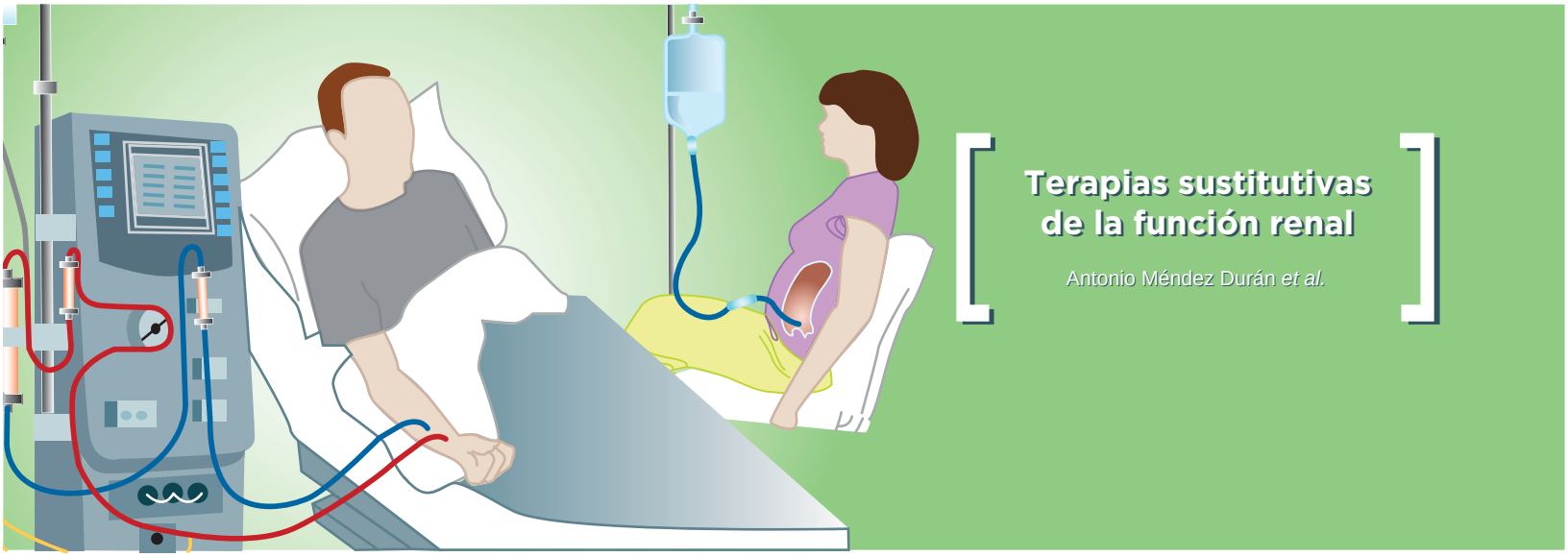
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 54 número 5 septiembre-octubre 2016

ISSN 0443-5117



Aportaciones originales

Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el IMSS
Antonio Méndez-Durán *et al.*

Opinión

La tercera ola de la cirugía cardiaca
Carlos Riera-Kinkel

Educación

Evaluación del desempeño docente en la especialización de Medicina Familiar
Adrián Martínez-González *et al.*

Revisión

El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con enfermedad arterial coronaria
Martín Rosas-Peralta *et al.*

Casos clínicos

Carcinoma escamocelular y liquen plano frente a lesiones liquenoides en boca. Reporte de caso
Lilly Esquivel-Pedraza *et al.*

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

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

vol. 54 núm. 5 septiembre-octubre 2016

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
Gilberto Pérez Rodríguez

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN EDUCATIVA
Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda 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 de México
Carlos Lavalle Montalvo
Universidad Nacional Autónoma de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina de México
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 Nacional de Geriatría
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio de Medicina Interna de México
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social
Niels Wacher Rodarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
Lydia Estela Zerón Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social

VERSIÓN ELECTRÓNICA
Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN
Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

REVISIÓN Y CORRECCIÓN DEL IDIOMA INGLÉS
Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera

BIBLIOTECÓLOGOS
David J. Esperanza Almaguer
Ana María López Jasso

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 Ciudad de México, México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 18 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 05 de septiembre 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(5):545-680
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: *Diálisis*
Por: Mylene Araiza Márquez
En artículo destacado: *Cirugía cardiaca*
Por: Mylene Araiza Márquez

Clic en los títulos

Editorial
Editorial

548
Consultorio escuela. El aprendizaje vinculado de la teoría con la práctica
Linking learning theory with practice
María Teresa Avalos-C., Eric Amador-Olvera, Lydia Zerón-Gutiérrez

Aportaciones originales
Original contributions

552
Hiperbilirrubinemia como factor predictivo de apendicitis perforada
Hyperbilirrubinemia as a predictive factor of perforated appendicitis
Bianca Alanis-Rivera, Luis Abraham Zuñiga-Vazquez, María del Carmen Silva-Escamilla

562
Factores maternos asociados al bajo peso al nacer
Maternal factors associated with low birth weight
Karen Heredia-Olivera, Oscar Munares-García

568
Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes con obesidad
Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity
Enrique Romero-Velarde, Liuba Marina Aguirre-Salas, Yussani Arelhi Álvarez-Román, Edgar Manuel Vásquez-Garibay, Erika Casillas-Toral, Salvador Fonseca-Reyes

576
Disminución de transfusiones en prematuros con anemia tratados con Eritropoyetina
Decreased transfusions in preterm infants with anemia treated with erythropoietin
José Francisco López-Catzín, Patricia Berenice Bolado-García, Gonzalo de Jesús Gamboa-López, Carolina Elizabeth Medina-Escobedo, Leydi Rubí Cambranes-Catzim

581
Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años
Frequency of invasive fungal infections in a Mexican High-Specialty Hospital. Experience of 21 years
Luis Javier Méndez-Tovar, Jessica Aline Mejía-Mercado, Patricia Manzano-Gayosso, Francisca Hernández-Hernández, Rubén López-Martínez, Israel Silva González

588
Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social
Current status of alternative therapies renal function at the Instituto Mexicano del Seguro Social
Antonio Méndez-Durán, Manuel Humberto Ignorosa-Luna, Gilberto Pérez-Aguilar, Francisco Jesús Rivera-Rodríguez, José de Jesús González-Izquierdo, Javier Dávila-Torres

594
Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de la salud
Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of health-care workers
Claudia Nelly Orozco-González, Laura Cortés-Sanabria, Juan José Viera-Franco, José Juan Ramírez-Márquez, Alfonso M Cueto-Manzano

Artículos de opinión

602
La tercera ola de la cirugía cardiaca
The third wave of cardiac surgery
Carlos Riera-Kinkel

Educación
Education

612
Evaluación del desempeño docente en la especialización de Medicina Familiar
Teacher's perfomance assessment in Family Medicine specialization
Adrián Martínez-González, Francisco J Gómez-Clavelina, Isaías Hernández-Torres, Fernando Flores-Hernández, Melchor Sánchez-Mendiola

Artículos de revisión
Review articles

620
Revisión actual de la epidemiología de la leptospirosis
Current review of the epidemiology of leptospirosis
Marco Torres-Castro, Silvia Hernández-Betancourt, Piedad Agudelo-Flórez, Esteban Arroyave-Sierra, Jorge Zavala-Castro, Fernando I. Puerto

626
Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales
Cannabis: Effects in the Central Nervous System. Therapeutic, societal and legal consequences and legal consequences
Victor Manuel Rivera-Olmos, Marisela C. Parra-Bernal

636
El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con enfermedad arterial coronaria
Treatment of hypertension in patients with coronary arterial disease
Martín Rosas-Peralta, Gabriela Borrayo-Sánchez, Alejandra Madrid-Miller, Erick Ramírez-Arias, Gilberto Pérez-Rodríguez

Casos clínicos
Clinical cases

664
Síndrome de Morgagni-Stewart-Morel. Reporte de caso y revisión de la literatura
Morgagni-Stewart-Morel Syndrome. Case report and review of the literature
Abraham Edgar Gracia-Ramos

670
Hidrocistoma apocrino asociado con tofo gotoso en pabellón auricular
Apocrine hidrocystoma associated with gouty tophi of the pinna
Tamara Gracia-Cazaña, Levgenia Pastushenko, Marta Lorda, Esteban Padgett, Ana Luisa Morales-Moya

673
Carcinoma escamocelular y liquen plano frente a lesiones liquenoides en boca. Reporte de caso
Oral squamous cell carcinoma and lichen planus vs. lichenoid lesions. Case report
Lilly Esquivel-Pedraza, Laura Fernández-Cuevas, Ana Lilia Ruelas-Villavicencio, Brenda Guerrero-Ramos, Amparo Hernández-Salazar, María del Pilar Milke-García, Silvia Méndez-Floresa

680
Instrucciones para autores
Instructions for authors

Consultorio escuela. El aprendizaje vinculado de la teoría con la práctica

Linking learning theory with practice

It is often said that it is easier to learn what is observed and practiced on a daily basis; to the need to effectively link theory with practice considered in the process of teaching and learning, many strategies have been developed to allow this process to be carried out in a more efficiently maner. It is, therefore, very important to recognize that an appropriate teacher/student relationship is essential for students to acquire the skills and abilities required.

Keywords: Education, Medical, Continuing; Learning

Frecuentemente se dice que es más fácil aprender aquello que se observa y se practica de manera cotidiana; ante la necesidad de vincular efectivamente la teoría con la práctica considerada en el proceso de enseñanza-aprendizaje, se han desarrollado estrategias que permitan que este proceso se lleve a cabo de maner más eficiente. Por tanto, es importante reconocer que una adecuada relación profesor/alumno es fundamental para que este adquiera las las habilidades y destrezas requeridas.

Palabras clave: Educación Médica Continua; Aprendizaje

María Teresa Avalos-C.,[a] Eric Amador-Olvera,[a] Lydia Zerón-Gutiérrez[a]

[a]División de Educación Continua, Coordinación de Educación en Salud, Unidad de Educación Investigación y Políticas de Salud, Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Lydia Zerón-Gutiérrez
Correo electrónico: lydia.zeron@imss.gob.mx;
lydia zeron@yahoo.com.mx

Recibido: 01/06/2016
Aceptado: 15/06/2016

Conscientes de que en el proceso de enseñanza-aprendizaje inciden una diversidad de variables que son determinantes, tales como: el docente, el ambiente educativo, la resolución de conflictos, variables actitudinales que influyen en las relaciones entre profesor y alumno, entre otros, nos hemos propuesto encontrar la estrategia que facilite este proceso, tomando como punto de partida al alumno por sí mismo.

Considerando que los alumnos son entes activos en la elaboración de conocimientos y que cada uno de ellos procesa la información de acuerdo con sus propias limitaciones y alcances conceptuales, la tarea que nos corresponde es la de identificar y presentar estrategias de aprendizaje que faciliten esta tarea.

Debido a la estrecha vinculación que existe entre los elementos teóricos y la ejecución de los mismos en la práctica clínica, las estrategias vivenciales y observacionales cobran vital importancia para el médico en proceso de especialización.

En el marco del trabajo desarrollado para la especialización de los médicos generales de base en el Instituto Mexicano del Seguro Social, la atención médica debe estar sustentada por un bagaje de conocimientos que hagan sentido a la propia conceptualización del médico/alumno, y que impacten en la atención de sus pacientes.

El presente trabajo presenta la propuesta institucional para efectuar dicha vinculación a través de una estrategia educativa que la propicie. Se trata de fomentar el aprendizaje de procedimientos que permitan al alumno desarrollar su autonomía y su capacidad para utilizar por sí mismo técnicas que mejoren sus procesos de atención y de enseñanza-aprendizaje, e incluso que sea competente para intentar el desarrollo de nuevos procedimientos.

Iniciaremos por precisar si el tipo de aprendizaje que se requiere es el que genera cambios de comportamiento, lo que nos acercaría a la teoría Conductista; o bien, si lo que se busca es un cambio en la competencia

del médico/alumno para responder a una situación en particular, entonces nos acercaríamos hacia la teoría del Cognitivismo, desde la cual, por supuesto y de una manera más trascendental, se sugiere un cambio a un nivel interno, es decir en el marco de significados.

En el aprendizaje tenemos una *postura integradora*, donde se desarrollan destrezas o habilidades prácticas, se adoptan nuevas estrategias de contenido y se busca que el alumno se apropie de actitudes, valores y normas que rigen su comportamiento.

Por lo tanto, si conceptualizamos al aprendizaje, hablaríamos de un proceso cognitivista constituido por conocimientos, hábitos y estilos que son diferentes y únicos en cada alumno, y que se reflejan en la toma de decisiones personales e individuales, por supuesto, influidos por el contexto.

Cada alumno adoptará su propio estilo de aprendizaje, que variará de acuerdo a la edad y al nivel de exigencia en la tarea de aprendizaje. Ahora bien, esta forma de aprender es modificable, pues en la medida que el alumno se confronta con su experiencia y la vinculación con su práctica, descubre mejores formas de aprender.

Las tendencias actuales mencionan que las condiciones cognitivas están genéticamente dadas y que se desarrollan en la interacción con el contexto de vida. Es decir, lo que se va aprendiendo y la educación que se recibe, se transforma en experiencia; así que los procesos de aprendizaje y la experiencia se entretejen para potencializar lo que ya se tiene y son reforzados o debilitados por los estímulos que se reciben.

Se tendría entonces una *teoría integrativa* al asumir que tanto el cambio en la conducta como la transformación cognitiva son útiles, retomando para ello dos característica peculiares de la actividad humana, como son la capacitad de autorreflexión y de vigilancia permanente, que parecen ser constantes y que reflejan la complejidad de la generación de conocimientos.

Se vincula entonces el conocimiento sobre el propio aprendizaje y las estrategias para dar un mejor rendimiento académico. Esta vinculación se determina por la relación entre quien aprende (alumno) y a quien observa (profesor) en su entorno para aprenderle.

Nos enfocamos, pues, en lo que se ha denominado *metacognición* por algunos autores; estamos en el momento de plantear entonces, la estrategia educativa que dé respuesta a la necesidad institucional y profesional al especializar a un médico.

El "consultorio escuela" como estrategia de aprendizaje

Las estrategias de aprendizaje, son secuencias integradas de procedimientos o actividades que se eligen con el propósito de facilitar la adquisición, el almacenamiento y/o la utilización de la información y conducirlas hacia la elaboración de conocimientos.

Las estrategias, que no pueden implementarse al margen de las disciplinas temáticas y únicamente teóricas, deben facilitar el desarrollo de las habilidades y capacidades generales del alumno que son necesarias para un aprendizaje significativo.

Se requiere que el alumno esté en contacto con diversos elementos que le faciliten el desarrollo de la metacognición y con ello la posibilidad de vincular los aspectos teóricos vertidos en el espacio áulico, con las características que debe tener su labor asistencial al estar con cualquier paciente.

De esta forma tendremos un médico/profesor que establece una relación con el médico/alumno desde la observación hasta el análisis de lo que sucede durante una consulta médica, en un entorno denominado "consultorio", que sirve a su vez de "escuela" (que desde su raíz implica el espacio donde se aprende).

El ámbito de aplicabilidad de dichos conocimientos elaborados incluye toda actividad médica que se lleve a cabo en la atención de los pacientes, ya que tienen su origen en el contexto laboral en el que el propio alumno se desenvuelve.

Para esta propuesta, se ha definido como el objetivo terminal de esta forma de aprender, o estrategia de aprendizaje, la competencia para desarrollar habilidades conceptuales, clínicas y ejecutivas en el manejo de las diferentes enfermedades por el médico/alumno, con el análisis detallado de los métodos y técnicas de exploración, la obtención de datos objetivos y subjetivos, a fin de fortalecer las habilidades clínico-diagnóstico-terapéuticas para la mejor atención del paciente.

Específicamente se pretende que sea competente en:

- Integrar los datos clínicos obtenidos de una adecuada anamnesis.
- Adquirir la habilidad para realizar una exploración física adecuada.
- Desarrollar la habilidad de seleccionar los auxiliares diagnósticos más adecuados para cada caso.
- Desarrollar la competencia necesaria para tener precisión diagnóstica.
- Desarrollar la competencia para la elaboración de plan terapéutico adecuado del paciente.
- Establecer una adecuada relación médico-paciente.

Estas competencias están estrechamente vinculadas al aprendizaje reflexivo que se fortalecerá en el hacer, al observar al médico/profesor y que le permitirá, además, la elaboración de las siguientes competencias genéricas y atributos:

- Proponer soluciones a problemas a partir de métodos establecidos, pensamiento crítico analítico e investigativo de la información médica.
- Dar seguimiento a procesos del conocimiento con

actitud constructiva, congruente con los conocimientos y habilidades que necesita adquirir.
- Desarrollar habilidades de comunicación efectiva en el ejercicio médico profesional.
- Aplicar valores profesionales y bioéticos en los problemas del ejercicio médico.

Esta forma de aprender, a través de la observación vivencial, le permitirá al médico/alumno, con la orientación del médico/profesor, descubrir cuáles son los rasgos que perfilan su propio quehacer e identificar cuáles de esos rasgos debe utilizar en cada situación para obtener mejores resultados.

Se ha demostrado que se aprende con más efectividad cuando se observa lo que se hace, es decir, si el medico/profesor brinda atención a un paciente mientras el médico/alumno observa, se van desarrollando posibilidades de aprendizaje que conducen a aprendizajes significativos.

Esta forma de hacerlo ofrece la ventaja de mantener a un médico/profesor cercano siempre a su propio quehacer como médico, a la conservación de sus propias habilidades y aptitudes clínicas y a un médico/alumno que las desarrollará o perfeccionará.

Ahora bien, tenemos claro que no solo la observación conducirá al médico/alumno hacia el logro de lo que específicamente se pretende, ni controlará el aprendizaje, por lo que el médico/alumno también deberá atender pacientes bajo la supervisión de su médico/profesor, invirtiendo entonces la observación.

Es ahora el médico/profesor quien observará al médico/alumno en su hacer para identificar cuáles son sus debilidades y fortalezas y conducirá el aprendizaje hacia la aplicación de técnicas eficaces que faciliten el aprendizaje significativo.

De igual manera que un alumno de cirugía adquiere en el quirófano las habilidades y destrezas necesarias para su quehacer cotidiano, observando y haciendo bajo la supervisión de sus profesores, el médico/alumno de la especialidad de Medicina Familiar lo hará en el consultorio.

Cada médico/alumno tiene una forma diferente de aprender para aprender, y esta identificación realizada por el médico/profesor tiene como ventaja orientar el propio proceso de enseñanza-aprendizaje sin dejar de lado aquellos aspectos de la cultura que determinan el aprendizaje en un alumno con un bagaje de experiencias a lo largo de su propio desempeño como clínico.

En este punto no se pretende fomentar el desaprender, sino la optimización de lo que ha aprendido, de manera autorreflexiva y de vigilancia, lo que nos conduce nuevamente a la metacognición, y para lograrlo se debe identificar cómo lo que se observa es modificado por la propia observación del médico/profesor.

Se puede afirmar que el aprendizaje no puede ser una mera acumulación de información, sino la integralidad entre los nuevos conocimientos con los antiguos, la reorganización y resignificación de estos últimos y la experiencia aprendida.

Se considera que esta integración, la reorganización y la resignificación de conocimientos debe afectar tanto al "saber algo de algo" (esquemas conceptuales), como el "saber qué hacer con algo" (conocimientos sobre procedimientos) y al "saber cuándo hacerlo" (conocimientos sobre las condiciones en qué usar lo que se sabe).

De esta forma, la *Estrategia de Aprendizaje* es un proceso mediante el cual se eligen, coordinan y aplican las habilidades cognitiva y procedimentales en la relación entre el aprendizaje significativo y el aprender a aprender, dejando de manifiesto la importancia que tiene la relación del pensamiento con la experiencia, es decir, la metacognición.

El médico/alumno aplica en situaciones de aprendizaje la resolución de un problema expuesto como una enfermedad, al brindar la atención al paciente y es la interacción con el propio paciente lo que genera recursos de aprendizaje y la interacción con su médico/profesor generará conocimientos.

Metodología

- Ubicación de un consultorio donde se llevará a cabo la actividad en la Unidad Médica Sede del curso, durante los días de la semana que se requieran para cubrir la rotación de los alumnos.
- Además del profesor titular del curso, se encontrarán realizando la actividad dos médicos/alumnos, quienes atenderán cuatro pacientes, lo cual dará la posibilidad de que roten seis médicos/alumnos, por turno laboral.
- Asignación de pacientes por el Jefe de Departamento Clínico de la Unidad Médica Sede de acuerdo a sus necesidades asistenciales, considerando la posibilidad de seguimiento en algunos casos.
- Consulta médica con una duración de 15 minutos.
- Consultas de primera vez a las que se hará seguimiento
- Consultas subsecuentes con investigación en el expediente clínico y seguimiento.
- Consentimiento informado por escrito con firma del paciente para la filmación de su consulta para su análisis posterior.
- Nota médica impresa de cada paciente para su análisis en el taller de revisión de expediente clínico.
- Nota escrita por el médico/alumno con argumentación diagnóstica-terapéutica basada en las habilidades conceptuales clínicas, que considera ha implementado en la consulta y en la literatura

médica actualizada; mínimo media cuartilla por paciente para entregarse en la siguiente sesión académica en aula.
- Nota escrita por el médico/profesor con argumentación diagnóstica-terapéutica basada en las habilidades conceptuales clínicas observadas durante el desarrollo de la consulta y en la literatura médica actualizada; mínimo media cuartilla por paciente para debatirse en la siguiente sesión académica en aula.
- Aplicación de la cédula de evaluación diseñada para tal fin.
- Comentarios del aprendizaje por el médico/profesor y los médicos/alumnos, de manera plural al finalizar la actividad.

Existen investigaciones que ponen de manifiesto que la atención selectiva en el alumno mejora con la edad y se favorece el conocimiento de procesos mnemotécnicos, por lo que se hace necesario que el médico/profesor los utilice como técnica didáctica, durante esta estrategia metacognitiva.

A partir de los resultados que se obtengan, el médico/profesor tiene la oportunidad de implementar indicadores de estudio y aprendizaje útiles para desarrollar en el marco de la propia especialidad, el diseño y elaboración de programas de estudio que superen lo tradicional, así como conocer si existe relación entre el rendimiento académico del médico/alumno con la profundización del conocimiento y su hacer en el consultorio.

Deberá identificar si existe, o no, relación entre la motivación para el estudio y el empleo de estrategias metacognitivas en el aprendizaje y resolución de problemas. De esta forma se puede dar respuesta a una de las demandas de esta formación puestas de manifiesto por los indicadores de atención médica.

Conclusión

Esta estrategia de aprendizaje permite la implementación de diferentes tipos de la misma, tales como:

- Estrategias disposicionales y de apoyo.

Estas estrategias son las que ponen la marcha del proceso y ayudan a sostener el esfuerzo a través de:
- Estrategias afectivo-emotivas y de automanejo: procesos motivacionales, actitudes adecuadas, autoconcepto - autoestima, sentimiento de competencia, relajación, control de la ansiedad, reducción del estrés.
- Estrategias de control del contexto: creación de condiciones ambientales adecuadas, control del espacio, del tiempo, del material.
- Estrategias de búsqueda, recopilación y selección de información.

El médico/alumno debe aprender cuáles son las fuentes de información y cómo acceder a ellas para disponer de las mismas. Debe aprender mecanismos y criterios para seleccionar información pertinente y para su lectura crítica.
- Estrategias de procesamiento y uso de la información:

A través de:
- Estrategias atencionales, dirigidas al control de la atención y a centrarse en la tarea.
- Estrategias de codificación, elaboración y organización de la información: procesos de personalización de la información, para integrarla mejor en la estructura cognitiva, a través de tácticas como el subrayado, epigrafiado, resumen, esquema, mapas conceptuales, cuadros sinópticos.
- Estrategias de repetición y almacenamiento, procesos de retención y memoria a corto y largo plazo, a través de tácticas como la copia, repetición, recursos mnemotécnicos, establecimiento de conexiones significativas.
- Estrategias de personalización y creatividad: el pensamiento crítico, la reelaboración de la información, las propuestas personales creativas.
- Estrategias de recuperación de la información: procesos de recuerdo y recuperación, a través de tácticas como ejercicios de recuerdo, de recuperación de la información siguiendo la ruta de conceptos relacionados.
- Estrategias de comunicación y uso de la información: utilizar eficazmente la información para tareas académicas y de la vida cotidiana, a través de tácticas como la elaboración de informes, la realización de síntesis de lo aprendido, la simulación de exámenes, autopreguntas, ejercicios de aplicación y transferencia.
- Estrategias metacognitivas, de regulación y control:

Se refieren al conocimiento, evaluación y control de las diversas estrategias y procesos cognitivos, de acuerdo con los objetivos específicos y en función del contexto a través de:
- Conocimiento: de la propia persona, de las estrategias disponibles, de las destrezas y limitaciones, de los objetivos de la tarea y del contexto de aplicación.
- Control de:
  - Planificación: del trabajo, estudio, exámenes, etc.
  - Evaluación, y regulación: verificación y valoración del propio desempeño, control de la tarea, corrección de errores y distracciones, reconducción del esfuerzo, rectificaciones, autorrefuerzo, desarrollo del sentimiento de autoeficacia.

Nuestro interés por encontrar una mejora en los resultados de la especialización está guiado por orientaciones psicopedagógicas que faciliten el desarrollo heurístico del abanico de alternativas educativas.

