionando reportes de casos aislados y brotes de Guillain-Barré, como el reportado en la Polinesia Francesa entre 2014 a 2015, antes de la llegada a América, en donde se describe una serie de 9 pacientes, todos con confirmación serológica de IgM, y evidencia en líquido cefalorraquídeo de meningitis viral, lo que habla de invasión viral al sistema nervioso central, detonando cuadros de síndrome de Guillain-Barré.

En un brote de 2006, en las Islas Reunión, donde el 40 % de la población estuvo afectada por CHIKV, se reportó un brote de Guillain-Barré en 3 pacien-

tes, con las mismas características (incidencia baja). Durante el brote en América (proveniente del linaje asiático), de igual forma, hubo múltiples reportes de casos de Guillain-Barré, parálisis flácidas, meningitis y encefalitis. De igual forma, se ha implicado a los monocitos como los vehículos de transporte viral hacia órganos poco accesibles como el cerebro.⁴

La afectación perinatal de las arbovirosis puede condicionar amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, aborto incompleto y completo, así como retraso en el crecimiento intrauterino y desnutrición *in utero*, en los primeros dos trimestres del embarazo.

Actualmente, se ha demostrado la transmisión vertical madre a hijo del dengue, con incidencia promedio de 1.6 %, y variabilidad en las series de 5.6 a 10 %, en madres que presentaron la infección viral aguda en el tercer trimestre del embarazo, obteniéndose el producto vivo, la mayoría de las veces con leucopenia y plaquetopenia, pero que al cabo de un periodo de observación variable, egresan asintomáticos y sanos, sin complicación neurológica alguna.⁵

La transmisión materno-fetal por chikunguña tiene mayor incidencia que la reportada en dengue, siendo de hasta 49 %, y con mayor afectación fetal, en forma de dermatosis ampollares generalizadas, además de fiebre, anorexia, artritis y hemorragias. La plaquetopenia se presenta hasta en 89 % de los casos de transmisión vertical. Rara vez hay afectación neurológica.⁶

Con el reciente brote de Zika en América, ha destacado la presencia de casos más severos con afectación neurológica, e incluso reporte de mortalidad, que en áreas de África y Asia, donde no se habían demostrado, e incluso se comentaba la benignidad del Zika, al no haber mortalidad por dicha causa. Sin embargo, en países como Colombia y Brasil, se han reportado incidencias elevadas de síndrome de Guillain-Barré (incremento del 19 % en 2015, en compa-

ración con los casos de 2014), así como muertes por zika. En el estado de Bahía, en Brasil, se reportaron 46 casos de Guillain-Barré (GB) asociados a zika en el mes de julio de 2015. Honduras ha reportado 35 casos de GB de 4785 casos de zika hasta febrero de 2016. Venezuela reportó 252 casos de GB de 5221 casos hasta febrero 2016.

Respecto de la transmisión vertical materno-fetal, el zika, a diferencia del dengue y chikunguña, está condicionando casos de microcefalia de forma exponencialmente elevada (hasta 20 veces respecto de la incidencia habitual), lo cual se ha detectado primordialmente en Brasil, el país con mayor afectación por zika, reportando hasta diciembre de 2015 un promedio de 1.3 millones de casos autóctonos.

Además de la microcefalia, se han reportado alteraciones diversas a nivel del sistema nervioso, como calcificaciones, agenesia de cuerpo caloso, dilatación de ventrículos laterales, hipoplasia del cerebro medio y cordón espinal y degeneración walleriana en los tractos espinales descendentes. Evidenciándose material viral tanto en tejido cerebral, como en placenta y líquido amniótico, lo cual lleva a incrementar aún más la sospecha causal de zika y microcefalia, aún no confirmada ni admitida en definitiva por las organizaciones de salud mundial.

En Brasil, se reportaron 4180 casos sospechosos, de los cuales se confirmaron 270 casos de microcefalia (6 de ellos tenían el virus, dos eran mortinatos, 4 nacieron vivos, y de estos últimos, 3 fallecieron), se descartó daño cerebral en 462 casos y aún continúa el estudio de los 3448 casos restantes.

Es de llamar la atención que en países como Colombia, en segundo lugar en incidencia de zika en Sudamérica, no se han reportado casos de microcefalia, por lo que se ha puesto en duda la relación causal, sin embargo esta aún sigue siendo objeto de debate, la Organización Mundial de la Salud menciona que es un vínculo circunstancial que no está demostrado científicamente.⁷⁻⁹

Dado lo anterior, se puede concluir que los virus, tanto ADN como ARN virus, primordialmente los arbovirus pueden tener afinidad y avidez incremen-

tada por el sistema nervioso, manifestándose de diversas formas, pero que, con cada brote de ellos en un área virgen o no endémica, puede condicionar la aparición de cuadros atípicos o severos de sus manifestaciones previamente conocidas, probablemente por no existir una primoinfección ni memoria inmunológica, que hace que nuestro sistema inmune no se defiende como habitualmente lo realiza, generando mayor incidencia y prevalencia de casos con complicaciones.

Las preocupaciones actuales estriban en que los vectores tienen alta prevalencia en toda América, incluyendo especies del género *Aedes Aegypti* y *albopictus*, en menor medida el género *Culex* podría implicarse en el traslado viral hacia todas las regiones conocidas, favoreciendo la pandemia actual.