Hiperbilirrubinemia como factor predictivo de apendicitis perforada

Bianca Alanis-Rivera,[a] Luis Abraham Zuñiga-Vazquez,[b]
María del Carmen Silva-Escamilla[a]

Hyperbilirrubinemia as a predictive factor of perforated appendicitis

Background: Recent studies considered hyperbilirubinemia as a marker to identify the presence of perforated appendix. The aim of the study is to verify that the presence of hyperbilirubinemia is a useful marker to identify the presence of perforated appendix before surgery, and thereby, provide early treatment to avoid progression of the disease and its complications.
Methods: This is a retrospective study, which identified 225 patients, who met the inclusion and exclusion criteria, from January 2012 to October 2014 at the IMSS General Hospital 29, taking into account laboratory results and postoperative, performing a univariate, bivariate and multivariate analysis.
Results: 56.9% showed bilirubin < 1, from which 16.4% presented perforation, while 43.1% showed bilirubin > 1, 62.88% presented perforated appendicitis. Hyperbilirubinemia increases 17 times the risk of perforated appendix (RMP: 17.63; IC 95%: 6.882-45.207; $p < 0.001$) which is statistically significant.
Conclusions: Considering the limitations of this study, it can be inferred that hyperbilirubinemia is present in a great number of patients with perforated appendicitis, so it could be considered a relevant laboratory test to include within the protocol of appendicitis, which in turn, may determine a better planning for the surgical approach.

Keywords	Palabras clave
Hyperbilirubinemia	Hiperbilirrubinemia
Appendix	Apéndice
Appendicitis	Apendicitis

Recibido: 24/04/2015 **Aceptado:** 13/07/2015

La apendicitis aguda (AA) es la inflamación del apéndice cecal o vermiforme, que inicia con obstrucción de la luz apendicular, y que tiene como consecuencia el incremento de la presión intraluminal y riesgo de perforación.

La importancia de la apendicitis aguda radica en que es considerada la causa de abdomen quirúrgico de urgencia más frecuente a nivel mundial,[1] con una prevalencia en nuestro país de 47.79% de los padecimientos quirúrgicos de urgencia[2] y una incidencia de 1.5 a 1.9 por cada 1000 habitantes;[3] anualmente se diagnostican e intervienen más de 250 000 casos en Estados Unidos.[4] Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con un riesgo durante la vida de presentarla de 8.6 y 6.7% respectivamente,[5] la población más afectada se encuentra entre los 25 a 35 años.[6]

Se presentan apendicetomías negativas entre el 5 al 40% y en otros casos la sugerente presencia de apendicitis perforada (AP) presenta una intervención tardía en el 5 al 30%,[7] lo que origina, a su vez, un incremento de la mortalidad de 0.3% en apendicitis aguda a 6.5% en el caso de apendicitis perforada.[8]

Un AP involucra múltiples complicaciones que pueden poner en riesgo la vida cursando como una infección de la herida quirúrgica (8 a 15%), perforación (5 a 40%), abscesos (2 a 6%), sepsis y muerte (0.5 a 5%).[9]

La fisiopatología descrita por Fitz[10] sugiere que una vez que se instaura la apendicitis, la perforación es solo cuestión de tiempo para que se presente.

El diagnóstico de apendicitis aguda se basa, principalmente, en los hallazgos clínicos, los cuales son difíciles de identificar y correlacionar con la apendicitis aguda, en especial durante las primeras horas del cuadro clínico.[11] Aunado a la dificultad para poder diferenciar clínicamente la presencia de una apendicitis aguda no perforada de una apendicitis perforada en especial en pacientes ancianos o niños.[12]

El diagnóstico temprano o la identificación de complicaciones en el paciente que presenta abdomen agudo es el reto al cual nos enfrentamos, a pesar de que se han desarrollado avances en las técnicas diagnósticas de laboratorio e imagen.[13]

[a]Departamento de Epidemiología, Unidad de Medicina Familiar 29, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México
[b]Departamento de Cirugía General, Hospital General "Rubén Leñero", Secretaría de Salud del Distrito Federal, Ciudad de México, México

Comunicación con: Bianca Alanis-Rivera
Teléfono: (55) 5771 3933
Correo electrónico: biancalanis@hotmail.com

Resumen

Introducción: en estudios recientes se considera la hiperbilirrubinemia como un marcador para identificar la presencia de apendicitis perforada. El objetivo del estudio es comprobar que la presencia de hiperbilirrubinemia es un marcador útil para identificar preoperatoriamente a los pacientes con presencia de perforación apendicular, y de esta manera proporcionar un tratamiento oportuno evitando la progresión de la patología y sus complicaciones.
Métodos: estudio retrospectivo, con 225 pacientes, los cuales contaban con los criterios de inclusión y exclusión, del periodo de enero de 2012 a octubre del 2014 en el HGZ 29 del IMSS, tomando en cuenta resultados de laboratorio y posquirúrgico, realizando análisis univariado, bivariado y multivariado.
Resultados: el 56.9% presentó bilirrubina < 1, de los cuales el 16.4% presentó perforación, mientras que el de 43.1% con bilirrubina > 1, el 62.88% presentó apendicitis perforada. La hiperbilirrubinemia incrementa 17 veces más el riesgo de presentar apendicitis perforada (RMP: 17.63; IC 95%: 6.882-45.207; $p < 0.001$), lo que resulta estadísticamente significativo.
Conclusiones: considerando las limitaciones de este estudio, se puede inferir que la hiperbilirrubinemia está presente en un mayor número de pacientes con apendicitis perforada, por lo cual podría ser considerado como un estudio de laboratorio relevante para incluir dentro del protocolo de apendicitis, lo cual, a su vez, puede determinar una mejor planeación para el abordaje quirúrgico.

En estudios recientes se ha propuesto que los niveles de bilirrubina se encuentran asociados a la presencia de apendicitis perforada o gangrenosa.[14] Una prueba bioquímica, como el nivel de bilirrubina, puede ser útil en conjunción con hallazgos clínicos para decidir qué pacientes son propensos a tener apendicitis complicada y deben ser considerados para la cirugía inmediata.[15]

La hiperbilirrubinemia es el resultado de un desequilibrio entre la producción y excreción de bilirrubina por el hígado. El hígado recibe sangre, principalmente a través del sistema venoso portal, de los órganos abdominales; en un pequeño porcentaje, incluso en personas sanas, las bacterias se encuentran en la sangre portal, las cuales son eliminadas por la desintoxicación y la acción inmunológica del sistema reticuloendotelial (RES) del hígado que actúa como primera línea de defensa en la limpieza de sustancias tóxicas, bacterias y sus productos, pero cuando la carga bacteriana supera la función de las células Kupffer, puede provocar la disfunción o daño de los lo que se refleja en el aumento de la bilirrubina sérica (SB) solo o en combinación con las enzimas hepáticas dependiendo del tipo, gravedad y lugar de la lesión. Recientemente, otras sustancias conocidas como citoquinas, por ejemplo, IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF), también se han marcado como responsables de la disminución de la excreción de bilirrubina y pueden provocar un aumento en el nivel de la SB y sin aumento de las enzimas hepáticas.[16]

Diversos estudios han demostrado que piemia portal puede seguir a una infección de intestino terminal, resultando en flebitis portal o émbolos sépticos.[17] La isquemia, debido a la disminución del flujo sanguíneo portal hacia el hígado, es el mecanismo de la lesión hepática. En ambos casos, por encima de la lesión hepática, conduce a la disfunción de los hepatocitos y del túbulo, lo que conduce a un tipo mixto de la hiperbilirrubinemia (hepatocelular y la colestasis intrahepática).[18] También puede estar relacionado con el efecto colestásico de la endotoxina que actúa sobre la Na/K ATPasa. Todos los componentes de la bilis muestran un mayor nivel en el suero. La conjugación de la bilis está intacta, pero la excreción es defectuosa.[19]

Determinar el algoritmo para el diagnóstico de AP nos permitiría reducir la frecuencia de complicaciones, el número de operaciones secundarias a las complicaciones y puede contribuir significativamente en la disminución de costos y estancia hospitalaria.

Métodos

Este estudio fue realizado en el Hospital General de zona con Unidad de Medicina Familiar 29. El tipo de estudio que se realiza es observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, en el que se incluyeron todos los expedientes de pacientes de enero del 2012 a octubre del 2014 que contaban con nivel de bilirrubina previa al procedimiento quirúrgico y que fueron diagnosticados con apendicitis aguda. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes personales de enfermedades que cursen u ocasionen elevación de las bilirrubinas como: alcoholismo, promiscuidad, enfermedades de transmisión sexual, uso de drogas intravenosas, transfusiones previas, tatuajes, trasplantes de órganos, hepatitis previa, medicamentos colestásicos, cáncer, eventos ictéricos previos, colelitiasis, enfermedad hemolítica, pancreatitis, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, lupus eritematoso sistémico y expedientes que no cuenten con diagnóstico posquirúrgico; se eliminaron del estudio los pacientes con diagnóstico posquirúrgico de apendicitis reactiva o que no corresponda a enfermedad apendicular.

Se tomó como concepto de apendicitis perforada a la solución de continuidad reportada por el cirujano en la nota posquirúrgica. Se consideró como hiper-

bilirrubinemia cualquier nivel ≥ 1 mg/dL. La edad se clasificó en 5 grupos para el análisis univariado, sin embargo para análisis posteriores se clasifica en mayores de 60 años y menores de 60 años. El inicio de los síntomas se toma como punto de corte más de 48 horas o menos de 48 horas de evolución.

Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo bajo las consideraciones éticas indicadas en la Ley General de Salud, en su Título segundo: "De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos", que la cataloga como investigación sin riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes y otros, por lo que se podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

Estadística

La recopilación de la información se sometió a revisión y codificación, captura y análisis de datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.

Se consideraron las variables cualitativas y se expresaron como frecuencias absolutas y relativas; de la misma forma, con las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central o medidas de dispersión, distribución no normal, así como prevalencias puntuales con intervalos de confianza al 95%. Se analizaron los datos utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, encontrando una significancia asintótica < 0.05, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas. En la comparación de las variables independientes continuas en los grupos con o sin perforación se aplicó *U* de Mann-Withney por resultar sin distribución normal.

Para el análisis de las diferencias de proporciones, la asociación y magnitud de la asociación entre las variables independientes nominales con respecto a los grupos referidos con y sin hiperbilirrubinemia, se utilizó la prueba de Chi cuadrada de Pearson, Chi cuadrada de Mantel y Haenszel y ANOVA, cabe mencionar que en caso el caso de los valores menores a lo esperado se aplicó la prueba exacta de Fisher.

A partir del análisis bivariado se seleccionaron las variables independientes que resultaron significativamente asociadas a la presencia de apendicitis perforada.

Se consideró el modelo de regresión logística binaria para apendicitis perforada que incluyó los factores: nivel de bilirrubina, fiebre, leucocitosis y días de estancia intrahospitalaria, ajustado por edad y género.

Resultados

Se encontró un total de 1197 pacientes intervenidos por apendicitis aguda, de los cuales, el 29.65% (355) se realizaron en el 2012; 39.93% (478) durante el 2013, y 30.46% (364) hasta octubre del 2014. Se estudiaron 225 pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de apendicitis aguda pertenecientes al servicio de Cirugía General; de los cuales el 63.6% correspondió a apendicitis perforada y una frecuencia de apendicitis Fase IV de 36.4% (cuadro I). La mediana de edad fue de 34 años, con un rango intercuartil de 74 (cuadro II). La mayor prevalencia de apendicitis y apendicitis perforada se identificó en el grupo de edad de 18 a 29 años, con una frecuencia de 40.4% (91) y con una prevalencia de 12.44% (IC 95%: 11.02-20.37). Con respecto al sexo, 127 hombres (56.4 %) presentaron apendicitis, de los cuales 21.33% (IC 95%: 16.49-27.14) correspondieron a apendicitis perforada (cuadro III). La mediana de inicio de los síntomas fue de 2 días, en aquellos con más de 48 horas de evolución, el 22.7% (IC 95%: 17.68-28.57) estaban perforadas. En las personas que presentaron AA, la mediana del nivel de bilirrubina fue de 0.9 g/dL; la hiperbilirrubinemia en pacientes con AP correspondió al 27.1% (IC 95%: 21.72-33.27) (cuadro IV).

Cuadro I Distribución de variables cualitativas en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda. HGZ/UMF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Factores	*n*	Frecuencia (%)
Sexo		
Masculino	98	43.6
Femenino	127	56.4
Edad (años)		
18-29	91	40.4
30-39	55	24.4
40-49	28	12.4
50-59	23	10.2
Más de 60	28	12.4
Nivel de bilirrubina		
< 1 mg/dL	128	56.9
≥ 1 mg/dL	97	43.1
Dx posquirúrgico		
Fase I	48	21.3
Fase II	61	27.1
Fase III	34	15.1
Fase IV	82	36.4
Apéndice		
Perforada	143	63.6
No perforada	82	36.4

Cuadro II Distribución de variables cualitativas en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda. HGZ/UMF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Variable	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Edad (años)	18	74	18	92
Inicio de síntomas (días)	2	9	1	10
Leucocitos (10^3/mL)	15	24.6	5.4	30
Neutrófilos (%)	82.6	96	0	96
Bilirrubina total	0.9	4.2	0.2	4.4
Bilirrubina directa	0.2	1.5	0.1	1.6
Bilirrubina indirecta	0.6	3.6	0	3.6
DEIH	3	12	1	13

DEIH = Días de estancia intrahospitalaria

No se observó diferencia entre hombres y mujeres con apendicitis perforada, ya que se obtuvo una razón de momios de prevalencia (RMP) de 1.14 (IC 95%: 0.66-1.98); igualmente, respecto a la edad mayor a 60 años (RMP: 0.447; IC 95%: 0.201-0.993).

La hiperbilirrubinemia incrementa casi nueve veces el riesgo de AP (RMP: 8.63; IC 95 %: 4.62-16.10) que en aquellos con niveles normales. En aquellos pacientes con más de 48 horas de evolución se encontró un riesgo de 6.46 veces de presentar AP (IC 95%: 3.53-11.83). En cuanto a los niveles de leucocitosis no se presentó una diferencia significativa entre ambos grupos (RMP: 1.23; IC 95%: 0.553-2.77) (cuadro V). Los pacientes con AP presentaron un incremento en la estancia hospitalaria de un 50%. Al realizar el análisis multivariado, la variable que presentó mayor relevancia fue la presencia de hiperbilirrubinemia con 17 veces más de riesgo, comparado con aquellos con niveles normales de bilirrubina (RMP: 17.63; IC 95%: 6.882-45.207; $p < 0.001$); las mujeres tuvieron 2.6 veces más de riesgo de AP (RMP: 2.6; IC 95%: 1.071-6.334), y en los pacientes con mayor retraso en el diagnóstico, se encontró un incremento de 4.39 veces el riesgo (IC 95%: 1.927-10.0) (cuadro VI).

En lo referente a hiperbilirrubinemia, se obtuvo una sensibilidad de 74.34% y especificidad de 74.82%, comparado con leucocitosis con 87 y 85% respectivamente, con un área bajo la curva de 0.785 para hiperbilirrubinemia y 0.519 para leucocitosis (figuras 1 y 2). De la misma forma, el valor predictivo positivo fue de 62.8% para hiperbilirrubinemia y 37.1 para leucocitosis (cuadro VII).

Discusión

Se presentó un estudio observacional que permitió representar la prevalencia de apendicitis perforada en pacientes que presentaron hiperbilirrubinemia en el Hospital General de Zona 29.

De los casos de apendicitis aguda en el HGZ 29 se encontró una prevalencia de apendicitis de 35%, siendo la principal causa de cirugía, lo que se correlaciona con lo publicado por Varadhan *et al.*[1] que refieren a este padecimiento como la causa quirúrgica más frecuente a nivel mundial. La mayor prevalencia se observó en los pacientes de entre 18 y 39 años de edad con 39%, lo que es consistente con lo referido por Yahya A. Al-Abed[20] y Young Ran Hong *et al.*[21,22] que mencionan como población mayormente afectada aquella entre los 25 a 35 años.

En cuanto al género, pudimos encontrar diferencia con lo informado por diversos autores[11] sobre que la mayor prevalencia obtenida fue en hombres. Lo anterior se podría explicar, debido a que la mayoría de la población adscrita a esta unidad es femenina. Se encontró consistencia con lo referido por Kearney *et al.*[23] sobre la importancia que tiene el periodo de tiempo entre el inicio del padecimiento y la atención médica, ya que se obtuvo una mayor prevalencia de apendicitis perforada en un cuadro clínico con más de 48 horas de evolución (22.7%), comparada con menor tiempo transcurrido (13.8%).[24,25] Igualmente, el riesgo de perforación es mínimo dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas y se incrementa con el paso de los días, como lo refieren Temple *et al.*[26,27] y que se correlaciona con lo encontrado en presente estudio, ya que los pacientes con menos de 48 horas de evolución presentaron menor frecuencia de apendicitis perforada (21.42%).

En este estudio se identificó una mediana de 0.9 mg/dL en el nivel de bilirrubina, comparado con los resultados de Sand *et al.*[28,29] quienes obtuvieron un promedio de 0.9 mg/dL y una media de 0.7 mg/dL,

Cuadro III Análisis univariado de variables en pacientes con apendicitis aguda. HGZ/UMF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Variables	Variable dependiente				*n*	Prevalencia (%)	IC 95%
	Apéndice perforada		Apéndice no perforada				
	n	(%)	*n*	(%)			
Sexo							
Femenino	34	(15.1)	64	(28.4)	98	15.11	11.02-20.37
Masculino	48	(21.3)	79	(35.1)	127	21.33	16.49-27.14
Edad (años)							
18-29	28	(12.4)	63	(28)	91	12.44	8.75-17.4
30-39	13	(5.8)	42	(18.7)	55	5.78	3.41-9.63
40-49	15	(6.7)	13	(5.8)	28	6.67	4.08-10.71
50-59	11	(4.9)	12	(5.3)	23	4.89	2.75-8.54
> 60	15	(6.7)	13	(5.8)	28	6.67	4.08-10.71
Inicio de Síntomas (hrs)							
< 48	31	(13.8)	114	(50.7)	145	13.78	9.88-18.89
> 48	51	(22.7)	29	(12.9)	80	22.67	17.68-28.57
Nivel de bilirrubina							
< 1 mg/dL	21	(9.3)	107	(47.6)	128	9.33	6.19-13.85
≥ 1 mg/dL	61	(27.1)	36	(16)	97	27.11	21.72-33.27
Diagnostico prequirúrgico							
Abdomen agudo	19	(8.4)	18	(8)	37	8.44	5.47-12.81
Apendicitis aguda	45	(20)	110	(48.9)	155	20	15.3-25.71
Apéndice complicada	13	(5.8)	10	(4.4)	23	5.78	3.41-9.63
Apéndice modificada	5	(2.2)	5	(2.2)	10	2.22	0.95-5.1
Diagnostico posquirúrgico							
Fase I	0		48	(21.3)	48	0	
Fase II	0		61	(27.1)	61	0	
Fase III	0		34	(15.1)	34	0	
Fase IV	82	(36.4)	0		82	36.44	30.43-42.91
Diagnostico Patológico							
Periapendicitis	0		48	(21.3)	48	0	
Fibrinopurulenta	0		62	(27.6)	62	0	
Necrótica	0		33	(14.7)	33	0	
Perforada	82	(36.4)	0		82	36.44	30.43-42.91
DEIH							
≤ 5	47	(21)	139	(61.8)	186	20.89	16.09-26.67
> 5	35	(15.5)	4	(5.7)	39	15.56	11.40-20.87

IC = Intervalo de confianza; DEIH = Días de estancia intrahospitalaria

Cuadro IV Análisis univariado de signos y síntomas en pacientes con apendicitis aguda. HGZ/UMF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Variable independiente	Variable dependiente				*n*	Prevalencia (%)	IC 95%
	Apéndice perforada		Apéndice no perforada				
	n	(%)	*n*	(%)			
Dolor migratorio							
No	4	(1.8)	9	(4)	13	4	2.12-7.43
Sí	78	(34.7)	134	(59.6)	212	34.67	28.75-41.1
Anorexia							
No	73	(32.4)	121	(53.8)	194	32.44	26.67-38.81
Sí	9	(4)	22	(9.8)	31	4	2.12-7.43
Nausea y vómito							
No	9	(4)	19	(8.4)	28	4	2.12-7.43
Sí	73	(32.4)	124	(55.1)	197	32.4	26.67-38.81
Dolor en FID							
No	3	(1.3)	4	(1.8)	7	1.33	0.45-3.65
Sí	79	(35.1)	139	(61.8)	218	35.11	29.17-41.55
Rebote en FID							
No	2	(0.9)	3	(1.3)	5	0.89	0.24-3.18
Sí	80	(35.6)	140	(62.2)	219	35.56	29.59-42
Fiebre							
No	38	(16.9)	86	(38.2)	124	16.89	12.56-22.33
Sí	44	(16.9)	57	(25.3)	101	19.56	14.90-25.23
Resistencia muscular							
No	4	(1.8)	12	(5.3)	16	1.78	0.69-4.48
Sí	78	(34.7)	131	(58.2)	209	34.67	28.75-41.10
Rovsing							
No	49	(21.8)	70	(31.1)	119	21.78	16.88-27.62
Sí	33	(14.7)	73	(32.24)	106	14.67	10.64-19.88
Leucocitosis							
No	10	(4.4)	21	(9.3)	31	4.44	2.43-7.99
Sí	72	(32)	122	(54.2)	194	32	26.25-38.35
Presencia de IVU							
No	35	(15.69)	70	(31.1)	105	15.56	11.40-20.87
Sí	47	(20.9)	73	(32.4)	120	20.89	16.09-26.67

IC = Intervalo de confianza; IVU = Infección de vías urinarias

Cuadro V Razón de momios de prevalencia cruda de variables generales en pacientes con apendicitis aguda. HGZ/UMF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Variable independiente	Apéndice				Chi cuadrada	RMP	IC 95%	*p*
	Perforada		No perforada					
	n	(%)	*n*	(%)				
Sexo								
Femenino	34	(15.1)	64	(28.4)				
Masculino	48	(21.3)	79	(35.1)	0.230	1.144	0.660-1.981	0.632
Edad (años)								
< 60	15	(6.7)	13	(5.8)				
> 60	67	(29.8)	130	(57.8)	4.05	2.239	1.007-4.978	0.44
Inicio de síntomas								
< 48 hrs	31	(13.8)	29	(12.9)				
> 48 hrs	51	(22.7)	114	(50.7)	39.96	6.46	11.83-3.53	< 0.05
Nivel de Bilirrubinas (mg/dL)								
< 1 mg/dL	21	(9.1)	107	(47.6)				
≥ 1 mg/dL	61	(27.1)	36	(16)	51.47	8.63	4.62-16.10	< 0.05
DEIH								
< 6	33	(14.8)	4	(1.8)				
> 6	47	(21.1)	1.39	(62.3)	54.812	0.41	0.014-0.122	< 0.05

RMP = Razón de momio de prevalencia; IC = Intervalo de confianza; F = Femenino; M = Masculino; DEIH = Días de estancia intrahospitalaria

con una prevalencia de 27.1% para aquellos con apendicitis perforada, similar a lo encontrado por Young Ran Hong[30,31] que fue de 29.38%. Además, se menciona la bilirrubina con una especificidad de 86%, similar a la referida por Burcharth y Emanuel,[32-34] que resulta más alta para identificación de perforación apendicular, comparada con el recuento leucocitario (55%), similar a lo dicho por Pangiotopoulou y Hany Noh,[35,36] y PCR; sin embargo en nuestro estudio fue mayor para leucocitosis.

Algunos estudios demuestran que los niveles de bilirrubina pueden ser considerados como diagnóstico prequirúrgico en pacientes con apendicitis aguda, ya que presenta una alta sensibilidad y especificidad para apendicitis perforada. En el estudio de Athan[37] en el que se estudió un total de 453 pacientes de manera retrospectiva, sometidos a procedimiento quirúrgico, con el diagnóstico de apendicitis aguda, se observó que los niveles elevados de bilirrubina total pueden ayudar a discriminar entre apendicitis supurativa y apendicitis perforada; al igual que Khan,[38] quien con un estudio prospectivo demostró en 45 pacientes la presencia de hiperbilirrubinemia, lo cual puede ser considerado como método diagnóstico de apendicitis aguda. Sin embargo, nuestros resultados referentes a sensibilidad y especificidad deben ser considerados con reserva, considerando la forma de selección de los pacientes.

Finalmente, la variable que identificamos con mayor relevancia fue la presencia de hiperbilirrubinemia con 17 veces más de riesgo de presentar perforación apendicular, por lo cual consideramos que la presencia de hiperbilirrubinemia de manera prequirúrgica en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda.

Cuadro VI Análisis multivariado en pacientes con apendicitis aguda. HGZ/UMF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Variables	RPM	IC 95%	*p*
Edad	1.28	0.448-3.699	0.638
Género	2.60	1.071-6.334	< 0.05
Nivel de bilirrubina	17.63	6.882-45.207	< 0.001
Fiebre	1.25	0.573-2.727	0.575
Inicio de síntomas	4.39	1.927-10.0	< 0.001

Conclusiones

La apendicitis es una patología de relevancia hospitalaria, ya que es la primera causa de urgencia quirúrgica a nivel local y mundial.

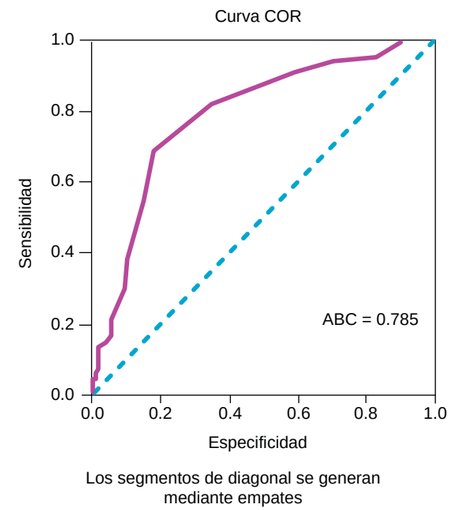


Figura 1 Curva ROC de bilirrubina total (BT) en pacientes con apéndice perforada y no perforada en el HGZ/MF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

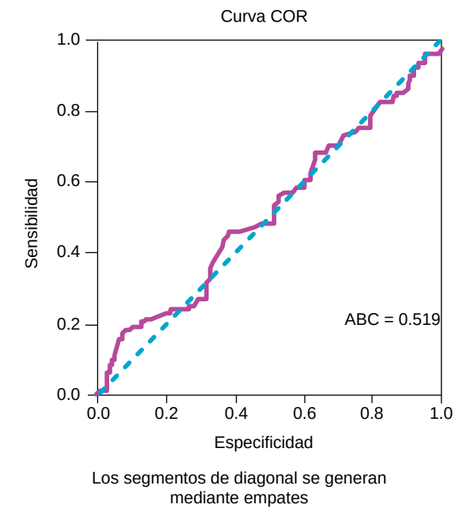


Figura 2 Curva ROC de leucocitosis (Leu) en pacientes con apéndice perforada y no perforada en el HGZ/MF No. 29 del IMSS, enero 2012 a octubre 2014

Considerando las limitaciones de este estudio, se puede inferir que la hiperbilirrubinemia está presente en la mayoría de los pacientes con apendicitis perforada, por lo que podría considerarse como un estudio de laboratorio relevante para incluir dentro del protocolo diagnóstico de apendicitis perforada, lo cual, a su vez, puede determinar una mejor planeación para el abordaje quirúrgico, un tiempo de espera menor en la sala de urgencias y así disminuir el riego de complicaciones.

Podríamos inferir que el incremento en la presencia de pacientes con apendicitis perforada podría deberse a la utilización de analgésicos y antibióticos sin prescripción medica, debido a que los médicos de primer contacto pudieron haber realizado un mal diagnóstico debido a que la apendicitis, en los extremos de la vida, presenta datos clínicos más atípicos, lo que dificultaría su diagnóstico y aumentaría el riesgo de progresión de la enfermedad.

Es importante realizar un diagnóstico oportuno y adecuado de apendicitis perforada, ya que esto incrementa el tiempo de estancia intrahospitalaria secundaria a la presencia de peritonitis, sepsis de origen abdominal, absceso, fístula estercorácea y mortalidad, incrementando, además, los costos/día/cama, por lo que es importante hacer énfasis en un diagnóstico de pacientes con apendicitis perforada, apoyándose de algunos auxiliares de sospecha, como es el caso de la presencia de hiperbilirrubinemia. Sin embargo, se debiera continuar con estudios que contribuyan a obtener mayor información sobre los resultados hasta el momento obtenidos, en los que se pudiera mejorar la selección de pacientes, y que contara con apoyo para poder realizar el estándar de oro para esta patología.

Cuadro VII Sensibilidad y especificidad de leucocitosis e hiperbilirrubinemia

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Leucocitosis	0.87	0.85	0.37	0.67
Hiperbilirrubinemia	0.74	0.74	0.62	0.83

Agradecimientos

Se agradece al Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar 29 del Instituto Mexicano del Seguro Social por las facilidades para proporcionar los expedientes e instalaciones para la elaboración de dicho estudio.

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. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of random- ized controlled trials. BMJ 2012; 344: 2156.
2. Athie GC, Guizar BC, Rivera RH, Epidemologia de la patología abdominal aguda en el servicio de Urgencias del Hospital General de Mexico, Cir Gen 1999; 21: 99-104.
3. Sieren LM, Collins JN, Weireter LJ, Britt RC, Reed SF, Novosel TJ, et al. The incidence of bening and malignant neoplasia presenting as acute appendicitis. Am Surg 2010; 76: 808-811.
4. Davies, G. M., Dasbach, E. J. y S. Teutsch. The burden of appendicitis-related hospitalizations in the United States in 1997. Surg Infect (Larchmt)2004; 5: 160-5.
5. D.G., Shaffer, N., Fowler, B. S. y R. V. Tauxe. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol (1990);132: 910-25.
6. Ilves I, Paajanen HE, Herzig KH, Fagerström A, Miettinen PJ. Changing Incidence of Acute Appendicitis and Nonspecific Abdominal Pain between 1987 and 2007 in Finland. World J Surg 2011; 35: 731-738.
7. Thuijls G, Derikx JP, Prakken FJ, Huisman B, van Bijnen Ing AA, van Heurn EL et al. A pilot study on potential new plasma markers for diagnosis of acute appendicitis. Emerg Med 2011; 29: 256-60.
8. Shcwartz a. Bolke , Peiper M, et al. Inflammatory peritonal reaction after perforated appendicitis: continuos peritoneal lavage versusu no lavage. Eur J Med Res 2007;12: 200-5.
9. Athié G, Guízar B. Apendicitis. Tratado de Cirugía General. 2a edición. Editorial El Manual Moderno, México. 2008: 753-61.
10. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. Emerg Med Clin. 1996;14:653-71.
11. Humes DJ, Simpson J. Clinical presentation of acute appendicitis: clinical signs–laboratory findings–clinical scores, Alvarado score and derivate scores. Imaging of acute appen- dicitis in adults and children. Medical Radiology 2011; 174: 13-21.
12. Burcharth, H.C. Poommergaard, J. Rosenberg, I. Gogenur. Hyperbilirrubinemia as predictor for appendiceal perforation: A systematic review. Scandinavian Journal of Surgery 2013;102: 56-60.
13. Kaya B, Sana B, Eris C, Karabulut K, Bat O, Kutanis R. The diagnostic value of D-dimer, procalcitonin and CRP in acute appendicitis. Int J Med Sci 2012; 9: 909-915.
14. Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhat J, et al. Hyperbilirrubinemia in apendicitis: a new pedrictor of perforation. J Gastrintest Surg 2007;11:714-718.
15. Andrew Emmanuel, Peter Murchan, Ian Wilson and Paul Balfe. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute apendicitis. Ann R Coll Surg Engl. Apr 2011; 93(3): 213-217.
16. Khanna R, Levendoglu H. Liver abscesses due to Yersina enterocolitica. A case report and review of the literature. Dig Dis Sci 1980; 34:636.
17. Whiting JF, Green RM, Rosen AB et al. TNF-alpha decreases hepatocyte bile salt uptake and mediated endotoxin induced cholestasis. Hepatol 1995; 22: 1273.
18. Sheila Sherlock and James Dooley. Assessment of Liver Function. In: Liver and hepatobiliary Diseases. Edicion 11th. (Sheila Sherlock et. al. Eds) published by Black Well Publishing Company. 2002, p20.
19. Anielski R, Kusnierz-Cabala B, Szafraniec K. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. Langenbecks Arch Surg 2010; 395:1061-8.
20. Yahya A. Al Abed, M.D Ch. M., M.R.C.S Diagnostic markers in acute appendicitis.The American Joanal of Surgery (2015) 209, 1043-1047.
21. Ran H. Young et, al. Hyperbilirubinemia Is a Significant Indicator for the Severity of Acute Appendicitis, Journal of Korean Society of Coloproctology 2012;28(5):247-252.
22. N Dsouza, D Karim et al. Bilirubin; Adiagnostic Marker for appendicitis. International Journal of Surgery 11(2013) 1114-1117.
23. Anderson RE The natural history and traditional management of apendicitis revisited. Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important tan early diagnosis. World J Surg 2007; 31:86-92.
24. Beltran A. Marcelo, Pedro E. Mendez Rodrigo et al. Is Hyperbilirubinemia in appendicitis a better predictor of perforation than C reactive protein?. Indian J. Surg (2009)71:262-272.
25. Vaziri Mohammad, Abdolreza Pazouki,et al. Comparison of pre-operative bilirubin level in simple appendicitis and perforated appendicitis. Medical Journal of the Islamic Republic of the Iran. Vol. 27 No.3 (2013) 109-112.
26. Temple CL Hucheoft SA, Temple WJ. The natural history of acute apendicitis in adults –A prospective study. Ann Surg 1995;221: 278-281.
27. Satoshi Nomura , Masonori Watanabe, et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinopatological severity of acute appendicitis. Surg Today (2014)44:1104-1108.
28. Sand M, Bechara Fg, Holland-Letz T et al: Diagnostic value of hyperbilirubinemia as predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. Am J Surg 2009; 198: 193-198.
29. De Castro SM, Unlu Csteller EP, van Wangensveld BA. Evaluation of the Alvarado Score for patients with acute appendicitis. World J Surg 2012;36:1540-5.

30. Rang Hong Young. Chul-Woon Chung. Hiperbilirrubinemia Is a Significant Indicator for the Severity of Acute Appendicitis. Journal of the korean Society of Coloproctoly 2012;28(5):247-252.
31. Muhammad Jamaluddin, Syed Mohamad Abbas Hussain et al. Hyperbilirubinemia a predictive factor for complicated acute appendicitis: a study in a tertiary care hospital. Jmpa 63:1274:2013.
32. J. Burcharth, H.C. Pommergard. Hyperbulirirubinemia as a predictor for appendiceal perforation:a Systemetic review. Scandinavian Journal of Surgery 102:55-60,2013.
33. Emmanuel A. Murchan P, Wilson I et al. The value of Hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. Ann R Coll Surg Engl 2011:93;213-7.
34. Salvatore Giordano, Marcus Paokkonen et al. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: Adiagnostic meta-analysis. International Journal of Surgery 11(2013) 795-800.
35. Panagiotopaulou,D. Parashar et al. The diagnostic value of white cell count, c reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. Ann R Coll Surg England 2013;95:215-221.
36. Hany Noh , Sei-Jin Chang et al. The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. Journal of the Korean Surgical Society 2012,83:237-241.
37. Athan K, Ureyen O, Asian E, Deniz M, Cokmez A, Gür S. Preoperative Diagnostic Role of Hyperbilirrubinemia as a Marker of Appendix Perforation. J Int Med Res 2011 39:609.
38. Khan S. Evaluation of hyperbilirubinemia in acute inflammation of appendix: a prospective study of 45 cases. Kathmandu Univ Med J 2006; 4: 281-9.

Factores maternos asociados al bajo peso al nacer

Karen Heredia-Olivera,[a] Oscar Munares-García[b]

Maternal factors associated with low birth weight

Background: In Peru, low birth weight is an indicator of risk of perinatal problems and childhood, the study objective was to determine maternal factors associated to low birth weight.
Methods: Case-control study in 123 low birth weight (cases) and 123 normal-weight newborns (controls) matched for date of birth and district. Associated maternal factors were investigated to low birth weight and compared between cases and controls. Chi square was applied, Odds ratio (OR) with confidence intervals at 95% (95% CI), binary logistic regression and ROC curve.
Results: Partnerships for maternal history of low birth weight (OR: 41.1; 95% CI: 5.5-306.7) were found; prematurity (OR: 12.0; 95% CI: 1.5-94.3), history of eclampsia (OR: 5.8; 95% CI: 1.9-17.4), one to three prenatal controls (OR: 5.7; 95% CI: 2.6-12.3), multiple gestation (OR: 4.7; 95% CI: 1.3-17.0) and tobacco consumption (OR: 3.8; 95% CI: 1.5-9.8), not being a teenager (OR: 0.3; 95% CI: 0.1-0.6), and not having a short birth interval (OR: 0.2; 95% CI: 0.1-0.7). In multivariate analysis, we pointed out that having from 1 to 3 prenatal visits, multiple pregnancy, being a teenager and a short birth interval are associated with low birth weight, the proposed model explained 18.6% of the event, the area under the curve was 72.9%, considering that adequately predicts ($p < 0.001$).
Conclusions: There are maternal risk factors associated with low birth weight in pregnant women in urban areas of the coast as having from 1 to 3 prenatal visits, multiple gestation, being a teenager and having a period between pregnancies shorter than two years.

Keywords	Palabras clave
Infant, newborn	Recién nacido
Infant, premature	Prematuro
Infant, low birth weight	Recién nacido de bajo peso

Recibido: 12/05/2015 **Aceptado:** 13/07/2015

Se calcula que cada año nacen en el mundo unos 20.5 millones de niños con bajo peso al nacer, la mayor parte en países en vías de desarrollo.[1] El bajo peso al nacer, ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el peso del neonato menor de 2500 g durante la primera hora de vida.[2] El peso al nacimiento es un indicador que permite predecir la probabilidad de supervivencia perinatal.[3] La tasa de bajo peso al nacimiento es del 15% para los países en desarrollo y 7% para los países desarrollados;[3,4] en el Perú (2013) a nivel poblacional es del 7.3%,[5] y en hospitales fue de 8.24 por 100 nacidos vivos.[6] La prevalencia anual de bajo peso al nacer en China fue de 6%, por lo que en este país se presenta más de un millón de casos.[7,8]

Diversas condiciones maternas durante el embarazo, entre ellas la terapia antirretroviral, ser de raza negra, anemia, infección de las vías urinarias, preeclampsia, rotura prematura de membranas, ganancia de peso ponderal materna menor a 8 kg, factores psicosociales y el hábito tabáquico, son un riesgo predictor de bajo peso al nacimiento, otros factores asociados son la hemoglobina fetal glicosilada elevada y la prematuridad, el control prenatal inadecuado, la presencia de parto prematuro, madre primípara y edad menor a 20 años.

Diversos estudios describen la asociación entre el bajo peso al nacer con algunos trastornos durante el primer año de vida, entre lo que destacan el retraso de desarrollo neurológico, la hemorragia cerebral, las alteraciones respiratorias, el riesgo de asfixia al nacimiento y otras enfermedades que obligan a una hospitalización prolongada.[5,6] El objetivo del estudio es determinar los factores maternos asociados al bajo peso al nacimiento.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico de casos y controles, donde se ingresaron partos con diagnóstico de recién nacidos de bajo peso al nacimiento (casos) y un grupo de recién nacidos entre los 2501 a 3999 g (controles), excluyéndose los recién nacidos con algún síndrome y macrosómicos, atendidos entre 2010 y 2011 en el Instituto Nacional Materno Perinatal

[a]Facultad de Medicina Humana "San Fernando", Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
[b]Superintendencia Nacional de Salud, Ministerio de Salud, Lima, Perú

Comunicación con: Karen Heredia-Olivera
Teléfono: (051) 9995 83479
Correo electrónico: chana744@hotmail.com

Resumen

Introducción: en el Perú, el bajo peso al nacimiento es un indicador de riesgo de problemas perinatales y de la infancia, el objetivo del estudio fue determinar los factores maternos asociados al bajo peso al nacimiento.
Métodos: estudio de casos y controles, en 123 recién nacidos de bajo peso (casos) y 123 recién nacidos de peso normal (controles) pareados por fecha de nacimiento y distrito. Se indagaron factores maternos asociados al bajo peso al nacimiento y se comparó entre casos y controles. Se aplicó Chi cuadrada, Odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), regresión logística binaria y curva ROC.
Resultados: se encontraron asociaciones para antecedentes maternos de bajo peso (OR: 41.1; IC 95%: 5.5-306.7): prematuridad (OR: 12.0; IC 95%: 1.5-94.3), antecedente de eclampsia (OR: 5.8; IC 95%: 1.9-17.4), 1 a 3 controles prenatales (OR: 5.7; IC 95%: 2.6-12.3), gestación múltiple (OR: 4.7; IC 95%: 1.3-17.0) y consumo de tabaco (OR: 3.8; IC 95%: 1.5-9.8), el ser adolescente (OR: 0.3; IC 95%: 0.1-0.6), y no tener un intervalo intergenésico corto (OR: 0.2; IC 95%: 0.1-0.7). Tener entre 1 a 3 controles prenatales, gestación múltiple, ser adolescente y un intervalo intergenésico corto se asocian al bajo peso al nacimiento, el modelo propuesto explicó el 18.6% del evento, el área bajo la curva fue 72.9% considerando que predice adecuadamente ($p < 0.001$).
Conclusiones: existen factores de riesgo materno asociados al bajo peso al nacimiento en gestantes de zona urbana de la costa como el tener de 1 a 3 controles prenatales, gestación múltiple, ser adolescente y tener un periodo entre embarazos menor a dos años.

(Ministerio de Salud), en la capital de la república del Perú. Para la determinación de la muestra, se aplicó la fórmula para estudios comparativos con una confianza del 95%; un poder del 80% y una prevalencia de factores para los casos de 17.9%; asumiendo la prevalencia máxima para los controles (50%), se obtuvieron 121 casos, al solicitar los casos en los años comprendidos, se obtuvieron 123 por lo que se decidió tomar a la totalidad y parear los casos con controles a través de la fecha de nacimiento y el distrito de procedencia, siendo la muestra total de 246 divididos en 123 casos y 123 controles.

Se midió: edad materna, estado civil, nivel educativo, número de gestaciones, intervalo intergenésico o periodo entre partos (años), considerando intervalo intergenésico corto cuando fue menor a 2 años, número de controles prenatales, tipo de parto (vaginal o cesárea), así como: sexo, peso (g) y edad gestacional (semanas) del recién nacido. Asimismo se midieron como factores: los antecedentes maternos de bajo peso, prematuridad, eclampsia, gestación múltiple, consumo de tabaco, antecedente de infección urinaria, anemia materna (Hb 11.0 g/dL), hipertensión arterial, preeclampsia y eclampsia.

Siendo la investigación retrospectiva, se aplicó la técnica de observación documental, solicitando las historias clínicas de los casos y controles, y colocando toda la información en una hoja de registro para su posterior digitación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional Materno Perinatal (Carta N° 185-DG/N° 567-OEAIDE-INMP-13), la información se trabajó de forma anónima, es decir, no se registraron datos maternos de identificación para el estudio.

Para el análisis de los datos se aplicó distribución de frecuencias y porcentajes en las variables cualitativas, se determinó el promedio y la desviación estándar para la edad materna. Para la determinación de los factores de riesgo en el análisis bivariado se aplicó el estadístico Chi cuadrada y Exacto de Fisher, asimismo el odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95%. Para la determinación del modelo de factores de riesgo se aplicó la regresión logística binaria para el cálculo del OR ajustado (ORa) con sus intervalos de confianza al 95%; para la determinación de la bondad de ajuste del modelo se aplicó la prueba de Hosmer y Lemeshow, considerándose modelo adecuado cuando el valor $p < 0.05$. Para indicar el nivel predictivo del modelo se aplicó la prueba R^2 de Cox y Snell, y finalmente para la determinación poder de discriminación de las variables predictoras se aplicó la curva ROC con las probabilidades estimadas al aplicar la regresión logística bajo el método de introducir con sus intervalos de confianza y su significancia estadística $p < 0.05$.

Resultados

El promedio de edad de las gestantes fue de 26.6 ± 6.9 años. El mayor porcentaje fue entre los 26 a 42 años (52.6%). El estado civil más frecuente fue el conviviente 42.3%; la mayoría tiene una escolaridad de nivel secundario (71.5%), y el 89.6% presentó entre 1 a 3 gestaciones, el 76 % presentó un intervalo intergenésico entre 1 a 4 años; el 59.8% presentó entre 4 a 6 controles prenatales y solo un 21.1% presentó más de 6 controles, el 56.9% de los partos culminaron en cesárea (cuadro I).

En el análisis bivariado, se encontraron asociaciones significativas para antecedente materno de bajo peso: prematuridad, antecedente de eclampsia, 1 a 3 controles prenatales, gestación múltiple y consumo de tabaco. Por otro lado, el no ser adolescente y no tener un intervalo intergenésico corto, fueron factores protectores. No se encontró significancia estadística para antecedente de infección urinaria, anemia, hipertensión arterial, sexo masculino del recién nacido, preeclampsia y estado civil soltera (cuadro II).

Cuadro I Modelo de regresión logística para factores asociados al bajo peso al nacimiento

	p	ORa	IC 95%	
			L. Inf.	L. Sup.
1 a 3 controles prenatales	0.001	6.1	2.7	13.9
Gestación múltiple	0.014	5.7	1.4	23.0
Adolescente	0.002	0.3	0.1	0.7
Intervalo intergenésico corto	0.017	0.2	< 0.1	0.7

Sensibilidad global: -66.3%
Prueba de Hosmer y Lemeshow = 0.973; gl = 1; $p = 0.914$
R^2 Cox y Snell = 0.185

En el análisis multivariado, se encontró que el tener entre 1 a 3 controles prenatales, gestación múltiple, ser adolescente y un intervalo intergenésico corto se asocian con bajo peso al nacimiento. El modelo propuesto tuvo una sensibilidad global de 66.3%, y eso explicó el 18.6% del evento (R^2 Cox y Snell = 0.185), la prueba de Hosmer y Lemeshow indicó que el ajuste global del modelo fue adecuado ($p = 0.914$).

Para la determinación del poder de discriminación de las variables predictoras, se empleó la curva ROC, esta coincide con la probabilidad de que se distinga correctamente un caso de bajo peso al nacimiento del que no lo es, a través de las variables predictoras, siendo el peor escenario cuando el área es igual a 0.50. En nuestro caso, el tener entre 1 a 3 controles prenatales, la gestación múltiple, madre adolescente e intervalo intergenésico corto o menor a 2 años, representaron un área bajo la curva de 0.729 (IC 95%: 0.667-0.791), considerando que predicen adecuadamente casos de bajo peso al nacimiento ($p < 0.001$) (figura 1).

Discusión

En el presente estudio se ha encontrado asociación para bajo peso al nacimiento en cuatro factores: tener de 1 a 3 controles prenatales, la gestación múltiple, madre adolescente e intervalo intergenésico corto. Las consultas prenatales son un medio esencial de acercamiento de los profesionales de la salud hacia las madres, y con personal de salud adecuadamente capacitado se pueden promocionar las actividades preventivas durante la gestación y fomentar regímenes alimentarios sanos.[13] Uno de los puntos que mejor ejemplifican los esquemas de prevención son los controles prenatales, nuestro estudio encontró 6 veces el riesgo asociado a tener de 1 a 3 controles prenatales, otro estudio encontró relación con casi 2 veces el riesgo (RM: 1.9).[6] En Argentina también encontraron asociación, pero cuando se realizaron menos de cinco controles prenatales.[9] Esto refleja que la labor preventiva en el control prenatal no está siendo manejada adecuadamente, en Colombia Cáceres Manrique[10] sostiene que aún hay barreras en la gestante para acudir a sus consultas prenatales, se asume que el objetivo del control es preparar a la mujer para la maternidad y la crianza, detectando oportunamente los riesgos, lo cual no se estaría realizando por múltiples factores, entre ellos la falta de adherencia al control prenatal; el mismo reporte indica que esta adherencia se debe expresar no solo en las asistencias, sino en el cumplimiento de las recomendaciones. El seguimiento de la gestante tiene fallas, un estudio realizado en Cuba evaluó la calidad del control prenatal de las gestantes con recién nacidos de bajo peso, y encontró que el nivel de conocimientos sobre bajo peso al nacimiento que tienen los profesionales que atienden la consulta prenatal fue inadecuado (60% cuando el estándar era 90%), y el cumplimiento del flujograma de ganancia insuficiente de peso fue del 20%, cuando el estándar era 90%;[11] ello es más difícil en aquellas con pocos controles prenatales, habría que estudiar las razones por las cuales las gestantes no completan sus controles prenatales. Un estudio realizado en el Perú, determinó que otorgar servicios incompletos, no ofrecer citas de seguimiento, incoordinación entre servicios, el desconocimiento sobre el control prenatal y el poco tiempo para la consulta prenatal se asociaron a menor cantidad de visitas prenatales.[12]

En Brasil, un estudio determinó que el aumento de los casos de bajo peso al nacimiento se debe al aumento de la tasa de parto múltiple y a la reducción en la tasa de muerte fetal (500 a 999 g).[4] El estudio encontró una asociación de casi 6 veces más para bajo peso al nacimiento (ORa: 5.7; IC 95%: 1.4-23.0). Según Gallardo *et al.*,[14] el bajo peso obedece a dos causas fundamentales: haber ocurrido un nacimiento antes del término o que el feto presente insuficiencia del peso en relación con la edad gestacional, en las gestaciones múltiples se presentan ambos eventos, por la propia gestación múltiple, los fetos raramente llegan al término y, por ende, el resultado de bajo peso es más probable; otro evento que está llevando a más gestaciones múltiples es lo descrito por Kushner-Dávalos,[15] quién sostiene que un gran número de personas retrasan el embarazo debido a factores socioculturales, prefiriendo el desarrollo personal y laboral antes que tener hijos, y por ende recurren a fertilizaciones asistidas haciendo más probable las gestaciones múltiples.

Latinoamérica sigue siendo la región con mayor número de embarazos en adolescentes, después del África subsahariana. Entre los países con embarazo adolescente superior al 13% están Argentina, Bolivia, Colombia, Ecuador, Guatemala y República Dominicana, los cuales han subido en su prevalencia en los

últimos años; en el grupo de los países que han bajado en su prevalencia están El Salvador, Honduras, Nicaragua, Panamá y Venezuela.