De igual forma, aún no se conoce por completo el espectro de manifestaciones que pueden ser debidas al virus Zika, destacando los cuadros neurológicos graves, muy rara vez vistos previamente, así como la alta incidencia de microcefalia que hacen suponer lo que se ha hipotetizado como neurotropismo del virus Zika.

Tras haber sido declarada emergencia de salud pública de concernencia internacional por la Organización Mundial de la Salud, actualmente se trabaja en herramientas de diagnóstico discriminante para los diversos flavivirus, planeación de modelos murinos para evaluar el efecto viral sobre el sistema nervioso y sobre el desarrollo fetal, así como en nuevos productos para control de vectores y estrategias terapéuticas efectivas, al igual que en vacunas preventivas.¹⁰

Destaca al cierre del presente escrito, la cada vez mayor relación causal de zika con síndrome de Guillain-Barré y microcefalia, que hacen suponer un gran neurotropismo, esperando ser comprobado científicamente y reconocido mundialmente.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Castellanos J., Bello J., Velandia-Romero, M. Manifestaciones neurológicas durante la infección por el virus del dengue. *Infectio*. 2014; 18(4): 167-176.
- González Duarte A. Viejos enemigos, nuevos retos: virus neurotrópicos en el siglo XXI. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(2): 136-140
- Salamano, R. & Lewin, S. Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII (3):49-58
- Oehler E, Fournier E, Leparc-Goffart I, et-al. Increase in cases of Guillain-Barré syndrome during a Chikungunya outbreak, French Polynesia, 2014 to 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(48):pii=30079. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.48.30079>
- Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:308-315.
- Restrepo-Jaramillo BN. Infección por el virus del Chikungunya. *Rev CES Med*. 2014; 28(2):313-323
- Mlakar J, Korva M, Tul N, et-al. Zika virus associated with microcephaly. *NEJM*. February 10, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1600651
- Fauci, AS & Morens, DM. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *NEJM*. January 13, 2016 DOI: 10.1056/NEJMp1600297
- Rodriguez-Morales AJ, Zika and microcephaly in Latin America: An emerging threat for pregnant travelers? *Travel Medicine and Infectious Disease* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.01.011>
- Petersen, LR, Jamieson, DJ, Powers, AM, et-al. Zika Virus. *NEJM*, 30 marzo 2016. 10.1056/NEJMra1602113.

Guía para autores

Los artículos deberán ser enviados a *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.; o por correo electrónico a revista.medica@imss.gob.mx. Se entregará acuse de recibo al autor e informe del dictamen del Consejo Editorial.

Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados ni remitidos a otra revista, excepto en forma de resumen. Todo material aceptado para su publicación quedará en propiedad de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, por lo que la reproducción del texto o sus partes requerirá autorización previa de los editores.

(Marque con una X una vez verificado el cumplimiento de cada apartado)

Carátula

- Impresión original a doble espacio en papel tamaño carta.
- Grabación electrónica en un disco etiquetado.
- Numeración consecutiva de cada página.
- Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Máximo 12 palabras.
Título corto en español. Máximo seis palabras.
- Nombre completo de los autores, sin abreviaturas, iniciales ni grados académicos.
- Dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia, así como número telefónico.

Resúmenes

- En español, extensión de 1500 caracteres con espacio.
- En inglés, extensión de 1600 caracteres con espacio.
- Organizados en forma estructurada.

Palabras clave

- En español e inglés, correspondientes al *Medical Subject Headings del Index Medicus* (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Mínimo tres, máximo cinco.

Texto

- En Arial a 12 puntos, doble espacio, con márgenes superior e inferior de 3 cm, e izquierdo y derecho de 2.5 cm.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas están indicados y expresados conforme a la nomenclatura internacional.

Cuadros

- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Máximo seis en conjunto con las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Están integrados al final del archivo de texto, después de las referencias, y realizados con tablas de Word o están importados de Excel

Figuras

- Están consideradas las fotografías, los dibujos, las gráficas y los esquemas. Deben ser máximo seis junto con los cuadros.
- Están identificadas en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- Tienen títulos y explicaciones.
- Se entrega archivo electrónico en formato TIFF o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi y máxima de 350 dpi.
- Las gráficas y los esquemas aparecen juntos en un archivo diferente al del texto y en el formato donde fueron originalmente realizadas (PowerPoint, Excel, Corel, Illustrator etcétera).

Referencias

- De 25 a 30 en artículos originales; de 25 a 35 en artículos de revisión; de 20 a 25 en artículos de práctica clínica; de 15 a 20 en reportes breves.
- Estructuradas de acuerdo con los modelos de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (versión en español <http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/Vancouver%202007.pdf>)

Artículos de publicaciones periódicas

Revilla-Monsalve MC, Arreola F, Castro-Martínez G, Escobedo-de la Peña J, Fiorelli S, Gutiérrez C et al. Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. *Rev Med IMSS*. 1995;33(5):501-4.

Libros

Corral-Corral C. *El razonamiento médico*. Madrid, España: Díaz de Santos; 1994.

Capítulos de libros

Anspaugh S. Educating library users in two-year higher education institution. En: John Lubans Jr, editor. *Educating the library user*. New York, USA: RR Bowker Company; 1974. p. 69-82.

Versión extensa de las instrucciones para los autores disponible en:

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>