Entre los países con menos del 13% de embarazo adolescente y que han bajado su prevalencia está Brasil, Costa Rica, Haití, Jamaica, Perú y Uruguay; solo México, que pertenece al grupo con prevalencia menor a 13%, es el país en el que esta ha registrado un aumento.[16]

Una revisión sistemática encontró que la edad menor a 20 años se asoció al bajo peso al nacer en los países de Latinoamérica; entre los mecanismos que explican este evento son mujeres jóvenes con inmadurez del sistema reproductivo e inmadurez emocional.[17] Un estudio de casos y controles en Argentina encontró en 380 adolescentes una proporción de 8.8% de recién nacidos de bajo peso, comparado con el 8.4% de las gestantes adultas.[18] Con respecto al factor adolescente, se encontró una asociación de 0.3 (ORa:0.3; IC 95%: 0.1-0.7), esto quiere decir que el no ser adolescente reduciría el riesgo de bajo peso en 70%; otros estudios encuentran este elemento como factor de riesgo.[19]

Castilla *et al.*,[20] sostienen que los peores resultados respecto al bajo peso son más frecuentes en los hijos de adolescentes que en adulta. Morí Quispe *et al.*,[21] señalan que las madres con niños con bajo peso no se encuentran preparadas para manejar situaciones que puedan amenazar la vida de sus bebés o situaciones en las que exista un alto riesgo de secuelas que invaliden la autonomía del mismo, pues estas son más frecuentes en madres adolescentes, otro evento que sucedería en la gestante adolescente, es su pobre alimentación, Garcés y Gómez[22] señalan que en la gestante desnutrida, y fundamentalmente en la adolescente que no ha completado su desarrollo, hay un inadecuado intercambio materno-fetal, así como un metabolismo anormal de proteínas, lípidos, carbohidratos y minerales en la madre que propician la utilización insuficiente de los nutrientes por el feto y afectan su desarrollo. En Argentina, Salcedo *et al.*,[9] encontraron que más del 60% de las madres que presentaron un incremento de peso insuficiente durante la gestación, o un IMC pregestacional deficiente, tuvieron niños con estado nutricional deficiente. Ariza *et al.*,[23] en Colombia, identificaron que el embarazo adolescente se presentó con mayor frecuencia en los sectores sociales menos favorecidos, y que las niñas y jóvenes gestantes registran estado nutricional inadecuado, lo que aumenta el riesgo de bajo peso al nacer entre otras patologías, este grupo es más propenso también al embarazo no deseado, en el Perú la cifra de embarazo no deseado en gestantes con recién nacidos de bajo peso al nacimiento es 30.2%.[21]

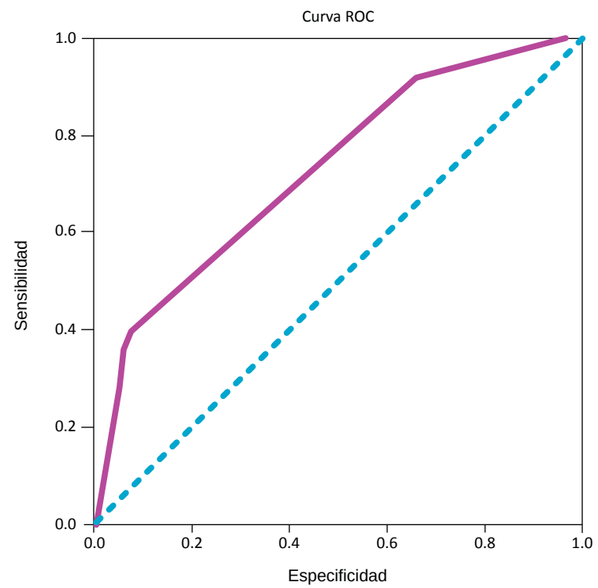
Otro factor encontrado fue el de tener un intervalo intergenésico corto (ORa: 0.2; IC 95%: < 0.1-0.7), es decir, que tener un periodo entre embarazos superior

Cuadro II Factores asociados al bajo peso al nacimiento. Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú

	Bajo peso al nacer		OR	IC 95%	p^1
	Sí	No			
	(*n* = 123)	(*n* = 123)			
Antecedente materno de bajo peso					
No	74.8	99.2	1.0		
Sí	25.2	0.8	41.1	5.5-306.7	< 0.001
Prematuridad					
No	91.1	99.2	1.0		
Sí	8.9	0.8	12.0	1.5-94.3	0.005
Antecedente de eclampsia					
No	83.7	96.7	1.0		
Sí	16.3	3.3	5.8	1.9-17.4	0.001
Control prenatal					
≥ 4	69.1	92.7	1.0		
1 a 3	30.9	7.3	5.7	2.6-12.3	< 0.001
Gestación múltiple					
No	89.4	97.6	1.0		
Sí	10.6	2.4	4.7	1.3-17.0	0.017
Consumo de tabaco					
No	83.7	95.1	1.0		
Sí	16.3	4.9	3.8	1.5-9.8	0.004
Antecedente de infección urinaria					
No	80.5	85.4	1.0		
Sí	19.5	14.6	1.4	0.7-2.8	0.309
Antecedente de anemia					
No	80.5	82.9	1.0		
Sí	19.5	17.1	1.2	0.6-2.3	0.621
Antecedente de hipertensión					
No	78.9	80.5	1.0		
Sí	21.1	19.5	1.1	0.6-2.1	0.751
Sexo femenino					
No	55.3	53.7	1.0		
Sí	44.7	46.3	1.1	0.6-1.6	0.798
Antecedente de preeclampsia					
No	87.0	85.4	1.0		
Sí	13.0	14.6	0.9	0.4-1.8	0.712
Soltera					
No	67.5	59.3	1.0		
Sí	32.5	40.7	0.7	0.4-1.2	0.186
Adolescente					
No	89.4	71.5	1.0		
Sí	10.6	28.5	0.3	0.1-0.6	< 0.001
Intervalo intergenésico corto					
No	97.6	88.6	1.0		
Sí	2.4	11.4	0.2	0.1-0.7	0.010
Total	100.0	100.0			

[1]Nivel de significación estadístico para Chi cuadrada o Exacto de Fisher

Figura 1 Curva ROC para la determinación de la sensibilidad del modelo de factores asociados al bajo peso al nacimiento.



Área = 0.729
L. inf = 0.667
L. sup = 0.791
$p < 0.001$

a dos años reduciría el riesgo de bajo peso al nacimiento en un 80%. Darle poco tiempo de recuperación al útero de la mujer con embarazo previo sería la causa subyacente, pues al someter nuevamente al útero a un siguiente embarazo en plazo menor al de los dos años, el entorno para la nueva gestación se considera poco favorable. En un estudio realizado en Cuba se encontraron 3 veces más probabilidades de bajo peso al nacer con un intervalo intergenésico corto (OR: 3.09), aunque los datos no fueron significativos.[24] En España, un estudio encontró que el 64% de los embarazos con intervalo intergenésico menor a 24 meses presentaron parto pretérmino.[25]

En el presente estudio no se pudo encontrar asociación con el bajo peso con factores como infecciones urinarias, anemia, hipertensión arterial, preeclampsia y sexo mujer del recién nacido, esto debido al tamaño de la muestra, a pesar que en el estudio se tomó toda la población de dos años en el Instituto.

A pesar que es una institución que anualmente atiende más de 17 mil partos, tampoco se encontró en ese periodo a gestantes con diabetes con producto que presentara bajo peso al nacimiento. También quisiéramos indicar que debido a que la población que acude al Instituto es en su mayoría de distritos de clases media a baja, se trata generalmente población joven, por lo que es probable que se presenten con menos frecuencia estos eventos, lo que no nos ha permitido encontrar una asociación significativa.

Consideramos que estos cuatro factores: tener de 1 a 3 controles prenatales, gestaciones múltiples, ser adolescente y tener un intervalo intergenésico corto, son predictores de bajo peso al nacimiento y deberían formar parte, en conjunto, de los procesos de capacitación, prevención y seguimiento de gestantes; estos cuatro factores, que en el modelo propuesto predicen adecuadamente el evento, sus probabilidades son predictivas también.

Por lo expuesto, los factores que pueden ser manejados por el sistema de salud, serían los correspondientes a: controles prenatales, ellos deben de tener objetivos claros en cada control, sobre todo en gestantes con bajo peso; intervalo intergenésico, porque este evento está en función de la planificación familiar entre las parejas, lo cual probablemente no estaría funcionando adecuadamente, quizá porque de las gestantes, una vez que han tenido su parto, son pocas las que salen con un método de planificación familiar y no acudan a sus controles posparto, posponiendo así su adecuado manejo reproductivo.

Podemos concluir que existen factores de riesgo materno asociados al bajo peso al nacimiento en gestantes de zona urbana de la costa como son: tener de 1 a 3 controles prenatales, gestación múltiple, ser adolescente y tener un periodo entre embarazos menor a dos años.

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.

Al índice

Referencias

1. González M, Pérez Y, Maldonado C. Comportamiento del bajo peso al nacer en el Policlínico "Belkys Sotomayor Álvarez" de Ciego de Ávila en el cuatrienio 2007-2010. MEDICIEGO 2011;17(2):[5 pp.])
2. Word Health Organization. Expert Group on Prematurity: final report. Geneva. WHO 1950 (Technidal Report 27)
3. Silva AAM, Coimbra LC, Silva RA, Alves MTSSB, Lamy Filho F, Lamy ZC, Mochel EG, Aragão VMF, Ribeiro VS, Tonial SR, et al: Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luís, Maranhão State, Brazil. Cad Saude Publ 2001, 17: 1412–1423.
4. Veloso HJF, Silva AAM, Barbieri MA, Goldani MZ, Lamy Filho F, Simões VMF, Batista RFL, Alves MTSSB, Bettiol H: Secular trends in the rate of low birth weight in Brazilian State Capitals in the period 1996 to 2010. Cad Saude Publ 2013, 29:91–101.
5. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, ENDES Lima INEI 2013.
6. Ticona M, Huanco D, Ticona M. Incidencia y factores de riesgo de bajo peso al nacer en población atendida en hospitales del Ministerio de Salud del Perú. Ginecol Obstet Mex 2012;80(2): 51-60.
7. Valero De Bernabe J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martinez D, et al. Risk factors for low birth weight: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 116: 3-15.
8. Karimi M, Fallah R, Dehghanpoor A, Mirzaei M. Developmental status of 5-year-old moderate low birth weight children. Brain Dev 2011; 33: 651-5.
9. Salcedo G, Couceiro M. Factores de riesgo del estado nutricional al nacer. Rev Hosp Materno Infantil Ramon Sardá. 2012;31(1):4-12.
10. Cáceres-Manrique F. El control prenatal: una reflexión urgente. Rev Colombiana Obstet Ginecol 2009;60(2):165-170.
11. Haber M, Vazquez M, Medina C. Calidad de la atención a madres de recién nacidos con bajo peso. MEDISAN 2012;16(9):1333.
12. Munares-García O. Factores asociados al abandono al control prenatal en un hospital del Ministerio de Salud Perú. Rev Peru Epidemiol 2013;17(2):1-8.
13. Leal M. Bajo peso al nacer: una mirada desde la influencia de factores sociales. Rev Cubana Salud Publica. 2008;34(1): pp 01-10.
14. Gallardo-Ibarra L, Valásquez-Martínez E, Morales-Mendoza E. Bajo peso al nacer. Factores de riesgo y calidad de la atención prenatal. Buenaventura 2008-2009. Ciencias Hoguín 2012;18(2): 1-17.
15. Kushner-Dávalos L. La fertilización in vitro: beneficios, riesgos y futuro. Rev Cient Cienc Med 2010;13(2):77-80.
16. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Implementación del Programa de Acción de la Conferencia internacional sobre la población y el desarrollo en América Latina y el Caribe examen del periodo 2009-2013 y lecciones aprendidas síntesis y balance. Naciones Unidas. Julio de 2013.
17. Sanchez T. Nonbiological maternal risk factor for low birth weight on Latin America: a systematic review of literature with meta-analysis. Einstein 2012; 10(3):380-5.
18. García M, Giorgetti M, Sartori M, Rey P, Pomata J, Meritano J. Embarazo adolescente ¿una población de riesgo? Rev Hosp Infantil Ramon Sardá 2010;29 (4):139-143.
19. Bárcenas M, Soria R, Merencio N, Palencia R, Roblejo M. Caracterización clínica epidemiológica del bajo peso al nacer en el área de salud Mayarí. Correo Cientif Med 2012;17(1);[10 pp.]
20. Castilla-Castilla C, García-García J, Rivera-Rosas S, Mendoza-Zanella R. Índice antropométricos y bioquímicos en la valoración nutricional del neonato de peso muy bajo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):138-43.
21. Morí-Quispe E, Contreras-Pulache H, Hinostroza-Camposano W, Gil-Guevara E, Vallejos-Matos A, Chacón-Torrico H. Relación con la pareja en madres de neonatos con bajo peso al nacer. Rev Peru Epidemiol 2013;17(1)[4 pp.]
22. Garcés M, Gómez Y. Factores de riesgo relacionado con recién nacidos bajo peso, de gestantes adolescentes de la Policlínica Mario Gutiérrez. Correo Cientif Med de Holguín 2011;15(4):[10 pp.]
23. Ariza N, Valderrama M, Ospina J. Caracterización del embarazo adolescente en dos ciudades de Boyacá, Colombia. Rev Virtual Univ Catolica del Norte 2014;42:154-163.
24. Vázquez Y, Hernández F, Navarro A, Amaro F. Bajo peso al nacer en un grupo básico de trabajo: comportamiento de factores de riesgo. Arch Med Camaguey 2007;11(3).
25. Domínguez L, Vigil-De Gracia P. El intervalo intergenésico: un factor de riesgo para complicaciones obstétricas y neonatales. Clin Invest Gin Obst 2005; 32(3):122-6.

Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en niños y adolescentes con obesidad

Enrique Romero-Velarde,[a] Liuba Marina Aguirre-Salas,[a] Yussani Arelhi Álvarez-Román,[a] Edgar Manuel Vásquez-Garibay,[a] Erika Casillas-Toral,[a] Salvador Fonseca-Reyes[a]

Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity

Background: The prevalence of overweight and obesity in children in Mexico are high, as well as the complications associated with their presence. The objective of this work was to estimate the prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents attending a Hospital Clinic and identify the associated factors.
Methods: Cross sectional design with 120 children and adolescents; of either sex, with exogenous obesity and BMI > 2.0 standard deviations. Personal and family history was collected, blood pressure was measured and determination of serum glucose, insulin, lipoprotein HDL cholesterol and triglycerides were performed. The presence of metabolic syndrome with the ATPIII, WHO and International Diabetes Federation criteria was identified. The association of metabolic syndrome with different variables was identified with chi square test and calculation of odds ratio.
Results: Mean age was 10.6 ± 2.7 years. The prevalence of metabolic syndrome was 37.5% to 54.5% depending on the criteria used. The presence of metabolic syndrome was associated with a history of large birth weight (OR = 2.21 [1.01-4.82]), and insulin resistance (OR = 6.53 [2.40-18.2]).
Conclusions: The prevalence of metabolic syndrome is high in this group of children and adolescents with obesity. The history of large birth weight and the presence of insulin resistance should alert us to the presence of the disease.

Keywords	Palabras clave
Metabolic syndrome X	Síndrome X metabólico
Obesity	Obesidad
Insulin resistance	Resistencia a la insulina
Children and adolescents	Niños y Adolescentes

Recibido: 16/10/2015 **Aceptado:** 18/12/2015

El síndrome metabólico se define como la presencia simultánea de factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el adulto, asociada generalmente con la presencia de obesidad.[1] La epidemia mundial de sobrepeso y obesidad en las últimas décadas es responsable de la aparición de padecimientos en niños y adolescentes que únicamente se describían en adultos, como el síndrome metabólico (SM).

Se ha señalado que un problema para la identificación del SM en niños y adolescentes es el uso de diferentes definiciones que modifican la estimación de su prevalencia, así como de sus posibles consecuencias.[2] Similar a las definiciones utilizadas en el adulto, esta incluye la presencia de obesidad u obesidad abdominal, y alteraciones de los valores de glucosa, triglicéridos, lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) y presión arterial.[3]

Por ejemplo, Pan *et al.* reportaron prevalencia de SM de 3.5% para población general y 14.5% en sujetos con obesidad, al analizar los datos de la NHANES 1999-2002 en adolescentes de 19 años en los Estados Unidos de Norteamérica; sin embargo, Cook *et al.*, al describir a la misma población, reportaron cifras de prevalencia de 9.4 y 44.2% respectivamente, utilizando un criterio de diagnóstico diferente.[4,5] Existen reportes de prevalencia en países de Latinoamérica que muestran la misma tendencia, con valores superiores en grupos de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, pero que varían de acuerdo al criterio diagnóstico utilizado. Aparentemente, las prevalencias no son superiores en sujetos con obesidad identificados en estudios comunitarios a cuando proceden de clínicas en las que reciben tratamiento, y que podrían considerarse de mayor riesgo.[6]

En México los reportes son escasos, no existe información representativa que describa la prevalencia de SM en niños y adolescentes, y algunos autores reportan el comportamiento de sus componentes ante las controversias en su diagnóstico; además, se ha evaluado su asociación a obesidad, principalmente, sin considerar otros factores relacionados a su presencia.[7,8] Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de SM en niños y adolescentes con obesidad que acudieron a una clínica hospitalaria e identificar factores asociados a su presencia.

[a]Instituto de Nutrición Humana, Departamento de Reproducción Humana Crecimiento y Desarrollo Infantil, Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Clínica para la atención de niños y adolescentes con obesidad, de la División de Pediatría, y Clínica de Hipertensión, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco, México.

Comunicación con: Enrique Romero-Velarde
Teléfono: (33) 3618 9667
Correo electrónico: enrique.romerovelarde@gmail.com

Resumen

Introducción: la prevalencia de sobrepeso y obesidad es elevada en niños y adolescentes en nuestro país, así como las alteraciones asociadas a su presencia. El objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes con obesidad que acudieron a una clínica hospitalaria e identificar factores asociados a su presencia.
Métodos: diseño transversal con 120 niños y adolescentes, de cualquier sexo, con obesidad exógena e IMC > 2.0 desviaciones estándar. Se recolectaron antecedentes personales y familiares; se midió la presión arterial y se realizaron determinaciones de los niveles séricos de glucosa, insulina, lipoproteínas de colesterol de alta densidad y triglicéridos. Se identificó la presencia de síndrome metabólico con los criterios ATPIII, OMS y de la Federación Internacional de Diabetes. Se identificó la asociación del síndrome metabólico con diferentes variables con la prueba Chi cuadrada y cálculo de razón de momios.
Resultados: la edad promedio fue de 10.6 ± 2.7 años. La prevalencia de síndrome metabólico fue de 37.5 a 54.5%, dependiendo del criterio utilizado; se asoció al antecedente de peso grande al nacimiento (RM = 2.21 [1.01-4.82]) y resistencia a la insulina (RM = 6.53 [2.40-18.2]).
Conclusiones: la prevalencia de síndrome metabólico es elevada en este grupo de niños y adolescentes con obesidad. El antecedente de peso grande al nacer y la presencia de resistencia a la insulina nos deben alertar sobre la presencia de la enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio transversal que incluyó a los pacientes que acudieron de forma espontánea a la Clínica para la atención de niños y adolescentes con obesidad, de la División de Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" en el periodo comprendido entre 2012 a 2013. Se incluyeron a todos los pacientes que acudieron a consulta por primera vez, de cualquier sexo, con obesidad exógena y que fueran acompañados por uno de sus padres. El diagnóstico de obesidad se realizó mediante el Índice de masa corporal (IMC) > 2.0 desviaciones estándar (DE) para edad y sexo utilizando el patrón de referencia de la OMS (2007). Se realizó cálculo del tamaño de la muestra con un valor de alfa de 0.05 y beta de 0.80; prevalencia de síndrome metabólico de 20% en niños con obesidad,[8] resultando un mínimo de 74 sujetos. El Hospital es una institución de atención abierta a la población, y la mayoría de pacientes que atiende pertenecen a las clases sociales media-baja o baja. En su mayoría, los pacientes proceden de la zona metropolitana de Guadalajara y acuden de forma espontánea o son derivados de la consulta de Pediatría por la presencia de sobrepeso u obesidad. Para identificar la presencia de SM se utilizaron diferentes definiciones: a) los criterios de ATPIII modificados para niños y adolescentes (tres o más de las siguientes características: triglicéridos ≥ 110 mg/dL, glucosa ≥ 100 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL, circunferencia de cintura ≥ percentil 90, presión arterial ≥ percentil 90);[9] b) criterio de la OMS modificado para niños y adolescentes (tres o más de las siguientes: triglicéridos > 105/136 mg/dL para niños menores y mayores de 10 años, hiperinsulinemia, o hiperglucemia, o intolerancia a la glucosa, HDL < 35 mg/dL, IMC > percentil 95, presión arterial > percentil 95);[10] c) Federación Internacional de Diabetes (IDF) (circunferencia de cintura ≥ percentil 90 y dos o más de las siguientes: triglicéridos ≥ 150 mg/dL, glucosa ≥ 100 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL, presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg).[11] La historia clínica y exploración física fueron realizadas en todos los casos por un médico. La medición de la presión arterial se efectuó con esfigmomanómetro de mercurio, de acuerdo con la técnica descrita por la American Heart Association, utilizando un brazalete apropiado dependiendo del tamaño y anchura del brazo del niño o adolescente. Las mediciones se compararon con los valores ajustados para edad, sexo y talla publicados por el Programa Nacional de Educación para la Presión Arterial de los Estados Unidos de Norteamérica.[12] Las mediciones antropométricas, peso, talla y circunferencia de cintura fueron realizadas por nutriólogas capacitadas para la obtención de las mismas y de acuerdo con las técnicas descritas.[13] Para la medición del peso se utilizó una báscula marca SECA modelo 701021994, con precisión de 100 gramos, y la medición de la talla se llevó a cabo con un estadiómetro marca SECA modelo 240. La medición de la circunferencia de cintura se realizó con cinta metálica de 0.6 mm de ancho. Con los datos obtenidos se calcularon los índices antropométricos talla para la edad e IMC (peso kg/ talla m^2).

A cada paciente se le realizó determinación de glucosa, insulina y perfil sérico de lípidos. Las concentraciones de glucosa y lípidos (colesterol total, fracciones de lipoproteínas de alta [HDL] y baja densidad [LDL], y triglicéridos) se efectuaron en el sistema SYNCHRON® que se utiliza para la determinación cuantitativa de las concentración de glucosa y lípidos. La concentración de insulina con el equipo Access Ultrasensitive Insulin Beckman Coulter que es un inmunoensayo de quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa

de los niveles de insulina en suero y plasma. Con los valores de las concentraciones de glucosa e insulina se calculó el índice HOMA (modelo para la evaluación de la homeostasis de glucosa): (glucosa/18) × (insulina/22.5) considerando los valores superiores a 3.4 como indicadores de resistencia a la insulina (RI).[14]

Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las variables de estudio por sexo. Para comparar la distribución de las variables se utilizaron las pruebas *t* de Student, *U* de Mann-Whitney o Kruskall-Wallis de acuerdo a la distribución de las mismas. Se identificaron niños y adolescentes con SM de acuerdo a las definiciones señaladas; mediante la prueba Chi cuadrada y razón de momios se calculó el riesgo de su presencia de acuerdo a: sexo, edad, grado de obesidad, historia de DM2 en los padres, peso al nacer y RI. Además, se compararon los valores individuales de los componentes del SM de acuerdo a los mismos criterios.

Resultados

Se incluyeron 120 pacientes con edad promedio de 10.6 ± 2.7 años; 60% fueron de sexo masculino. Los valores de IMC (puntaje z) fueron superiores en hombres y la circunferencia de cintura en mujeres; el 83.3% presentaban obesidad abdominal considerando como límite al percentil 90 de su distribución, el resto se encontraban entre el percentil 75 y 90. La proporción de sujetos con IMC ≥ 3.0 desviaciones estándar fue elevada y superior en hombres (56.9 frente a 41.7%), sin diferencia significativa (cuadro I). Respecto a los padres de los sujetos de estudio, alrededor del 80% presentaban sobrepeso u obesidad, en 9.3% de los casos se reportó que el padre, la madre o ambos padecían DM2. En 7.8% de los casos se reportó peso bajo al nacimiento (< 2500 gramos) y en 18.1% peso superior a 3800 gramos.

El cuadro II muestra los valores de la mediana y el rango intercuartilar de los componentes del síndrome metabólico por sexo, no identificamos diferencias significativas. La prevalencia de SM de acuerdo con las diferentes definiciones fue superior en mujeres en todos los casos, pero sin diferencia significativa. Al utilizar los criterios de la OMS y ATP III la prevalencia fue entre 40-48% en hombres y 50-60% en mujeres, y fue menor al utilizar el criterio de la IDF, de 33% en hombres y 42% en mujeres.

Se contrastó la frecuencia de SM de acuerdo a peso al nacer, bajo (< 2.5kg), adecuado, y grande (> 3.8 kg), sin encontrar diferencia significativa. Se incluyeron en un solo grupo a aquellos con peso bajo y adecuado al nacer para contrastarlos contra peso grande al nacimiento. En todos los casos, la frecuencia de SM fue mayor en quienes tuvieron peso al nacer > 3800, con diferencia significativa al utilizar la definición de la OMS ($p = 0.01$). Otras variables, como edad (mayor o menor a 10 y 12 años) y el grado de obesidad (IMC > 2.0, 3.0 y 4.0 DE), no mostraron diferencias significativas (cuadro III); aunque en el caso de la edad, la prevalencia fue superior en mayores de 12 años. El cuadro IV muestra la proporción de niños con SM de acuerdo a la presencia de RI (HOMA > 3.4). En todos los casos, la frecuencia de SM fue significativamente superior en quienes tenían RI, con riesgo asociado a su presencia. No identificamos asociación del SM con antecedente familiar de DM2; el número de casos con antecedente positivo fue bajo, lo que limita la evaluación de esta variable.

Se comparó la distribución de los valores de los componentes del SM de acuerdo a: peso al nacer, grado de obesidad y edad, encontrando que los valores de prácticamente todos los componentes fueron superiores en mayores de doce años de edad; la concentración de triglicéridos fue superior con menor IMC (cuadro V).

Discusión

La prevalencia de SM en este grupo de niños y adolescentes con obesidad es elevada; sin embargo, identificamos diferencias hasta de 15 puntos porcentuales de acuerdo al criterio diagnóstico utilizado, siendo la

Cuadro I Características de los sujetos de estudio y sus padres

Variable	Masculino (*n* = 72)	Femenino (*n* = 48)
Edad	10.4 ± 2.7	11.1 ± 2.7
IMC (puntaje z)	3.62 ± 1.53*	3.11 ± 0.9
Índice talla/edad (puntaje z)	0.82 ± 0.98	0.59 ± 0.91
Circunferencia de cintura (cm)	90.9 ± 11.3†	93.6 ± 14.4
Categoría de IMC (puntaje z)	(%)	(%)
2.0-2.99	43.1	58.3
3.0-3.99	30.5	27.1
≥ 4.0	26.4	14.6
Variable	Padre	Madre
Edad (años)	41.7 ± 7.8	38.3 ± 6.3
IMC (kg/m^2)	29.6 ± 5.2	31.1 ± 6.5
Categoría de IMC‡	(%)	(%)
Normo peso	13.2	21.0
Sobrepeso	60.5	26.0
Obesidad	26.3	53.0

*$p < 0.05$; †$p < 0.01$; ‡Criterios de la OMS-

Cuadro II Valores de componentes del Síndrome Metabólico y prevalencia del mismo de acuerdo a sexo*†

Variable	Masculino (*n* = 72)		Femenino (*n* = 48)	
Presión arterial sistólica (mmHg)	103.3 (95.3-110)		98.6 (92.4-108.2)	
Presión arterial diastólica (mmHg)	60.9 (52.8-68.4)		63.6 (58.3-67.6)	
Glucosa (mg/dL)	85.7 (81-94)		85.2 (78.8-94)	
Insulina (µU/mL)	13.1 (9.1-21.3)		16.3 (8.4-21.4)	
HOMA	2.87 (1.85-4.7)		3.27 (1.61-4.9)	
Triglicéridos (mg/dL)	123 (88.5-220)		159 (114.2-196)	
HDL Colesterol (mg/dL)	34.6 (29.6-44.2)		35.2 (26.3-41)	
Síndrome Metabólico de acuerdo a diferentes definiciones				
	n	(%)	*n*	(%)
ATP III	35	(48.6)	29	(60.4)
OMS	29	(40.3)	24	(50.0)
IDF	24	(33.3)	20	(41.7)

*Mediana y rango intercuartilar; †p = NS

Cuadro III Frecuencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes con obesidad de acuerdo a categoría de IMC, peso al nacer y edad

Criterio diagnóstico de síndrome metabólico	Categoría de IMC (Z score)			Peso al nacer (gramos)		Edad (años)	
	2.0-2.99 (*n* = 59)	3.0-3.99 (*n* = 34)	≥ 4.0 (*n* = 27)	< 3 800 (*n* = 95)	≥ 3 800 (*n* = 21)	< 12 (*n* = 74)	≥ 12 (*n* = 46)
	n (%)			*n* (%)		*n* (%)	
ATP III	29 (49.1)	19 (55.9)	16 (59.3)	47 (49.5)	13 (61.9)	36 (48.6)	28 (60.9)
IDF	19 (32.2)	17 (50.0)	8 (29.6)	31 (32.6)	10 (47.6)	25 (33.8)	19 (41.3)
OMS	24 (40.7)	18 (52.9)	11 (40.7)	36 (37.9)	14 (66.7)*	30 (40.5)	23 (50.0)

*$p < 0.05$; RM 2.21 (1.01-4.82)

Cuadro IV Frecuencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes* con obesidad de acuerdo a la presencia de resistencia a la insulina

Definición de síndrome metabólico†		Resistencia a la insulina			
		Positivo		Negativo	
		n	(%)	*n*	(%)
ATP III	Sí	25	(71.4)	28	(43.1)
	No	10	(28.6)	37	(56.9)
IDF	Sí	24	(68.6)	13	(20.0)
	No	11	(31.4)	52	(80.0)
OMS	Sí	25	(71.4)	18	(27.7)
	No	10	(28.6)	47	(72.3)

*El total de sujetos es menor debido a que no contamos con valores de insulina en todos los casos.
†ATP III: $p = 0.006$, RM = 3.30 (1.26-8.82); IDF: $p < 0.001$, RM = 8.73 (3.12-25.1); OMS: $p < 0.001$, RM = 6.53 (2.40-18.2)

prevalencia más baja la observada con el criterio de la IDF (35%) y la más alta con el de ATPIII (~55%). Es importante señalar diferencias en los puntos de corte de los componentes del SM que podrían explicar la mayor prevalencia de la enfermedad; por ejemplo, en caso de los triglicéridos, el criterio de la IDF los considera elevados con cifra superior a 150 mg/dL, mientras que para los otros criterios la cifra límite es menor, de alrededor de 110 mg/dL, por lo que es más probable presentar la alteración. De la misma forma, el punto de corte de HDL en el criterio ATPIII (el de mayor prevalencia) es de 40 mg/dL, por lo que la probabilidad de alteraciones es mayor respecto a los otros criterios que lo consideran < 35 mg/dL.

Estas diferencias en los puntos de corte tienen implicaciones sobre la estimación de la prevalencia de la enfermedad, sobre todo si consideramos que la hipertrigliceridemia y la disminución de HDL son los

Cuadro V Valores de componentes del síndrome metabólico de acuerdo a gravedad de la obesidad, peso al nacer y edad*

	Categoría de IMC (Z score)			Peso al nacer (gramos)		Edad (años)	
	2.0-2.99 (*n* = 59)	3.0-3.99 (*n* = 34)	≥ 4.0 (*n* = 27)	< 3800 (*n* = 95)	≥ 3800 (*n* = 21)	< 12 (*n* = 74)	≥ 12 (*n* = 46)
Componentes del SM	Mediana (rango intercuartilar)						
PAS (mmHg)	99.3 (94.3-108.6)	106 (98.3-112.8)	103.3 (94-108.6)	103.2 (94.4-110.3)	99.3 (95.9-109.8)	99.3 (94-106.6)	106.6 (98.3-116.5) ‡
PAD (mmHg)	60.6 (52-66.9)	64.0 (57.9-72.3)	62 (53.6-69.7)	62 (52.4-68.9)	62.7 (57.1-66.9)	60 (51.6-66.9)	66.0 (59.6-72.7) †
Glucosa (mg/dL)	86.7 (81.3-94)	84.8 (79-94)	82 (78.7-94.2)	85.7 (80-94)	84.9 (79-93.7)	84.8 (78.7-94)	86.3 (81.9-94)
Insulina (µU/mL)	12.9 (7.9-21.2)	15.8 (10.8-28)	13.8 (8.3-19)	13.1 (8.2-19.8)	18.6 (11.7-22.9)	12.4 (7.9-19.2)	21.4 (14.3-31) ‡
HOMA	2.8 (1.5-4.6)	3.3 (2.1-5.5)	2.9 (1.5-3.8)	2.8 (1.6-4.9)	4.1 (2.6-4.9)	2.5 (1.6-3.9)	4.4 (2.9-6.4) ‡
Triglicéridos (mg/dL)	180 (117.5-254.5)	137 (85-203)	122† (93-165)	129 (91-212)	144 (110.5-202.3)	128 (88.5-193.5)	158** (105.8-230)
Colesterol HDL (mg/dL)	33 (27.5-43.2)	36.3 (28.3-44)	35.2 (30-44)	36 (29-44)	31.7 (26.8-37)	36 (29.2-44.7)	32.7 (27.9-40.9)

*Mediana y rango intercuartilar; †$p < 0.05$; ‡$p < 0.01$; **$p = 0.06$
PAS = Presión arterial sistólica; PAD = Presión arterial diastólica; HOMA = Modelo para la evaluación de la homeostasis de glucosa

componentes del síndrome metabólico que se presentan con mayor frecuencia de forma aislada. En la población de estudio, el 69.2% presentaron concentración de triglicéridos > 110 mg/dL, que redujo a 45% al considerar el punto de corte de 150 mg/dL; en el caso del HDL la prevalencia de valores bajos fue de 72.5% con punto de corte < 40 mg/dL y 60% con límite < 35 mg/dL.

En México, se ha descrito elevada prevalencia de hipertrigliceridemia y disminución de HDL en población pediátrica. Halley reportó valores alterados de HDL y triglicéridos en 85 y 43% de sujetos de 7 a 24 años de edad en un estudio realizado en las ciudades de Cuernavaca y Toluca;[7] mientras que Juárez López *et al.* reportaron estas alteraciones en 69 y 29%, respectivamente, en 466 niños de 11-13 años con obesidad en escuelas de la ciudad de Campeche.[8] Yamamoto Kimura *et al.* reportaron datos similares en adolescentes (12-16 años) en escuelas de la ciudad de México con prevalencias de alrededor de 35 y 26% para HDL y triglicéridos respectivamente.[15] Las implicaciones de estas alteraciones se relacionan con la aparición temprana de factores de riesgo cardiovascular, que de persistir condicionarán la presencia de estas enfermedades en la población adulta.[16]

Respecto a los factores asociados a SM, su frecuencia fue superior en niños con antecedente de peso grande al nacimiento (> 3800 gramos). Numerosas evidencias han mostrado que el antecedente de peso bajo al nacimiento se asocia a mayor riesgo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lípidos e insulina en la vida adulta, que pueden precipitar enfermedades cardiovasculares y DM2.[17] Sin embargo, otros autores han reportado que el antecedente de peso grande al nacimiento se asocia a mayor riesgo de sobrepeso, obesidad y SM, similar a nuestros hallazgos, particularmente si los niños proceden de embarazos de madres con obesidad o que presentaron diabetes gestacional.[18,19]

Por otra parte, esperábamos que la prevalencia de SM fuera superior conforme al incremento de los valores de IMC como ha sido descrito en algunos estudios.[20,21] Sin embargo, ni los valores de los componentes del SM ni su prevalencia fueron superiores al comparar niños y adolescentes con IMC superior a 2, 3 o 4 DE, lo que sugiere que el riesgo de presentar las alteraciones metabólicas asociadas al SM no depende solamente de la acumulación excesiva de tejido adiposo y su gravedad, sino de otros factores como podrían ser los genéticos, el antecedente familiar de DM2 o las enfermedades cardiovasculares, y otras variables personales relacionadas con los hábitos de alimentación y estilo de vida. Además, la presencia de hiperinsulinemia y RI, considerada como el eje de las alteraciones que caracterizan al SM, se presentan de forma temprana durante la acumulación excesiva de grasa corporal.[3,22] Por otro lado, algunos estudios que han señalado mayor frecuencia de SM y sus componentes de acuerdo al incremento del IMC, se refieren a la comparación de niños y adolescentes entre categorías de peso normal, sobrepeso y obesidad; en el presente caso comparamos "grados" de obesidad de acuerdo a valores del IMC sin encontrar diferencias significativas, ni una tendencia en los resultados. Sin embargo, Weiss *et al.* identificaron mayor prevalencia de SM en 439 niños y adolescentes con obesidad (4 a 20 años) al comparar sujetos con IMC entre 2.0-2.5 DE frente a aquellos con valores > 2.5, identificando prevalencias de 38.7 y 49.7% respectivamente.[23]

Es interesante señalar la asociación de SM con RI, independientemente del criterio diagnóstico utilizado. En México, Juárez López *et al.* identificaron mayor riesgo de presentar alteraciones de componentes del SM con valores superiores del índice HOMA en niños con obesidad (11-13 años) en centros escolares de la ciudad de Campeche.[8] Un factor clave en la patogénesis del SM es la RI, fenómeno que ocurre principalmente en sujetos con obesidad, en quienes la acumulación de ácidos grasos libres interfiere con la cascada de señalización de la insulina, condicionando la presencia de RI.[3,24]

El presente trabajo identifica el comportamiento del SM y los factores asociados en un grupo de niños y adolescentes con obesidad en población hispana, que ya ha sido identificada con mayor riesgo de presentar este tipo de alteraciones metabólicas.[25] La prevalencia de SM que reportamos es alta y similar o, incluso, superior a la reportada por otros autores en México en poblaciones en la comunidad, siendo mayor el riesgo en poblaciones que acuden a atención a unidades hospitalarias.[7,8] Se ha cuestionado el diagnóstico del SM en niños y adolescentes debido a su inestabilidad a corto y mediano plazo, a su posible significado como predictor de enfermedades crónicas en el adulto y a la falta de un criterio único aceptado. Sin embargo, no existe duda que el proceso ateroesclerótico inicia en las primeras décadas de la vida y que el riesgo de desarrollo incrementa conforme se acumulan los factores de riesgo cardiovascular, particularmente en pacientes con obesidad.[26,27]

Una de nuestras limitaciones se relaciona con la inclusión de sujetos que fueron previamente seleccionados y derivados a la clínica por la presencia de obesidad moderada o grave, o la identificación de complicaciones, y que no representan a sujetos en la comunidad.

Conclusión

Podemos concluir que los niños y adolescentes con obesidad, particularmente los que acuden a atención a unidades hospitalarias, presentan riesgo metabólico

elevado, independientemente de la gravedad de la enfermedad; que la RI es un marcador de aparición temprana, asociado a las alteraciones metabólicas que caracterizan al SM y que el antecedente de peso grande al nacimiento representa un factor de riesgo para estas alteraciones. Es importante señalar la definición diagnóstica a utilizar tanto en estudios poblacionales como en el abordaje de casos clínicos, ya que dependiendo de cual se emplee podríamos diagnosticar o no su presencia con las respectivas implicaciones. Sería deseable contar con estudios de seguimiento a largo plazo en nuestra población, para identificar su persistencia, así como las consecuencias asociadas a su presencia. Debemos realizar medidas enérgicas de prevención que reduzcan la prevalencia de sobrepeso y obesidad desde etapas tempranas de la vida para limitar la aparición de estas complicaciones, considerando su frecuencia e implicaciones a futuro.

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. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112: 2735-52.
2. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res. 2007;4:285-96.
3. D' Adamo E, Santoro N, Caprio S. The metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. Ped Clin N Am. 2011;58:1241-55.
4. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. J Am Diet Assoc. 2008;108:276-86.
5. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in the United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. J Pediatr. 2008;152:165-70.
6. Tailor AM, Peeters PHM, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. Int J Ped Ob. 2010;5:202-13.
7. Halley CE, Borges G, Talavera JO, Orozco R, Vargas-Alemán C, Huitrón-Bravo G, et al. Body mass index and the prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in two Mexican populations. J Adolesc Health. 2007;40:521-26.
8. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. BMC Public Health. 2010,10:318.
9. Tailor AM, Peeters PHM, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. Int J Pediatr Obes. 2010;5:202-13.
10. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classificatión of Diabetes Mellitus. Geneva. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
11. Zimmet P, Alberti K, George MM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents- an IDF consensus report. Ped Diab. 2007;8:299-306.
12. National High blood pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114:555-76.
13. World Health Organization. Training course on child growth assessment. Geneva, WHO, 2008.
14. Brar PC, Mengwall L, Franklin BH, Fierman AH. Screening obese children and adolescents for prediabetes and/or type 2 diabetes in pediatric practices: a validation study. Clin Pediatr. 2014;53:771-6.
15. Yamamoto-Kimura L, Posadas-Romero C, Posada-Sánchez R, Zamora-González J, Cardoso-Saldaña G, Méndez RI. Prevalence and interrelations of cardiovascular risk factors in urban and rural Mexican adolescents. J Adolesc Health. 2006;38:591-8.
16. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattingney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med. 1999;338:1650-6.
17. Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23:215-24.
18. Hirschler V, Bugna J, Roque M, et al. Does low birth weight predict obesity/overweight and metabolic syndrome in elementary school children? Arch Med Res. 2008;39:796-802.
19. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics. 2005;115:e290-296.
20. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003:157:821-7.
21. Messiah SE, Arheart KL, Luke B, Lipshultz SE, Miller TL. Relationship between body mass index and metabolic syndrome risk factors among US 8-to 14-years-olds, 1999 to 2002. J Pediatr. 2008;153: 215-221.
22. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1999;103:1175-82.
23. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Tajsali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004; 350:2362-74.
24. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51:7-18.
25. Shaibi GQ, Goran MI. Examining metabolic syndrome definitions in overweight hispanic youth: a focus on insulin resistance. J Pediatr. 2008;152:171-6.
26. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, MCCrindle B et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement of the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee on the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Phyisical Activity, and Metabolism. Circulation. 2009;119:628-47.
27. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches. A scientific statement of the American Heart Association. Circulation. 2013; 128:1689-1712.

Disminución de transfusiones en prematuros con anemia tratados con Eritropoyetina

José Francisco López-Catzín,[a] Patricia Berenice Bolado-García,[a] Gonzalo de Jesús Gamboa-López,[a] Carolina Elizabeth Medina-Escobedo,[a] Leydi Rubí Cambranes-Catzim[a]

Decreased transfusions in preterm infants with anemia treated with erythropoietin

Background: Treating anemia of prematurity is transfused red blood cells and the use of erythropoiesis-stimulating agents. The aim of this article is to determine the correlation between the number of blood transfusions and the use of recombinant human erythropoietin in preterm infants with anemia.
Methods: A correlation study was performed in 80 cases of patients with anemia treated with transfusions and erythropoietin, were randomized into two groups: one was treated with transfusions (T) and one with transfusions and erythropoietin (E). Demographic variables, hemoglobin and hematocrit at the beginning and end of treatment and number of transfusions received were measured. The correlation was obtained through Spearman Rho, considering $p < 0.05$ as statistically significant.
Results: The total number of units transfused in each group was lower in group E, which received two units less than the T group ($p < 0.05$). The average CE transfused in group E was 4 ± 1.2 and 7 ± 1.2 for the group T. For the group E the correlation between gestational age and number of transfusions was moderately negative (-0348); birth weight and the number of packed red blood cells transfused were slightly negative (-0239). T group for the negative correlation between the same variables moderate slight negative (-0300) and (-0109), respectively.
Conclusions: Erythropoietin reduces the number of blood transfusions in preterm infants with anemia. Its use does not preclude the transfusion, the patient remains exposed to the risk of communicable diseases in this way.

Keywords	Palabras clave
Anemia	Anemia
Erythropoietin	Eritropoyetina
Blood transfusion	Transfusión sanguínea

Recibido: 19/10/2015 **Aceptado:** 10/12/2015

La anemia del prematuro es el trastorno hematológico más frecuente en el recién nacido de muy bajo peso (menor de 1500 g) y del recién nacido con peso extremadamente bajo (menor de 1000 g).[1] Su incidencia está relacionada con la prematuridad y el bajo peso al nacimiento y se caracteriza por ser hiporregenerativa, cursar con reticulopenia y grados variables de hipoplasia eritroide en medula ósea y bajos niveles de eritropoyetina en plasma.[2] Entre las causas de la anemia hay varios factores, tales como la vida media reducida de los eritrocitos, la mayor sensibilidad de estos a la oxidación, el cambio de hemoglobina fetal a la hemoglobina adulta, la hemodilución debida a un rápido aumento de masa corporal por el crecimiento y bajos niveles de eritropoyetina en suero.[2,3] Luego del nacimiento, los niveles de hemoglobina (Hb) del prematuro sufren un descenso fisiológico más marcado y precoz que el que presenta un recién nacido de término. A las 8 semanas alcanza un nadir promedio de 9.4 g/dL (de 8.0-11.5 g/dL) en prematuros con peso entre 1500 y 2000 g.[4] Se han descrito valores de Hb tan bajos como 6-7 g/dL con ausencia de alteraciones clínicas.[5] Este descenso fisiológico de la Hb obedece principalmente a una respuesta reducida para generar eritropoyetina frente a la anemia.[6,7]

El tratamiento de la anemia incluye la transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina recombinante humana (rHu-EPO).[1] La transfusión sanguínea tiene efecto inmediato en la corrección de la anemia del prematuro, principalmente en un paciente que requiere una reposición rápida del volumen eritrocitario en los primeros días de vida.[8] Se estima que 38 000 neonatos prematuros reciben anualmente más de 300 000 transfusiones, realizándose con base en los síntomas y signos de anemia, así como en la medición del hematócrito (Ht) y a criterios establecidos según cada institución.[9] Sin embargo, los riesgos de sensibilización inmunológica por la exposición a múltiples donantes y la transmisión de infecciones graves como hepatitis B, C, por citomegalovirus y por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son sus principales limitaciones.[10,11]

Desde comienzos de los años noventa, la administración de rHu-EPO se ha incorporado a las medidas de tratamiento para la anemia del prematuro.[6,12] Asher y Ohlsson,[13] en una revisión sistemática de Cochrane

[a]Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades CMN "Ignacio García Téllez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México.

Comunicación con: Patricia Berenice Bolado-García
Teléfono: (999) 922-56-56, extensión 61677
Correo electrónico: patricia.bolado@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: el tratamiento de la anemia del prematuro consiste en la transfusión de glóbulos rojos y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. El objetivo de este trabajo es determinar la correlación entre el número de transfusiones sanguíneas y el uso de eritropoyetina recombinante humana en prematuros con anemia.
Métodos: se realizó un estudio de correlación en 80 expedientes de pacientes con anemia tratados con transfusiones y eritropoyetina, se aleatorizaron en dos grupos: uno fue tratado con transfusiones (T) y otro con transfusiones y eritropoyetina (E). Se midieron variables demográficas, hemoglobina y hematócrito al inicio y al final del tratamiento y número de transfusiones recibidas. La correlación se obtuvo por medio de la Rho de Spearman, considerándose una $p < 0.05$ como significativamente estadística.
Resultados: el total de unidades transfundidas en cada grupo fue menor en el grupo E, que recibió dos unidades menos que el grupo T ($p < 0.05$). El promedio de CE transfundidos en el grupo E fue 4 ± 1.2 y de 7 ± 1.2 para el grupo T. Para el grupo E la correlación entre edad gestacional y número de transfusiones fue negativa moderada (-0.348); el peso al nacimiento y el número de concentrados de eritrocitos transfundidos fue negativa leve (-0.239). Para el grupo T la correlación entre las mismas variables negativa moderada (-0.300) y negativa leve (-0.109).
Conclusiones: la eritropoyetina reduce el número de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros con anemia. Su uso no excluye la transfusión, el paciente continúa expuesto al riesgo de enfermedades transmisibles por esta vía.

de 2008, concluyeron que la administración de rHu-EPO redujo la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, el número de los concentrados y el volumen transfundido por paciente. Figueras Aloy *et al.*,[14] en el 2010, concluyeron que los prematuros muy inmaduros y graves requirieron más extracciones sanguíneas y necesitaron más transfusiones; la administración de rHu-EPO disminuyó la necesidad de transfusiones hasta en un 40 %, con mayor impacto en prematuros con peso entre 1000 y 1249 g. Por lo tanto, de acuerdo con lo anterior, el uso de rHu-EPO es una opción terapéutica para el tratamiento de la anemia del prematuro; sin embargo, el verdadero impacto en la reducción de las transfusiones y la respuesta que produce no se conoce en nuestra unidad médica, por lo que el objetivo del presente trabajo fue determinar si el uso de la rHu-EPO disminuyó la necesidad de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros con anemia.

Métodos

Previa aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud N° 3203, se realizó un estudio de correlación entre la administración de eritropoyetina y la disminución en el número de concentrados eritrocitarios transfundidos a niños prematuros con anemia tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad durante el año 2014. Se revisaron expedientes clínicos de todos los recién nacidos prematuros con anemia que ingresaron al servicio de neonatología menores de 34 semanas de gestación (SDG), con peso menor de 1500 g y que fueron transfundidos, con y sin administración de rHu-EPO. Se excluyeron los expedientes de recién nacidos prematuros con anemia por enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad a grupo o por causas hemorrágicas graves, malformaciones congénitas mayores, hernia diafragmática, defectos de pared, defectos del sistema nervioso central o Hidrops fetalis. Se eliminaron los expedientes de recién nacidos que fallecieron o que solicitaron su egreso voluntario.

Los pacientes con diagnóstico de anemia se trataron con rHu-EPO y/o con transfusiones con base en los criterios establecidos en la Guía de Práctica Clínica 2012 del IMSS para el tratamiento de la anemia del prematuro. De estos, se seleccionaron los 80 expedientes para el estudio y se asignaron aleatoriamente en dos grupos: uno fue tratado con transfusiones y el segundo fue tratado con rHu-EPO y transfusiones.

Las variables a estudiar fueron edad gestacional, sexo, peso al nacimiento, hemoglobina y hematócrito al inicio y al final del tratamiento, duración del tratamiento con eritropoyetina en semanas y número de transfusiones recibidas. Los datos registrados se analizaron con el programa estadístico SPSS v20. Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas; para el análisis interferencial se utilizó Rho Spearman considerándose una $p < 0.05$ como significativamente estadística.

Resultados

Se revisaron los expedientes de 80 recién nacidos prematuros del servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta especialidad, que cumplieron con los criterios de selección. Los sujetos se asignaron aleatoriamente en dos grupos para el registro de los datos. Un grupo fue tratado con transfusiones y se le llamó grupo T; otro grupo se trató con transfusiones y rH-EPO y se le denominó grupo E.

En el grupo E el 50% fueron mujeres y el 50% fueron hombres. Del grupo T, el 47.5% fueron mujeres y 52.5% fueron hombres.

Los datos sobre edad, peso al nacimiento, Hb y Ht basales se presentan en el cuadro I.

Cuadro I Variables demográficas y hematológicas basales por grupo.

Variables	T*	E†
Edad en años	31 (± 1.90)	30.8 (± 1.92)
Peso al nacimiento en gramos	1154.15 (± 131.54)	1134.02 (± 140.19)
Hb basal en g/dL	12.74 (± 1.06)	12.94 (± 1.44)
Ht basal en %	36.52 (± 2.47)	39.45 (± 4.75)

Los datos se expresan en promedios (±DE)
*T = Grupo tratado con transfusiones; E† = grupo tratado con eritropoyetina y transfusiones

En el grupo E, el promedio de Hb y el Ht en al finalizar la administración de sangre y de eritropoyetina fue de 12.73 ± 0.74 y 37.97 ± 0.77, respectivamente. La correlación entre estos valores y la administración de eritropoyetina fue nula ($p > 0.05$).

En el grupo T, la Hb y el Ht después del tratamiento fueron de 12.41 ± 0.72 y 37.85 ± 0.97, respectivamente. Al correlacionar estos resultados con la cantidad de sangre transfundida, no hubo significancia estadística ($p > 0.05$).

La administración inicial de concentrados de eritrocitos (CE) en el grupo E fue de dos unidades; en el grupo T, se inició el tratamiento con un mínimo de cuatro unidades de CE. El total de unidades transfundidas en cada grupo fue menor en el grupo E, que recibió dos unidades menos que el grupo T (cuadro II). El promedio de CE transfundidos en el grupo E fue 4 ± 1.2 y de 7 ± 1.2 para el grupo T ($p < 0.05$).

Al observar el comportamiento del hematócrito de los pacientes de ambos grupos, se encontró que en el grupo E, el Ht tuvo un descenso con respecto de su nivel inicial, y después se recuperó; en el grupo T, el hematócrito tuvo tendencia al ascenso desde el inicio hasta la conclusión del tratamiento (figura 1).

Cuadro II Número de concentrados eritrocitarios transfundido por grupo.

Unidades de concentrados de eritrocitos	T* *n*§ (%)	E† *n* (%)
2	0	2 (5)
3	0	5 (12.5)
4	2 (5)	13 (32.5)
5	4 (10)	10 (25)
6	10 (25)	8 (20)
7	13 (32.5)	2 (5)
8	8 (20)	0
9	3 (7.5)	0

T* = Grupo tratado con transfusiones; † = grupo tratado con eritropoyetina y transfusiones; § = número de sujetos

Las correlaciones entre edad gestacional, el peso al nacimiento y el número de unidades de concentrados de eritrocitos transfundidos fue negativa (-0.348 [moderada] y -0.239 [leve]) para el grupo E. Para el grupo T la correlación entre estas variables negativa (-0.300 [moderada] y -0.109 [leve]).

En cuanto al sexo, en el grupo tratado con transfusiones y eritropoyetina (grupo E), tuvo una correlación positiva leve cuando se le correlacionó con el número de CE (0.184); en el grupo que recibió transfusiones (grupo T), la correlación entre el sexo y el número de CE administrados fue positiva leve (0.292).

Discusión

La anemia del recién nacido prematuro es una de las situaciones clínicas más frecuentes en los servicios de neonatología. Los neonatos prematuros constituyen un grupo vulnerable de pacientes que requieren transfusiones con mayor frecuencia. A menor edad gestacional y peso al nacimiento, mayor es la necesidad de reposición rápida de hematíes. Observamos que el grupo de prematuros con peso de 850-1430 g y edad gestacional < 34 semanas, fue el que necesitó mayor número de transfusiones y reunieron los criterios para ser tratados con rHu-EPO. Los estudios realizados por Guzman Cabañas *et al.*[15] y Sastre *et al.*[16] tuvieron hallazgos similares. Concluyeron que el peso al nacimiento y la edad gestacional son los principales factores predictivos relacionados con la necesidad de transfusión e inicio de tratamiento con rHu-EPO. Esto es debido a que, a menor edad gestacional y menor peso, la concentración de hematócrito y la caída fisiológica de la hemoglobina son mayores, representando un mayor riesgo para presentar anemia con manifestaciones clínicas. No encontramos una correlación entre el sexo y los niveles de hemoglobina basal al inicio del tratamiento. Hubo una correlación positiva leve con el número de transfusiones realizadas, siendo mayor en el grupo que fue tratado solo con transfusiones en donde la mayoría de los pacientes fueron hombres, esto hace pensar que los hombres pueden ser más

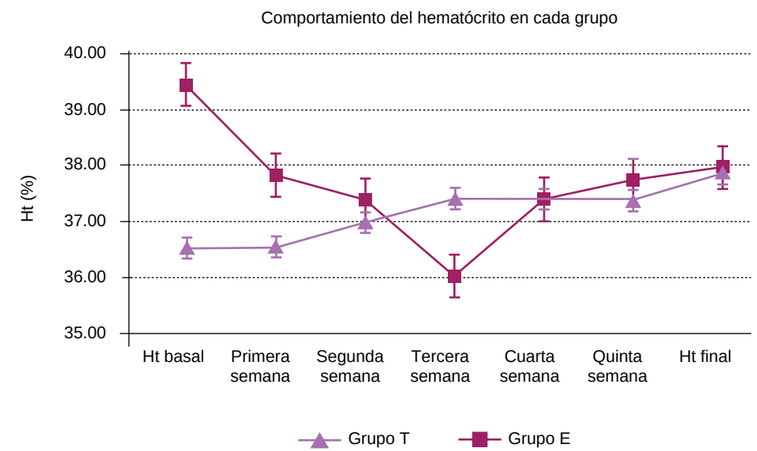


Figura 1 Comportamiento del hematócrito en cada grupo

En esta figura se muestra cómo fue variando el hematócrito (Ht) desde el inicio hasta el final del tratamiento en cada grupo. En el grupo T que fue tratado sólo con transfusiones de concentrados eritrocitarios, se tuvo un Ht basal menor que en el grupo E, que fue tratado con eritropoyetina y transfusiones, debido probablemente a la diferencia de criterios clínicos y de laboratorio para el inicio de ambos tratamientos; una vez iniciado el tratamiento, la tendencia fue hacia el aumento de manera constante. El grupo E tuvo un descenso marcado después de iniciado el tratamiento, siendo más prominente en la tercera semana y recuperándose posteriormente, alcanzando niveles similares al grupo T

susceptibles a necesitar reposición de sangre que las mujeres; sin embargo, no puede realizarse una conclusión de esta magnitud. De entrada existe el sesgo de que la proporción de hombres fue mayor, situación que pudo influir en un resultado estadístico diferente. Hacen falta estudios clínicos controlados en donde se compruebe o descarte si el sexo es realmente un factor determinante en la necesidad de mayor cantidad de transfusiones.

La indicación para la administración de rHu-EPO y las transfusiones se basó en la Guía de Práctica Clínica 2012 del IMSS para el tratamiento de la anemia del prematuro. La dosis administrada de rHu-EPO fue de 750 UI/kg dividida en 3 dosis de 250 UI, alternadas durante la semana (cada dos días) y con una duración de 5 semanas. A pesar del efecto conocido de la rHu-EPO sobre el incremento de las cifras de hemoglobina y hematócrito, en este estudio no se encontró un incremento significativo al final del tratamiento. Resultados similares fueron reportados en estudios como los de Sijo Yero *et al.*[8] y Maier *et al.*[17] Una explicación a este resultado es probable que sea la inmadurez del paciente, contribuyendo a la respuesta hematológica limitada a la rHu-EPO. Otras variables que pudieron influir sobre la respuesta no favorable a la rHu-EPO son la vida media corta del eritrocito fetal, el acelerado crecimiento corporal, los niveles bajos de eritropoyetina endógena, las patologías graves asociadas, la frecuencia y volumen de sangre extraída para análisis bioquímicos. En cuanto al número de transfusiones, se redujo significativamente en los recién nacidos que recibieron rHu-EPO ($p < 0.05$). A pesar de lo importante del hallazgo, la reducción máxima encontrada fue de 2 unidades de concentrados eritrocitarios. Maier *et al.*,[17] en un estudio similar, demostraron una reducción del número de concentrados de hematíes transfundidos en los niños que se incluyeron en el estudio y que recibieron eritropoyetina. Datos similares fueron reportados por el grupo de Ohls *et al.*[18] en un estudio aleatorizado en prematuros de bajo peso en donde el grupo tratado con eritropoyetina recibió en promedio 0.2 concentrados eritrocitarios frente a 1.4 en el grupo control. Una de las limitantes de nuestro estudio fue no poder evaluar si esta reducción, en número de concentrados de eritrocitos, implicó también una reducción importante en el volumen exacto (medido en mL) de sangre administrado a los pacientes. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar futuros estudios que permitan obtener evidencia más objetiva del impacto del tratamiento de la rHu-EPO en la reducción de transfusión sanguínea, que apoye o descarte su eficacia en nuestra población neonatal.

Conclusiones

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran que la terapia de aplicación de eritropoye-

tina reduce el número de transfusiones sanguíneas en recién nacidos prematuros con anemia; sin embargo, no encontramos un incremento significativo del hematocrito y hemoglobina al final del tratamiento. La reducción de concentrados transfundidos fue de dos, por lo que es necesario incrementar las investigaciones prospectivas, mediante protocolos experimentales que permitan evaluar de manera precisa la eficacia de la eritropoyetina en nuestra población neonatal, midiendo la cantidad exacta del volumen transfundido de concentrados de eritrocitos así como otras variables bioquímicas de los eritrocitos, blastos en sangre periférica y los factores que favorecen o inhiben la eritropoyesis. El uso de la eritropoyetina no excluye la transfusión de sangre, por lo que, el paciente continua expuesto al riesgo de enfermedades transmisibles por esta vía.

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. Plaisant F. Evolution of neonatal transfusion practices: current recommendations. Transfus Clin Biol. 2011;18:262-8.
2. Halpérin DS, Use of recombinant erythropoietin in treatment of the anemia of prematurity. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1991;13(3):351-63.
3. Phibbs RH. Potential for treatment of anemia of prematurity with recombinant human erythropoietin. Curr Opin Pediatr. 1995; 7(2):140-5.
4. Strauss RG. Recobinant erythropoietin for the anemia of prematurity still a promise, not a panacea. J, Pediatr. 1997;131(5):653-5.
5. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. Extracciones sanguíneas, política transfusional y eritropoyetina en el prematuro. An Esp Pediatr 1998;49:46-8.
6. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. Semin Perinatol. 2009;33(1):29-34.
7. Sola A. ¿Qué sabemos en la actualidad de EPO para la anemia de la prematurez? En: Diálogos en Neonatología: aprendiendo de las preguntas. Buenos Aires, Argentina: Edimed; 2009.
8. Sijó A, Saurez-Martinez G, Velázquez-Noda D, Méndez-Alarcon L, Alfonso-Dávila A, Vargas-Batista A, et al. Eficacia y seguridad de la Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Rev Cubana Pediatr. 2013;85(2):202-12.
9. Manchón GJ, Natal-Pujol A, Coroleu LW, Zuasnábar CA, Badía-Barnusell J, Juncá-Piera J, et al. Estudio Multicentrico aleatorizado de administración de eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. An Esp Pediatr. 1997; 46:587-92.
10. Niedderhauser C, Candotti D, Weingand T, Maier A, Tinguely C, Stolz M, et al. Reverse vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) infection from a transfusion infected newbord to her mother. J Hepatol. 2012; 56:734-7.
11. Alarcón-Allen A, Baquero-Artigao F. Review and guidelines on the prevention diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection. An Pediatr (Barc). 2011; 74(1): 52.e1-52.e13.
12. Reiter PD, Rosenberg AA, Valuck R, Novak K. Effect of short-term erythropoietin therapy in anemic premature infants. J Perinatol. 2005; 25(2):125-9.
13. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;9.
14. Figueras-Aloy F. Erythropoietin in neonates. An Pediatr (Barc). 2010;73(6):301-4.
15. Guzman-Cabañas JM, De la Torre-Aguilar MJ, Tofé-Valera IM, Muñoz-Gomariz E, Ordoñez-Díaz MD, Párraga-Quiles MJ, et al. Factores de riesgo implicados en la necesidad de tranfusion sanguínea en recién nacidos de muy bajo peso tratados con Eritropoyetina. An Pediatr (Barc). 2010;73(6):340-6.
16. Sastre-Huerta E, Alonso-Álvarez B, Montero-Alonso R, Álvarez-Martín T, Barbadillo-Izquierdo F, Carpintero-Martín I, et al .Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad, Factores neonatales predictores de transfusiones. An Esp Pediatr 1998;49:49-54.
17. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. N Engl J Med. 1994;330(17):1173-8.
18. Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomised, placebo controlled trial. J Pediatr. 1995;126(3):421-6.

Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años

Luis Javier Méndez-Tovar,[a]
Jessica Aline Mejía-Mercado,[b]
Patricia Manzano-Gayosso,[c]
Francisca Hernández-Hernández,[c]
Rubén López-Martínez,[c]
Israel Silva González[d]

Frequency of invasive fungal infections in a Mexican High-Specialty Hospital. Experience of 21 years

Factors such as cancer, HIV infection, use of corticosteroids and antibiotics, favors the increase in the number of invasive fungal infections (IFI) worldwide. To determine the frequency and epidemiological aspects of IFI at a mexican, a review of the proven cases diagnosed over the past 21 years (1993-2013) in the Laboratory of Medical Mycology was performed.
A total of 472 cases were identified as: 261 candidiasis, 82 mucormycosis, 60 cryptococcosis, 43 aspergillosis and 16 histoplasmosis. A decrease in the frequency of candidiasis was observed, with 74 cases in the first 6 years and 48 in the last five. *C. albicans* was the most common agent and pulmonary infection the most prevalent. Cryptococcosis also declined from 24 to 10 cases, mainly caused by *C. neoformans*; two cases of *C. laurentii* and *C. terreus* and *C unigutulatus* were isolated once. Mucormycosis remained steady, but aspergillosis increased significantly, and from 2 cases found in the first studied period, it rose to 23 in the last one.
It is important that High Specialty Hospitals have well-equipped laboratories of Medical Mycology. We suggest the creation of a National Reference Center for Mycoses to collect all the data of these infections, in order to help to the development of strategies for health education, prevention, diagnosis and treatment of them.

Keywords
Bacterial Infections and Mycoses
Mycoses
Infection

Factores como el cáncer, la infección por VIH, así como el uso de esteroides y antibióticos, incrementan el número de micosis invasivas (MI). Para conocer la frecuencia y algunos aspectos epidemiológicos de las MI en un hospital del IMSS, se revisaron los casos probados diagnosticados en los últimos 21 años (1993-2013) en el Laboratorio de Micología Médica.
Se identificaron 472 casos, distribuidos en: 261 candidosis, 82 mucormicosis, 60 criptococosis, 43 aspergilosis y 16 histoplasmosis. La candidosis disminuyó de 74 casos en los primeros 6 años, a 48 en los cinco últimos. La localización principal fue pulmonar y el principal agente fue *C. albicans*. La criptococosis también disminuyó de 24 a 10 casos, principalmente fue causada por *C. neoformans*, aunque hubo dos casos de *C. laurentii*, uno de *C. terreus* y uno de *C. unigutulatus*. La mucormicosis se mantuvo constante, pero la aspergilosis se incrementó pasando de 2 casos en el primer periodo a 23 en el último.
Es importante que los hospitales de alta especialidad, cuenten con laboratorios de micología médica para realizar el diagnóstico de MI. Se sugiere crear un Centro Nacional de Referencia de Micosis donde se concentren los datos de estas infecciones y contribuya en la elaboración de planes de educación para la salud, prevención, diagnóstico y tratamiento de las mismas.

Palabras clave
Infecciones Bacterianas y Micosis
Micosis
Infección

[a]Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social
[b]Medical Communications Department, PPD, S. A. de C. V.
[c]Unidad de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
[d]Laboratorio Central, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad de México, México

Comunicación con: Luis Javier Méndez-Tovar
Teléfono: 5627 6900, extensión 21480
Correos electrónicos: ljmt@unam.mx, ljmendez@alestra.net.mx

Recibido: 27/08/2015 **Aceptado:** 18/02/2016

La definición de micosis invasivas (MI) fue desarrollada en 2002 a partir de los trabajos conjuntos entre el European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases y el Mycoses Study Group (EORTC/MSG).[1,2] El término engloba a las infecciones fúngicas causadas por hongos levaduriformes, filamentosos o dimórficos, que se diseminan por vía hematógena y afectan diversos órganos.[3,4] Estas infecciones son graves y, en ocasiones, mortales. La fiebre es una de las principales manifestaciones clínicas.[2,3,5] Su manejo óptimo depende de un diagnóstico clínico acertado, del aislamiento e identificación del agente causal, y de un tratamiento temprano, específico y oportuno.[6]

De acuerdo con los criterios emitidos por la EORTC/MSG, publicados en 2008, las MI se clasifican en: probadas, probables y posibles.[2] Las infecciones *probadas* requieren la demostración de elementos fúngicos en los tejidos infectados mediante: análisis microscópico (histopatología, citopatología o examen directo), cultivo del agente etiológico o por pruebas inmunológicas de alta especificidad y sensibilidad. Las infecciones *probables* requieren que el hospedero presente uno o varios de los factores predisponentes asociados con mayor frecuencia (neutropenia, receptores de trasplantes, uso prolongado de corticosteroides u otras terapias inmunosupresoras e inmunodeficiencias hereditarias, datos clínicos sugestivos de infección micótica y evidencia micológica). Por último, se considera como infección posible a aquellos casos que cuenten con factores de riesgo del hospedero y evidencia clínica suficiente y consistente con MI, aún sin evidencia micológica.[2]

Las MI, también pueden ser agrupadas en dos categorías clínico-micológicas: las oportunistas y las endémicas. Los agentes más frecuentes de micosis oportunistas son *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii, Aspergillus* spp. y hongos del orden Mucorales. Los principales agentes de las micosis invasivas endémicas de América del Norte son *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, C. posadasii y Blastomyces dermatitidis.*[3,4]

Los factores de riesgo para desarrollar MI son neutropenia, trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, el uso prolongado de altas dosis de corticosteroides, quimioterapia, infección por VIH, tratamiento con nuevos agentes inmunosupresores, desnutrición, estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos, cirugías mayores, edad avanzada y comorbilidades como diabetes mellitus asociada a cetoacidosis, cirrosis y permaturez.[3,4,6] En el caso de la aspergilosis, el número de casos de infección invasiva incrementa su frecuencia cuando se realizan remodelaciones en los hospitales o en las proximidades del mismo, debido al aumento en el número de partículas fúngicas suspendidas.[4]

En los hospitales de alta especialidad que cuentan con servicios de Trasplantes, Hematología, Cuidados Intensivos, Diálisis Peritoneal, Reumatología, etc., la frecuencia de estas infecciones ha tenido un aumento constante debido a que los pacientes presentan simultáneamente varios factores predisponentes.[3,7] Los pacientes de estas unidades frecuentemente desarrollan fiebre de origen desconocido. En un estudio publicado en 2012, realizado en pacientes de este hospital con Síndrome Febril, el cual fue causado por infecciones fúngicas hasta en la tercera parte de los casos.[7]

La mortalidad en los pacientes con MI es elevada y se asocia al retraso en el diagnóstico, el tratamiento, o por la severidad de la enfermedad.[5,8,9] En los últimos años se ha presentado un nuevo factor que incrementa la mortalidad: la falla terapéutica debida a la resistencia a los antimicóticos. La resistencia antifúngica de hongos patógenos u hongos contaminantes, puede desarrollarse secundariamente por la exposición repetida a compuestos antimicóticos como ha sido demostrado en diversas investigaciones sobre *Candida, Cryptococcus* y *Aspergillus*;[4,10,11] sin embargo, algunas especies de hongos contaminantes como las del género *Fusarium*, presentan resistencia primaria a los antifúngicos.

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de las principales MI en pacientes del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS a lo largo de 21 años, así como conocer algunas de las características epidemiológicas de los casos y sus factores asociados.

Métodos

Se revisó el registro de las MI diagnosticadas en el Laboratorio de Micología Médica entre enero de 1993 y diciembre de 2013.

Se incluyeron únicamente los casos de MI probadas mediante: a) examen directo con KOH y frotis de especímenes teñidos con técnicas de Gram o Ziehl-Neelsen; b) cultivos en agar dextrosa Sabouraud con y sin antibióticos; c) observación de hongos en fragmentos de tejido teñidos con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff o impregnación argéntica. En algunos casos los tejidos fueron macerados con solución salina isotónica para realizar examen directo, frotis y cultivo.

La identificación de los hongos filamentosos fue determinada por morfología macro y microscópica, y en algunos casos por microcultivos. La identificación de los hongos levaduriformes fue realizada por morfología macro y microscópica, prueba de filamentación en suero, cultivo en medio cromogénico (CHROMagar), ensayos bioquímicos con sistema automatizado (Vitek, Biomerieux) o con kits comerciales (API-20 AUX® y APIC-32, Biomerieux).

El desarrollo de esta investigación no incluyó la participación de sujetos humanos ni de animales de experimentación. La revisión de expedientes, resultados de laboratorio y reportes de estudios de biopsias, guardaron en todo momento la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

Durante el periodo de 1993 a 2013 se diagnosticaron 472 MI, las más frecuentes fueron: candidosis, mucormicosis, criptococosis y aspergilosis (figura 1).

En el cuadro I se muestra el número de casos registrado en el periodo de estudio. Los casos de candidosis y criptococosis mostraron una disminución importante, pasando de 74 y 24 casos respectivamente entre los años de 1993-1998, a solo 48 candidosis y 10 criptococosis en el periodo 2009-2013. La mucormicosis se mantuvo en cifras similares, mientras que la aspergilosis se incrementó notablemente: en el periodo 1993-1998 se registraron 2 casos, y en el último fueron 23.

En el cuadro II se muestra la localización de los 261 casos de candidosis. Los principales sitios de infección fueron el pulmón y el peritoneo. Los productos biológicos con mayor positividad en infecciones por *Candida* fueron el líquido de lavado bronquio-alveolar (LBA), liquido de diálisis peritoneal y fragmentos de tejido. La mayoría de los pacientes tenía hemopatías graves (aplasia medular, leucemia) o trasplante de médula ósea. El agente causal más frecuente fue *Candida albicans* (164 casos, 63%); otras especies de menor frecuencia fueron *C. tropicalis* (21 casos, 7.9%), *C. glabrata* (18 pacientes, 7.1%), *C. parapsilosis* (10 casos, 3.9%), *C. krusei* (6 casos, 2.4%), *C. famata* (3 casos), *C. lusitaniae* y *C. humícola* dos casos cada una. En 35 pacientes solo se determinó el género del agente causal.

La infección por hongos filamentosos más frecuente fue la mucormicosis (82 casos), de los cuales 79 (96.3%) fueron de localización rinocerebral y tres de localización pulmonar (figura 2). En 85.3% (70 casos) los pacientes tenían cetoacidosis diabética, ocho presentaban inmunosupresión por diversas causas (enfermedad renal, tratamiento con esteroides, enfermedades autoinmunes, etc.) y en cuatro casos el único factor identificado fue la edad avanzada (> 65 años). De los 82 pacientes, 37 (45.12%) fallecieron, y de los sobrevivientes, 40 (88.9%) tuvieron secuelas permanentes debidas a cirugías o debridación quirúrgica extensa. El examen directo y el cultivo fueron positivos en 42 pacientes (51.2%); en los 40 pacientes restantes el diagnóstico se estableció por estudio histológico y/o examen directo. En los cultivos, el género identificado con mayor frecuencia fue *Rhizopus* sp. (26 casos, 31.7%), seguido por *Mucor* sp. (7 casos, 8.53%). Además, se obtuvo un aislado que correspondió a *Syncephalastrum* sp. y otro a *Cunninghamella* sp., en 7 casos se desarrollaron hongos filamentosos de micelio cenocítico sin estructuras morfológicas útiles para identificar el género.

Otro caso de infección causada por levaduras fue la criptococosis, que en el periodo estudiado constituyeron el 12.7% (60 casos) del total de las MI. De los 60 aislados de *Cryptococcus*, 56 correspondieron a *C. neoformans*, dos a *C. laurentii*, uno a *C. terreus* y uno a *C. unigutulatus*, estas dos últimas especies fueron aisladas en 1995 (figura 3), los pacientes eran del sexo masculino, el factor predisponente fue SIDA y la infección solo se diseminó a sistema nerviosos central.

Se diagnosticaron 43 casos de aspergilosis, la mayoría de los pacientes estaban internados en los servicios de Hematología, Trasplantes y Cuidados Intensivos. Siete fueron registrados en el año 2009 y coincidieron con la realización de trabajos de remodelación del hospital. En 10 pacientes se identificó *Aspergillus fumigatus* (23.2%), en 10 *A. flavus* y en cuatro casos *A. niger* (9.3%). En 19 aislados solo fue posible determinar el género.

De las micosis endémicas, la más frecuente fue la histoplasmosis (16 casos). Nueve de los pacientes esta-

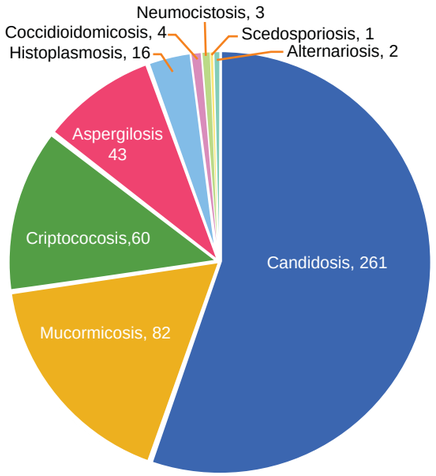


Figura 1 Micosis invasivas diagnosticadas en el periodo de 1993-2013 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Cuadro I Micosis invasivas distribuidas por periodos de cinco años, diagnosticadas en el periodo de 1993-2013, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Micosis	1993-1998	1999-2003	2004-2008	2009-2013	Total
Candidosis	74	59	80	48	261
Mucormicosis	24	21	16	21	82
Criptococosis	24	15	11	10	60
Aspergilosis	2	8	10	23	43
Histoplasmosis	4	7	4	1	16
Coccidioidomicosis	0	0	3	1	4
Neumocistosis	0	0	2	1	3
Scedosporiosis	0	1	0	0	1
Alternariosis	0	1	1	0	2
Total	128	112	127	105	472

ban infectados con el VIH; cinco presentaban enfermedades autoinmunes y recibían corticoesteroides de alta potencia y dos pacientes tenían como diagnóstico único síndrome febril en estudio sin factor predisponente conocido. Uno de los pacientes con histoplasmosis, presentó simultáneamente una infección por virus de herpes simple con úlceras cutáneas extensas en nalgas. En el estudio histopatológico de la biopsia de piel, se observaron escasas levaduras, mientras que el cultivo de médula ósea se desarrollaron incontables colonias de *Histoplasma capsulatum* (figura 4).

Las micosis invasivas registradas con menor frecuencia fueron coccidioidomicosis, neumocistosis, alternariosis y scedosporiosis. Los cuatro casos de coccidioidomicosis fueron positivos a cultivo y a histopatología; el ED fue positivo en dos casos (uno de pulmón y otro de absceso en mano). Los casos de neumocistosis fueron diagnosticados por inmunofluorescencia directa a partir de LBA; uno de estos pacientes tenía enfermedad de Crohn y además de esteroides habituales en el tratamiento de esa patología, recibió tratamiento con adalimumab. Los dos casos de alternariosis y el caso de scedosporiosis estuvieron localizados en pulmón. El diagnóstico de alternariosis se basó en la observación de hifas pigmentadas en el ED del LBA y el crecimiento de colonias pigmentadas, cuyo examen microscópico mostró los dictioconidios característicos del género. La scedosporiosis fue diagnosticada por la presencia de hifas hialinas en el ED de LBA y por cultivo; microscópicamente este mostró abundantes conidios anelídicos típicos del género.

Cuadro II Localización topográfica de candidosis invasiva en 261 pacientes

Localización	Casos
Pulmonar	184
Peritoneal	19
Tejidos diversos de biopsias	19
Cara y cuello	7
Pierna	5
Candidemia	5
Sistema nervioso central	5
Vías biliares	3
Intestino	3
Páncreas	3
Hígado	2
Hueso	2
Pene	1
Nalga	1
Articular	1
Absceso esplénico	1

Discusión

Mundialmente se ha incrementado el número de casos de MI causadas por hongos oportunistas como *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. y *Pneumocystis jirovecii*.,[4,12-14] sin embargo, en el mundo, no hay datos epidemiológicos precisos de su incidencia o prevalencia global; en México, como ocurre en otros países subdesarrollados, no existen registros sobre la incidencia global de MI, ya que ninguna infección fúngica es de reporte obligatorio.[12,14,15]

El presente estudio demuestra que este grupo de patologías está subestimado, en México, las MI, no se consideran dentro de las prioridades nacionales de salud. El número de casos registrados en esta casuística es elevado, como lo demuestran los 261 casos de candidosis; sin embargo, no correspondan a la realidad, debido a la falta de recursos para realizar técnicas diagnósticas innovadoras, específicas, sensibles y

Figura 2 Estudio radiológico de paciente con mucormicosis pulmonar que muestra una gran lesión en el lóbulo superior del pulmón derecho y múltiples imágenes radioopacas diseminadas en ambos campos

rápidas. En muchos pacientes en quienes se sospechó alguna MI, el cultivo fue negativo y no se realizaron las pruebas inmunológicas para confirmar el diagnóstico. Entre las técnicas que han demostrado una buena sensibilidad y especificidad están las de inmunoensayo enzimático (ELISA), útiles para el diagnóstico de aspergilosis y candidosis que detectan biomarcadores como el 1,3-β-D-glucano o el galactomanano; la inmunofluorescencia directa para la neumocistosis y en la última década, las técnicas moleculares cuya utilidad ha sido demostrada en pacientes con candidosis y aspergilosis.[5,9,16]

En relación a los agentes de candidosis, aunque predominó *C. albicans*, fue notable el aumento de otras especies como *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* que causaron el 18.9% del total de esas infecciones, similar a otros reportes.[17] Este cambio de agentes, es importante porque algunas especies como *C. glabrata*, desarrollan resistencia secundaria con gran facilidad mientras que otras como *C. krusei* son intrínsecamente resistentes al fluconazol.[18,19]

En los pacientes que cursaban con mucormicosis rinocerebral, se observó una mortalidad similar a la reportada en la literatura mundial que es cercana al 46%.[20] El pronóstico de la mucormicosis, depende tanto del tratamiento adecuado como de la rapidez con la que los pacientes sean enviados a un centro de atención especializada para tratar las comorbilidades. Sin embargo, a pesar del tratamiento farmacológico, los pacientes generalmente requieren de cirugías extensas en cara, boca, ojos y vías respiratorias superiores, lo que disminuye la calidad de vida en aproximadamente 90% de los enfermos.

En reportes de la literatura internacional, se refiere que el posaconazol, antimicótico del grupo de los azólicos, es muy efectivo contra estos agentes y poco tóxico para los pacientes, por lo que es una alternativa terapéutica en lugar de la anfotericina B.[21,22] Sin embargo, en México la disponibilidad de este azólico es limitada, aún en los hospitales de alta especialidad.

Los casos detectados de criptococosis en este estudio reflejan la tendencia epidemiológica mundial. El número de enfermos se mantuvo elevado hasta 1998, disminuyendo paulatinamente hasta contabilizar solo 10 casos en el periodo de 2009-2013. Esta disminución se debió a un control más adecuado de la infección por VIH mediante la terapia HAART, que fue el principal factor predisponente en estos pacientes.[4]

Hasta finales del siglo pasado, mundialmente se consideraba que el principal y casi único agente de esta infección era *C. neoformans*, al que se le reconocían dos variedades: *C. neoformans* var. *neoformans* y *C. neoformans* var. *gattii*. Estudios morfológicos, fisiológicos y genéticos realizados en ambas variedades, demostraron que son especies diferentes,[14] en este estudio no se detectó ningún aislado de *C. gattii*, pero

Figura 3 Colonias de *Cryptococcus* terreus (Izquierda) y *C. laurentii* (Derecha). A diferencia de los aislados de C. neoforman, ambas especies forman colonias rugosas, de aspecto seco

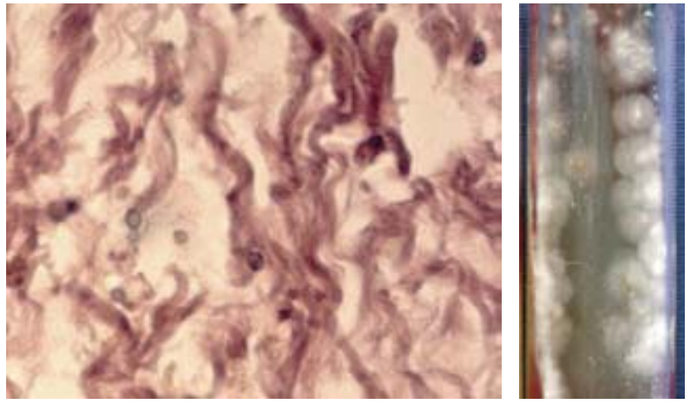


Figura 4 Izquierda: Corte histológico de piel donde se observan escasas levaduras de Histoplasma capsulatum en el tejido colágeno. Derecha: cultivo de médula ósea de mismo paciente, donde se observan numerosas colonias del agente

se identificaron cuatro casos de infección por agentes muy poco reportados como causantes de infección, C. *laurentii* (dos casos), *C. terreus* y *C. unigutulatus*, en todos ellos el factor predisponente fue el SIDA. Estos agentes pueden considerarse como especies emergentes junto con otros como *C. liquefaciens* y *C. albidus* que han sido reportados en otros estudios.[23,24]

La aspergilosis es una patología poco frecuente en la población de este hospital. El incremento de casos observado en 2009 se debió a la realización de trabajos de remodelación en varias áreas del hospital, que como se ha demostrado en otras investigaciones, generan dispersión de conidios, causando infecciones graves en pacientes con inmunosupresión severa.[4]

En conclusión, este estudio hace patente la urgencia de que todos los hospitales de especialidad que atienden pacientes con inmunosupresión severa de cualquier etiología, dispongan de laboratorios de micología médica con personal capacitado y el material necesario para realizar diagnóstico microbiológico, inmunológico y molecular; así como contar con estudios de sensibilidad antifúngica para indicar el mejor tratamiento. Finalmente, es necesario crear un Centro Nacional de Referencia de Micosis, donde se concentren todos los datos acerca de estas infecciones y contribuya en la elaboración de planes de educación para la salud, prevención, diagnóstico y tratamiento de las micosis.

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. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34 (1):7-14.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46(12):1813-21.
3. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(2):90-8.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. Crit Rev Microbiol 2010; 36(1):1-53.
5. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, et al. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. Molecules 2014;19(1):1085-119.
6. Badiee P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. Indian J Med Res 2014;139(2):195-204.
7. Méndez-Tovar LJ, Manzano-Gayosso P, Cumplido-Uribe Ch, Hernández-Hernández F, Ramos-Hernández J, López-Martínez R. Micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos con fiebre de origen desconocido. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50(6):609-614.
8. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. Ann Intensive Care 2011;1:37.
9. Gómez BL. Molecular diagnosis of endemic and invasive mycoses: advances and challenges. Rev Iberoam Micol 2014;31(1):35-41.
10. Álvez F, Figueras C, Roselló E. Infecciones fúngicas invasivas emergentes. Ann Pediatr (Barc) 2010;73 (1):52.e1-e6.
11. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. Lancet Infect Dis 2011;11(2):142-151.

12. Cruz R, Piontelli E. Enfermedad fúngica invasora en pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso, Chile. 2004 a 2009. Rev Chil Infect 2011;28 (2):123-129.
13. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). Infection 2013;41(3):645-653.
14. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. Curr Fungal Infect Rep 2012; 6(1):23-34.
15. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. Emerg Infect Dis 2014;20(7):1149-1155.
16. Quindós G, Eraso E, López-Soria LM, Ezpelata G. Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular? Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(9):560-571.
17. Ding X, Yan D, Sun W, Zeng Z, Su R, Su J. Epidemiology and risk factors for nosocomial Non-Candida albicans candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China. Med Mycol 2015 Jul 30 (Epub ahead of print).
18. Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, Johnson EM, Warnock DW. Fluconazole resistance in Candida glabrata. Antimicrob Agent Chemother 1993;37(9): 1962-1965.
19. Loeffler J, Stevens DA. Antifungal drug resistance. Clin Infect Dis 2003;36 Suppl 1:S31-S41.
20. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of mucormycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41(5):634-653.
21. Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, Liss B, Farowski F, Kochanek M, et. al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. Crit Rev Microbiol 2013;39(3):310-324.
22. Almannai M, Imran H, Estrada B, Siddiqui AH. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis with posaconazole and hyperbaric oxygen therapy. Pediatr Hematol Oncol 2013;30(3):184-186.
23. Narayan S, Batta K, Colloby P, Tan CY. Cutaneous cryptococcus infection due to C. albidus associated with Sézary syndrome. Br J Dermatol. 2000;143(3): 632-634.
24. Takemura H, Ohno H, Miura I, Takagi T, Ohyanagi T, Kunishima H, et. al. The first reported case of central venous catheter-related fungemia caused by Cryptococcus liquefaciens. J Infect Chemother. 2015;21 (5):392-394.

Estimado suscriptor, como usted sabe, existe una tendencia cada vez mayor para que las revistas periódicas de difusión científica sean distribuidas por vía electrónica. Debido a ello, iniciaremos una disminución de la producción impresa. Si usted nos manda su dirección electrónica, le haremos llegar puntualmente sus ejemplares por correo electrónico y usted conservará la colección de la revista. Además, usted puede consultar el material en el sitio web de la publicación. Si nos hace llegar la opinión que la revista le merece cuando nos mande su dirección, vamos a estar muy agradecidos.

Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social

Antonio Méndez-Durán,[a] Manuel Humberto Ignorosa-Luna,[a] Gilberto Pérez-Aguilar,[b] Francisco Jesús Rivera-Rodríguez,[c] José de Jesús González-Izquierdo,[d] Javier Dávila-Torres[e]

Current status of alternative therapies renal function at the Instituto Mexicano del Seguro Social

Background: The IMSS performs systematically the data updating of patients with renal replacement therapy (RRT) by an electronic record management referred as: Census patients with Chronical Renal Failure (CIRC) which aims to meet the prevalence of patients with chronic renal failure and the behavior of RRTat the IMSS.
Methods: A retrospective study includes 212 secondary hospitals with dialysis programs, with both pediatric and adult patients. CIRC data obtained from January to December 2014, number and nominal bonds of peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD). Prevalence of patients and therapies by delegation, distribution by gender and age, cause of kidney disease, morbidity and mortality were identified.
Results: 55,101 patients, of whom 29,924 were male (54%) and 25,177 women (46%), mean age was 62.1 years (rng: 4-90); 20,387 were pensioners (36.9%). The causes of renal failure were: diabetes 29,054 (52.7%), hypertension 18,975 (34.4%), chronic glomerulopathies 3,951 (7.2%), polycystic kidneys 1,142 (2.1%), congenital 875 (1.6%) and other 1,104 (2%). HD was given in 41% of patients, and the remaining 59% DP; the annual cost was 5,608,290,622 pesos.
Conclusions: The increased prevalence of diabetes mellitus and hypertension affect the onset of RRT, which show a catastrophic financial outlook for the Institute.

Keywords	Palabras clave
Renal Dialysis	Diálisis Renal
Renal Replacement Therapy	Terapia de Reemplazo Renal
Kidney Diseases	Enfermedades Renales
Health Programs and Plans	Planes y Programas de Salud
Mexico	México

Recibido: 06/03/2015 **Aceptado:** 11/04/2016

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de 212 hospitales generales y regionales, así como de 13 Unidades Médicas de Alta Especialidad distribuidos en el territorio nacional, brinda una cobertura de atención mediante terapia sustitutiva de la función renal (TSFR) al 73% de los pacientes bajo tratamiento dialítico en México,[1-2] país que cuenta con una población general alrededor de 120 millones,[3] de los cuales alrededor de 12 millones cursan con algún grado de daño renal.[4]

Posterior al desarrollo electrónico del Censo de administración de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (CIRC), el registro en línea de datos de pacientes sometidos a TSFR es más preciso; pues permite la toma de decisiones de manera objetiva para una mejor administración de los servicios de salud; realizar proyecciones a corto, mediano y largo plazo, y buscar las estrategias de mejora necesarias en cada una de dichas intervenciones. Por otra parte, y en estrecha relación con los diferentes niveles de atención, también se pretende lograr mejoras que redunden en abatir el número de pacientes con IRC, retrasar el tiempo de ingreso a terapias sustitutivas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la inversión financiera en beneficio del mismo Instituto y sus derechohabientes. El registro institucional de pacientes con IRC es un avance histórico para el IMSS, pues representa un marco referencial a nivel nacional e internacional que brindará la pauta para dar inicio a líneas específicas de prevención, diagnóstico, tratamiento e investigación.

Métodos

Estudio retrospectivo que obtiene la información de 212 hospitales generales y regionales, a partir de los formatos de registro electrónico para pacientes en las diversas modalidades de diálisis -numeral y nominal de diálisis peritoneal y hemodiálisis- y del CIRC. Se

[a]Coordinador de Programas Médicos, División de Hospitales, Dirección de Prestaciones Médicas
[b]Jefe de Área de la División de Hospitales, Dirección de Prestaciones Médicas
[c]Encargado de la División de Hospitales, Dirección de Prestaciones Médicas
[d]Jefe de la Unidad de Atención Médica, Dirección de Prestaciones Médicas
[e]Director de Prestaciones Médicas

[a-e]Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Antonio Méndez-Durán
Teléfono: 5726 1700, extensión 17144
Correo electrónico: antonio.mendezd@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: el IMSS realiza de manera sistemática la actualización de datos de los pacientes en terapias sustitutivas de la función renal (TSFR) mediante un registro electrónico denominado: Censo de administración de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (CIRC), cuyo objetivo es conocer la prevalencia de pacientes con insuficiencia renal crónica y el comportamiento de las TSFR en el IMSS.
Métodos: estudio retrospectivo, incluye 212 hospitales de segundo nivel con programas de diálisis, pacientes pediátricos y adultos. Datos obtenidos del CIRC de enero a diciembre de 2014, cédulas numeral y nominal de diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD). Se identifica prevalencia de pacientes y terapias por delegación, distribución por género y edad, causa de la enfermedad renal, la morbilidad y mortalidad.
Resultados: 55 101 pacientes, de los cuales fueron 29 924 masculinos (54%) y 25 177 femeninos (46%); edad promedio 62.1 años (rng: 4 a 90); pensionados 20 387 (36.9%). Las causas de la insuficiencia renal fueron: diabetes 29 054 (52.7%), hipertensión arterial 18 975 (34.4%), glomerulopatías crónicas 3951 (7.2%), riñones poliquísticos 1142 (2.1%), congénitos 875 (1.6%), y otras 1104 (2%). La HD se otorgó en 41% de los pacientes y la DP al 59% restante; el costo anual fue de 5 608 290 622 pesos.
Conclusiones: la prevalencia incrementada de diabetes mellitus e hipertensión arterial repercuten en el inicio de una TSFR, las cuales muestran un panorama financiero catastrófico para el Instituto.

obtuvieron las principales variables demográficas (edad, género, modalidad de la terapia sustitutiva), las relacionadas a morbilidad (complicaciones derivadas de la terapia y no relacionadas a la terapia dialítica) y mortalidad. Incluye población adulta y pediátrica. No incluye los registros de las 13 Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE) que integran el tercer nivel, en los que se atiende a alrededor de 3 mil pacientes (5%), predominantemente de hemodiálisis. Los datos demográficos de cada delegación se obtuvieron del registro nacional proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, versión en línea, actualizados al mes de diciembre del 2014, se identificaron por estado y por género. Estos datos permitieron estimar la prevalencia en relación directa con el número de población usuaria en cada una de las delegaciones. La población derechohabiente al IMSS fue tomada de los registros de población usuaria proporcionados por la Dirección de Incorporación y Recaudación (DIR), la Coordinación de Prestaciones Económicas (CPE), la Dirección de Prestaciones Económicas (DPES), la Unidad de Personal (UP), la Dirección de Administración y la Administración de Delegaciones (DAED) del IMSS.

Validación de los datos

Se elaboró una base de datos en el programa electrónico Excel versión 2010 para Windows, se separaron los datos por delegación, localidad, terapia dialítica, género y edad; la morbilidad y mortalidad fueron tomadas de las cédulas numerales. La incidencia y la prevalencia fueron calculadas con las fórmulas estadísticas de población convencionales. Los resultados se presentan en tablas, cuadros y gráficos comparativos para cada una de las delegaciones. Las variables relacionadas a morbilidad y mortalidad se agrupan en causas cardiovasculares, infecciones, trastornos

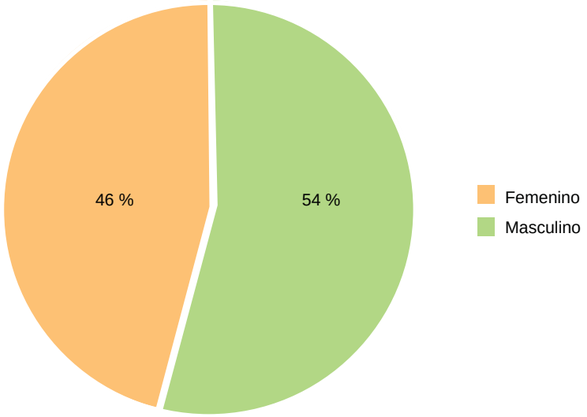


Figura 1 Distribución de la población por género.
n: 55 101; relación masc:fem: 1.2:1.0

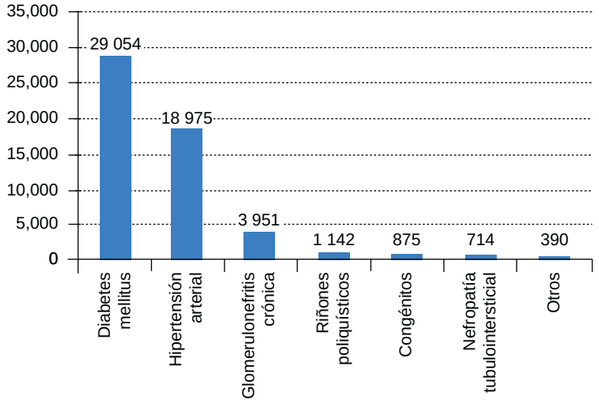


Figura 2 Causas de insuficiencia renal crónica

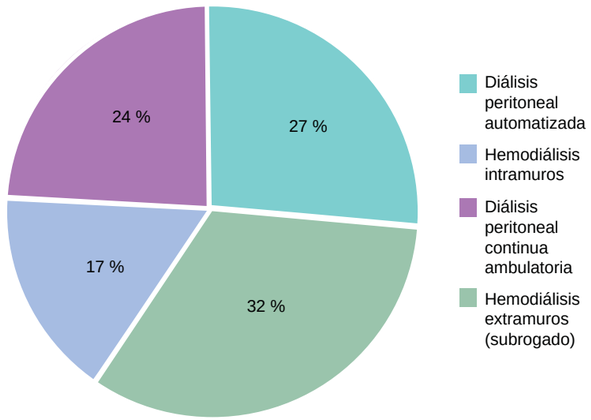


Figura 3 Distribución de las terapias dialíticas en el segundo nivel
n: 55 101

metabólicos, hidrolelectrolíticos y causas diversas. Se identificaron las principales causas de morbilidad y mortalidad, se realizaron proyecciones de crecimiento de pacientes, inversión financiera, de necesidad de recurso humano e infraestructura a 5 y 10 años. La información fue validada por la Coordinación de Proyectos Especiales de la División e Hospitales de la Dirección de Prestaciones Médicas.

Resultados

Al mes de diciembre de 2014 la población mexicana registró 119 713 203 habitantes, de los cuales 52 310 086 eran derechohabientes al IMSS (43.7%). Del total de 55 101 pacientes, 20 387 eran pensionados (36.9%) de 212 hospitales generales y regionales que integran el segundo nivel. Del sexo masculino 29 924 (54%) y femeninos 25 177 (46%), (figura 1); la relación masc:fem fue de 1.2:1, la edad promedio de 62.1 años (rng: 4 a 90), los grupos más prevalentes fueron los de 60 a 69 y 50 a 59 años. Las causas primarias de la insuficiencia renal fueron: diabetes mellitus 29 054 pacientes (52.7%), hipertensión arterial 18 975 (34.4%), glomerulopatías crónicas 3951 (7.2%), riñones poliquísticos 1142 (2.1%), congénitos 875 (1.6%), y otras 1104 (2%) (figura 2). La distribución de los pacientes por modalidad dialítica fueron: hemodiálisis (HD) 41% de los pacientes, 18% intramuros y 23% extramuros o servicios subrogados; diálisis peritoneal (DP) 59%, automatizada en 27% y manual 32% (figura 3).

La distribución de las TSFR fue diversa, la mayor proporción en DP se encontró en las delegaciones de

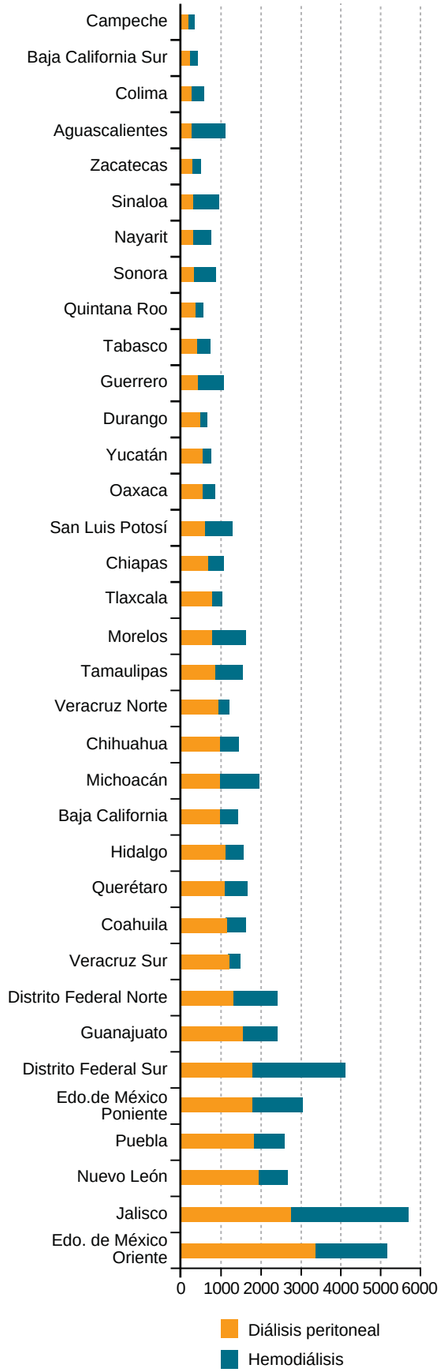


Figura 4 Distribución porcentual de las terapias sustitutivas por delegación y modalidad

Cuadro I Gasto devengado en las diferentes modalidades de diálisis

Modalidad	Número de pacientes	Costo anual (paciente)	Total (pesos mexicanos)
DPCA	17 704	48 672.00	861 689 088.00
DPA	14 668	72 983.00	1 070 514 644.00
HD IM	9 593	61 482.00	589 796 826.00
HD EM	13 136	234 949.00	3 086 290 064.00
Total	55 101	-	5 608 290 622.00

DPCA = Diálisis peritoneal continua ambulatoria; DPA = Diálisis peritoneal automatizada; HD IM = Hemodiálisis intramuros; HD EM = Hemodiálisis extramuros (subrogado)

Veracruz, Tlaxcala y Nuevo León, y de HD en Aguascalientes, Sinaloa y Sonora (figura 4).

El costo anual total por el servicio directo fue de 5 608 290 622.00 pesos (cuadro I). El mayor número de pacientes se encontró en Jalisco, Estado de México Oriente y Distrito Federal Sur, y el menor en Campeche, Zacatecas y Baja California Sur. La incidencia general fue de 124 casos por cada millón de usuarios, las delegaciones con mayor incidencia fueron Tlaxcala, Morelos e Hidalgo, y las de menor Zacatecas, Sinaloa y Norte del Distrito Federal.

Las complicaciones más frecuentes en DP fueron peritonitis, sobrecarga hídrica y complicación mecánica del catéter; en HD, retención hídrica, descontrol hipertensivo e hipercalemia, (cuadro II). Las salidas definitivas en ambas terapias fue infarto miocárdico, sepsis, insuficiencia cardíaca y trastornos del equilibrio ácido base (cuadro III). La proyección de crecimiento general anual fue del 11.4%, para diálisis peritoneal fue de 6% y para hemodiálisis 5.4%; diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) 4.9%, diálisis peritoneal automatizada (DPA) 1.1%, HD interna 1.7% y HD externa o subrogada 3.7%.

Conclusiones

Las terapias dialíticas constituyen un soporte de vida al ERC, sobresale la DP sobre la HD, y de esta última la modalidad subrogada, la cual presenta un incremento continuo que repercute en los aspectos financieros del Instituto; por otra parte la prevalencia incrementada de diabetes mellitus e hipertensión arterial ofrecen un panorama catastrófico y evidencian la necesidad de contar mayores y mejores recursos para contenerlas. La morbilidad y mortalidad por causas infecciosas y cardiovasculares ocuparon los primeros lugares, lo cual está dado principalmente por las causas primarias de la ERC y las complicaciones propias derivadas del procedimiento dialítico.

Discusión

El número de pacientes con diálisis (NFK 5/5) representó el 0.1% de la población derechohabiente, dato similar a lo reportado en diversas publicaciones internacionales y principalmente en Norte América, lo cual hace suponer que la IRC en México presenta un comportamiento parecido en cuanto a factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad renal crónica.[5-7] Destaca que una muy pequeña parte de la población con diálisis consume una gran cantidad de recursos económicos en el Instituto, lo cual permite ubicar este padecimiento en las primeras causas con mayor gasto de inversión y que supera al observado en los programas destinados a cáncer de mama, cáncer cervicouterino y al síndrome por virus de inmunodeficiencia humana,[8] situación que no es exclusiva del IMSS ni de México, actualmente países altamente desarrollados con sistemas de salud avanzados derivado de un mayor ingreso per cápita observan un comportamiento similar.[9-12]

La distribución de la población por género fue ligeramente a favor de los pacientes del sexo masculino y el promedio de edad del paciente que ingresa a la terapia dialítica es de 62 años, cifras similares a lo reportado en países norteamericanos, orientales y europeos; lo cual representa un área de oportunidad para incidir en los factores de riesgo en este grupo.[13,14]

Debido a que las delegaciones Tlaxcala, Hidalgo, Morelos y Nayarit presentaron la mayor incidencia de IRC, merecen una investigación específica de los factores familiares y ambientales que pudieran estar relacionados con la ERC,[15,16] ya que estas delegaciones no tienen condiciones sociodemográficas parecidas. Las principales causas de morbilidad fueron las infecciones, las causas relacionadas a la funcionalidad de los catéteres y accesos vasculares, los desenlaces cardiovasculares y los trastornos hidroelectrolíticos, aspectos que brindan la oportunidad de reforzar e implementar líneas estratégicas de tratamiento e investigación específicos.

Cuadro II Principales causas de morbilidad

No.	Diálisis peritoneal	Hemodiálisis
1	Peritonitis	Retención hídrica
2	Sobrecarga hídrica	Descontrol hipertensivo
3	Complicación mecánica del catéter de diálisis	Hipercalemia
4	Infección del túnel del catéter	Enfermedad vascular cerebral
5	Infecciones respiratorias	Infecciones respiratorias
6	Desequilibrio hidroelectrolítico	Disfunción del acceso vascular
7	Cardíacas	Cardíacas

El crecimiento estimado de pacientes en terapias dialíticas es de 9% anual, lo cual ofrece un verdadero reto al Instituto y al sistema de salud mexicano,[17] dato similar a lo reportado en el Consenso español 2014, de 9.4%.[18] Aunque México no cuenta con un registro nacional de datos de pacientes renales que integre al Sistema Nacional de Salud en su totalidad, el IMSS, a un año de haber implementado el CIRC, permite tener una estimación más real de lo que sucede en el país, al incluir al 73% de la población mexicana en diálisis. Estos resultados serán un marco referencial y brindarán la pauta para dar inicio a líneas específicas de prevención, tratamiento e investigación que permitan mejorar la calidad de vida del paciente con diálisis y optimizar los recursos institucionales.

El verdadero escenario catastrófico de la ERC se encuentra en los estadios 3 y 4, en donde los factores tradicionales de progresión del daño renal (edad avanzada, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad y sedentarismo, síndrome metabólico), tienen una prevalencia alta en población general, los cuales, en un escenario a mediano y largo plazo ocuparán los estadios 4 y 5;[19,20] sin embargo se encuentran mayormente incrementados en poblaciones específicas (diabetes, hipertensión, enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria) aunque susceptibles de tratamiento,[21,22] en donde la implementación de acciones preventivas primarias y secundarias, así como un programa de trasplante renal eficientes, son imperativos;[23] además de la comunicación estrecha entre el nefrólogo y el médico de primer nivel, que son fundamentales para mejorar el manejo integral del paciente y eficientar los recursos,[24-26] lo que redundará en un beneficio común para el Instituto y la sociedad.

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.

Cuadro III Principales causas de mortalidad

No.	Diálisis peritoneal	Hemodiálisis
1	Infarto agudo al miocardio	Infarto miocárdico
2	Choque séptico	Choque séptico
3	Causas cardíacas	Causas cardíacas
4	Trastornos del balance ácido-base	Desconocidas
5	Evento vascular cerebral	Enfermedad vascular cerebral
6	Insuficiencia respiratoria aguda	Infección respiratoria

Referencias

1. Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2012-2013. Consejo Técnico IMSS 2013. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/instituto/informes/Pages/index.aspx
2. Administración del Censo de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (CIRC). Instituto Mexicano del Seguros Social. 2014. México.
3. Conteo de población y vivienda 2010. Población total por entidad federativa, sexo y grupos quinquenales de edad según condición de derechohabiencia a servicios de salud y tipo de institución. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI). 2010. México.
4. Méndez-Durán A, Pérez-Aguilar G, Ayala-Ayala F, Ruiz-Rosas RA, González-Izquierdo JJ, Dávila-Torres J. Panorama epidemiológico de la insuficiencia renal crónica en el segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social. Dial Traspl. 2014;35:148-56.
5. Górriz-Teruel JL. Y Otero-González A. Impacto socio-sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología. 2008;supl 3:7-15.
6. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz Montes A y Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Diálisis y Trasplante. 2010;31(1):7-11.
7. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU et al. Chronic kidney disease as a global public health-problem approaches and initiatives. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidn Int. 2007;72(3):247-59.
8. Evaluación de los riesgos considerados en el Programa de Administración de Riesgos Institucionales. Coordinación de Administración de Riesgos Institucionales. Dirección de Finanzas. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2007. pág. 39-44.
9. Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ and Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(Suppl 3):iii73-iii80.
10. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville Luc Frimat M, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1500-1507.
11. Verger C, Ryckelynck JP, Duman M, Veniez G, Lobbedez T, Boulanger E, Moranne O. French peritoneal dialysis registry (RDPLF): Outline and main results. Kidn Int. 2006;70:S12-S20.
12. Van Biesen W, Nic V, Lameire N and Vanholder R. Why less success of the peritoneal dialysis programmes in Europe? Nephrology Dial Transplant. 2008;23(5):1478-1481.
13. Coresh J, Selvin E, Stevens, Lesley A, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. Journal of the American Medicine Association. 2007;298(17):2038-2047.
14. Roderick P, Davies R, Jones C, Feest T, Smith S and Farrington K. Simulation model of renal replacement therapy: Predicting future demand in England. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:692-701.
15. Garcia-Garcia G and Jha V. Chronic kidney disease (CKD) in disadvantaged populations. Clin Kidney J 2014;0:1-4.
16. Lovasi GS, Hutson MA, Guerra M and Neckerman KM. Built Environments and Obesity in Disadvantaged Populations. Epidemiologic Reviews 2009; DOI: 10.1093/epirev/mxp005
17. Entorno Demográfico y Epidemiológico y la Presión que Ejercen Sobre el Gasto Médico. Consultas totales, pacientes bajo tratamiento, egresos hospitalarios y estimación del gasto médico por componente 2012. Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2012.
18. Martínez-Castelao A, Górriz José L, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014;34(2):243-62.
19. Méndez DA, Rivera A LL, Bonfil R MI, Navarrete HF, Lizcano EF, Guerrero AJ. Perfil metabólico y renal de la población que acude a consulta médica en un segundo nivel de atención. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2011;16(2):104-109.
20. Yu Chun-Chen, Lin Ja-Liang and Lin-Tan Dan Tzu. Environmental Exposure to Lead and Progression of Chronic Renal Diseases: A Four-Year Prospective Longitudinal Study. J Am Soc Nephrol. 2004;15: 1016-1022.
21. Van Domburg R T, Hoeks S E, M.J.M. Welten G, Chonchol M, Elhendy A and Poldermans D. Renal Insufficiency and Mortality in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. J Am Soc Nephrol. 2008;19:158-163.
22. Feringa HH, Karagiannis SE, Chonchol M, Vidakovic R, Noordzij PG, Elhendy A, Van Domburg RT. Lower Progression Rate of End-Stage Renal Disease in Patients with Peripheral Arterial Disease Using Statins or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1872-1879.
23. Treviño BA. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. Cirugía y Cirujanos. 2004;72:3-4.
24. García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. Nefrología. 2008;(3):17-21.
25. Haley WE, Beckrich A, Sayre J, McNeil R, Fumo P, Rao VM and Lerma EV. Improving Care Coordination between Nephrology and Primary Care: A Quality Improvement Initiative Using the Renal Physicians Association Toolkit. Am J Kidney Dis. 2015 65 (1):67-79.
26. Guidelines Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence. Estados Unidos de Norte América. 2014.

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de la salud

Claudia Nelly Orozco-González,[a] Laura Cortés-Sanabria,[a] Juan José Viera-Franco,[b] José Juan Ramírez-Márquez,[b] Alfonso M Cueto-Manzano[a]

Prevalence of cardiovascular risk factors in a population of health-care workers

Backrgound: To determine the prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF) in healthcare workers from two tertiary-care hospitals of the Mexican Institute of Social Security, as well as their association with professional activities (PA).
Methods: Descriptive study. One-thousand eighty-nine health-care workers ≥ 18 years were included. Clinical history, physical exam, and blood tests were performed.
Results: Mean age 41 ± 9 years, 76% women. Hypertension prevalence was 19%, diabetes mellitus 9.6%, dyslipidemia 78%, overweight and obesity 73%, metabolic syndrome (MS) 32.5%, and smoking 19%. The following significant associations ($p < 0.05$) were found: MS with medical asisstants (OR: 2.73, CI 95%: 1.31-5.69) and nutritionist (OR: 2.6, CI 95%: 1.31-5.24); obesity with administrative personnel (OR: 3.64, CI 95%: 1.40-7.46); dyslipidemia with medical asisstants (OR: 2.58, CI 95%: 1.15-6.34). In the whole sample, the probability to have a vascular event in the following 10 years was 10%.
Conclusions: Prevalence of CVRF was high in this sample of health-care workers and did not seem to be different from those in general population. Medical assistants, nutritionist, and administrative personnel displayed a higher risk. It is necessary to create programs to promote healthy lifestyle and to improve the epidemiological profile of health-care workers.

Keywords	Palabras clave
Cardiovascular risk factors	Factores de riesgo cardiovascular
Health-care workers	Trabajadores de la salud
Prevalence	Prevalencia

Recibido: : 28/07/2015 **Aceptado:** 18/02/2016

Apesar de los grandes avances alcanzados para disminuir la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad cardiovascular (ECV), aún sigue siendo un gran problema de salud mundial, que se agudiza en las naciones en vías de desarrollo.[1] La ECV se ha convertido en la primera causa de muerte, y el análisis epidemiológico de este fenómeno ha permitido reconocer la existencia de una serie de factores capaces de determinar un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.[2] En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT, 2012)[3] informa una elevada prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial, y dislipidemia; estos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) suelen potenciarse entre sí y se presentan frecuentemente asociados, sin embargo, la mayoría de ellos son también modificables o controlables. Los avances en la prevención de la muerte cardiovascular en las dos últimas décadas han sido relevantes, han permitido identificar y utilizar la estratificación de factores de riesgo para estimar el riesgo de presentar ECV a 10 años.[4] Por lo tanto, la identificación oportuna de los FRCV constituye un paso previo y frecuentemente olvidado para prevenir el desarrollo de ECV. Sin embargo, en el personal que labora en instituciones de salud probablemente esta situación podría diferir, ya que la práctica sanitaria conduce a un acercamiento constante y reiterado con la enfermedad y la muerte de los demás. Este hecho puede conducir a que los trabajadores de la salud tomen conciencia de la vulnerabilidad de los seres humanos y de ellos mismos;[5] esta vulnerabilidad es un recordatorio persistente de un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, son escasos los estudios que abordan aspectos tanto en el autocuidado de los profesionales de la salud como en la distribución de FRCV. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de FRCV en trabajadores de Hospitales de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), e identificar la asociación entre la actividad laboral y estos factores de riesgo.

[a]Unidad de Investigación Medica en Enfermedades Renales, Unidad Medica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades
[b]Departamento de Fomento a la Salud, Hospital Unidad Medica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia
[c]Departamento de Fomento a la Salud, Unidad Medica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades

Centro Medico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco, México

Comunicación con: Laura Cortés-Sanabria
Teléfono: (3) 668 3000, extensión 32204
Correo electrónico: cortes_sanabria@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y su asociación con actividad laboral (AL) en trabajadores de dos hospitales de enseñanza de tercer nivel de atención del IMSS.
Métodos: estudio descriptivo que incluyó a trabajadores ≥ 18 años. Se realizó historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio para identificar FRCV y asociarlos con AL.
Resultados: se estudió un total de 1089 trabajadores, con edad de 41 ± 9 años, el 76% fueron mujeres. La prevalencia de hipertensión fue de 19%, diabetes mellitus 9.6%, dislipidemia 78%, sobrepeso y obesidad 73%; síndrome metabólico (SM) 32.5%, tabaquismo 19%. El SM se asoció con el área de asistentes médicas (OR: 2.73, IC 95%: 1.31-5.69) y nutrición/dietética (OR: 2.6, IC 95%: 1.31-5.24). La obesidad con el área administrativa (OR 3.64 IC 95%: 1.40-7.46). La dislipidemia con el área de asistentes médicas (OR 2.58, IC 95%: 1.15-6.34). La probabilidad de sufrir evento vascular en 10 años fue de 10%.
Conclusiones: la prevalencia de FRCV fue alta y no es diferente a la de la población general. Las actividades laborales en riesgo fueron: asistentes médicas, nutricionistas y personal administrativo. Es necesario reorientar programas de promoción de la salud en unidades médicas para mejorar el perfil epidemiológico de los trabajadores.

Metodología

El presente es un estudio descriptivo, se realizó en 2 hospitales de alta especialidad (Hospital de Especialidades y de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente), del IMSS en Guadalajara, Jalisco, México; incluyó a trabajadores ≥ 18 años, de cualquier sexo, categoría y antigüedad laboral. Se excluyeron sujetos con causas secundarias de hipertensión arterial, o que estuvieran recibiendo medicamentos por alguna otra patología que por sí mismos eleven las cifras de tensión arterial, glucosa o perfil de lípidos y mujeres embarazadas.

La selección de la muestra fue realizada mediante muestreo no probabilístico "casos consecutivos" (se incluyeron solo aquellos trabajadores que acudieron a la revisión clínica, al departamento de fomento a la salud para trabajadores de cada hospital y que aceptaban participar en el estudio). El tamaño de muestra fue suficiente para detectar condiciones con prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) (por considerarse uno de los FRCV más prevalentes en población mexicana) de por lo menos 30%, con un nivel de confianza del 95% y un poder de la muestra de 80%. Los FRCV evaluados fueron sobrepeso y obesidad, tabaquismo, dislipidemia, HAS, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y síndrome metabólico (SM).

A los trabajadores de ambos hospitales, en una entrevista inicial, se les realizó una historia clínica y un examen físico. La presión arterial (PA) fue tomada con el sujeto sentado cómodamente, con 15 minutos previos de reposo, siempre y cuando no hubieran consumido alcohol, café o tabaco 30 minutos antes de la medición. La PA se midió en 3 ocasiones separadas con intervalos de 3 minutos cada una y se consideró el promedio de todas ellas. Se utilizaron los criterios del Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[6] para la toma y clasificación de la PA. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado en base al índice de Quetelet (Peso [Kg] / estatura^2 [m^2]).[7] En todos los trabajadores se obtuvo una muestra de sangre venosa para la determinación de glucosa, colesterol total (CT), colesterol de baja densidad (C-LDL), colesterol de alta densidad (C-HDL) y triglicéridos, mediante el método de química seca.

Definiciones

El diagnóstico de DM2 o alteraciones de la glucosa en ayuno fue realizado de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association.[8] El diagnóstico y la clasificación de HAS se realizó de acuerdo con los criterios del Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.[6] El SM y las alteraciones en el perfil de lípidos se definieron en base al Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III).[9] El sobrepeso y obesidad fueron definidos de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).[10] La probabilidad de presentar una enfermedad coronaria (angina estable, inestable, IAM y muerte coronaria) en un periodo de 10 años, se calculó mediante las tablas de riesgo de Framingham por categorías.[11] El score de enfermedad coronaria se obtiene utilizando las categorías: CT o C-LDL, la edad, C-HDL, presión arterial, diabetes, y tabaquismo. El riesgo se estimó para enfermedad coronaria sobre un período de 10 años basado en la experiencia Framingham en hombres y mujeres de 30 a 74 años de edad. Se definió tabaquismo si los pacientes habían fumado > 100 cigarrillos en su vida y continuaban fumando al tiempo del estudio.[12]

Análisis estadístico

En el caso de las variables cuantitativas, los datos se muestran como promedio ± desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25-75%), según la distribución fue paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Las variables cualitativas se muestran como número o porcentajes. Se estableció la prevalencia de FRCV. Las comparaciones entre grupos fueron establecidas mediante Chi cuadrada en el caso de variables nominales o categóricas. Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística para identificar FRCV asociados al tipo de actividad laboral. Un valor $p < 0.05$ se consideró como significativo. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 19.0

Resultados

Se estudiaron 1089 trabajadores, el promedio de edad fue 41 ± 9 años (46% de la población tuvieron un rango de edad entre 41 y 50 años), 827 fueron mujeres (76%). De acuerdo con la actividad laboral, el 51% (n = 552) fueron del área de enfermeria; el 20% (n = 213) del área administrativa; el 7% (n = 64) del área médica; el 5% (n = 59) del área nutrición/dietética; el 4% de intendencia; el 3% de laboratorio, y el 10% de otras áreas.

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular

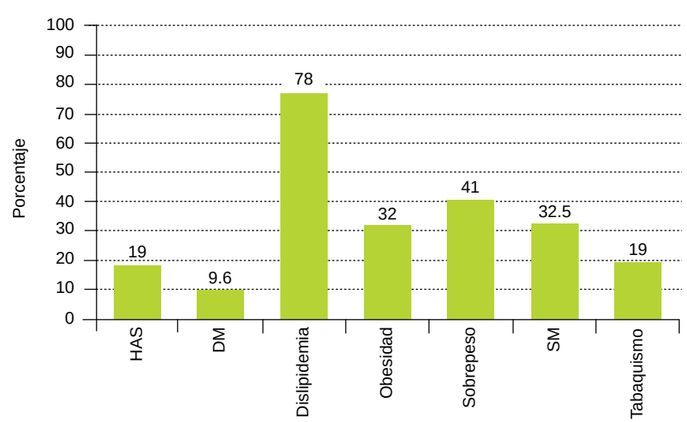
La prevalencia de FRCV en trabajadores de la salud se muestra en la figura 1. La prevalencia de HAS en la muestra total fue de 19% (IC 95%: 16.7-21.6%). En 34% de los trabajadores hipertensos, el diagnóstico fue establecido al momento del estudio. El promedio de presión arterial sistólica (PAS) fue significativamente más elevado en pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión en comparación con los hipertensos ya conocidos (140 ± 10 mmHg frente a 130 ± 14 mmHg, $p < 0.0001$). El promedio de presión arterial diastólica (PAD) en hipertensos ya conocidos fue de 81 ± 10 mmHg, mientras que en trabajadores con diagnóstico reciente fue de 91 ± 9 mmHg ($p < 0.0001$).

La prevalencia de DM2 en la muestra total fue de 9.6% (IC 95%: 8.0-11.5%). Sesenta y uno por ciento de los trabajadores diabéticos tenían entre 41-50 años de edad. En 33% el diagnóstico se estableció al momento del estudio y su promedio de glucosa fue 138 ± 5 mg/dL. La proporción de trabajadores diabéticos con glucosa en ayuno ≤ 100 mg/dL fue de 55%. La prevalencia de alteraciones de la glucosa en ayuno fue de 20%.

La prevalencia de dislipidemia en toda la muestra fue 78% (IC 95%: 76-80.7%). El colesterol total estuvo elevado en 37% de los trabajadores, el C-LDL en 54%, trigliceridos en 44%, y un nivel de HDL debajo de lo recomendado en mujeres en 48% y en hombres en 16%, respectivamente.

El sobrepeso y la obesidad afectaron al 73% de los trabajadores (IC 95%: 70.2-75.8%). La prevalencia de obesidad fue de 32% (22 % obesidad grado I; 7% grado II; 3% grado III). El promedio del IMC en toda la muestra de trabajadores fue 28.3 ± 5.2 Kg/m^2, y en el grupo con obesidad de 34.3 ± 4.3 Kg/m^2. La prevalencia de circunferencia de cintura, definida como de alto riesgo cardiovascular fue de 47% en mujeres y 34% en hombres ($p < 0.0001$). La prevalencia de SM fue 32.5% (IC 95%: 29.8-35.3%).De los trabajadores con SM, 68% tenían 3 criterios, 24% 4 criterios y 8% 5 criterios. La prevalencia de tabaquismo fue de 19% (IC 95%: 16.5-21.5%) en toda la muestra de trabajadores de la salud. De acuerdo a la coocurrencia de FRCV, 660 trabajadores (61%) presentan ≥ de 3 FRCV.

Figura 1 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de la salud



HAS = Hipertensión arterial sistémica; DM = Diabetes mellitus; SM = Síndrome metabólico

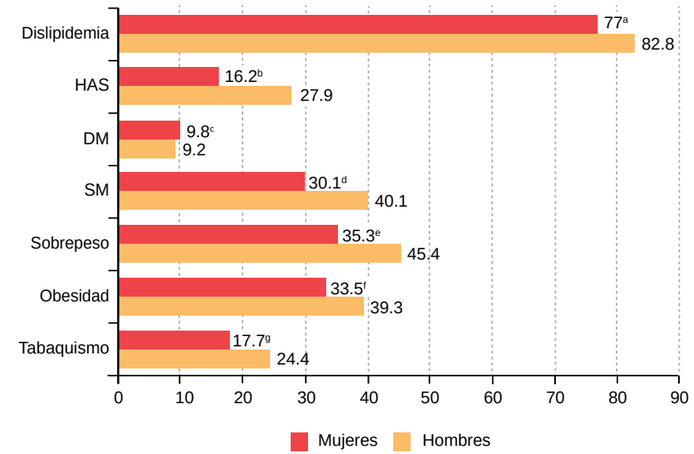


Figura 2 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular según sexo en trabajadores de la salud

SM = Síndrome metabólico; DM = Diabetes mellitus; HAS = Hipertensión arterial sistémica
[a]p = 0.04; [b]< 0.0001; [c]0.81; [d]0.003; [e]< 0.0001; [f]< 0.0001; [g]0.019

Distribución de los factores de riesgo cardiovascular de acuerdo a sexo

En la figura 2, se muestra la distribucion de FRCV de acuerdo a sexo. La prevalencia de dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico, sobrepeso, obesidad y el tabaquismo fue significativamente más elevada en hombres que en mujeres. La prevalencia de DM de acuerdo a sexo no fue diferente entre hombres y mujeres.La coocurrencia de FRCV fue significativamente mayor en hombres (68.7%), que en mujeres (58%) (p = 0.012).

Factores de riesgo cardiovascular y tipo de actividad laboral

Al comparar la prevalencia de FRCV de acuerdo al tipo de actividad laboral solo la obesidad, la dislipidemia, el síndrome metabólico y el tabaquismo fueron significativamente diferentes entre las áreas laborales (cuadro I). La presencia de ≥ 3 FRCV fue más frecuente en las áreas de nutrición-dietética y asistentes médicas (nutrición 74.6%, asistentes médicas 70.8%), seguido del área de enfermería (63.4%), administrativa (62.4%) y médica (48.4%); mientras que el área

Cuadro I. Comparación de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular de acuerdo a área laboral.

Factor de riesgo cardiovascular	Médica (n = 64)	Enfermería (n = 552)	Admin. (n = 213)	Laboratorio (n = 42)	Nut/Diet (n = 59)	Asis. Med. (n = 48)	Otras (n = 111)	p
HAS, N (%)	11 (17 %)	103 (19 %)	40 (19 %)	7 (17 %)	14 (24 %)	10 (21 %)	22 (20 %)	0.96
DM, N (%)	4 (6 %)	60 (11 %)	23 (11 %)	4 (9.5 %)	1 (2 %)	5 (10 %)	8 7 %)	0.30
Sobrepeso, N (%)	28 (43 %)	222 (40 %)	81 (38 %)	12 (29 %)	25 (42 %)	20 (42 %)	55 (50 %)	0.44
Obesidad, N (%)	16 (25 %)	185 (34 %)	78 (37 %)	14 (33 %)	24 (41 %)	16 (30 %)	15 (14 %)	0.0001
Dislipidemia, N (%)	48 (75 %)	435 (79 %)	177 (83 %)	28 (67 %)	48 (81 %)	41 (85 %)	77 (69 %)	0.03
SM, N (%)	12 (19 %)	185 (33 %)	82 (39 %)	8 (19 %)	24 (41 %)	20 (42 %)	23 (21 %)	0.001
Tabaquismo, N (%)	8 (12 %)	93 (17 %)	47 (22 %)	9 (21 %)	19 (32 %)	16 (33 %)	18 (16 %)	0.006

Abreviaturas: HAS, Hipertensión arterial sistémica; DM, diabetes mellitus; SM, síndrome metabólico; Admin, administrativa; Asis.Med; asistente médica; Nut/Diet, nutrición/dietética

Cuadro II Asociación entre el área laboral y factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de la salud

	Odds ratio	IC 95%	*p*
Síndrome metabólico			
Enfermería	1.929	(1.179-3.154)	0.009
Administrativa	2.395	(1.402-4.092)	0.001
Nutrición/dietética	2.624	(1.312-5.247)	0.006
Asistentes médicas	2.733	(1.311-5.698)	0.007
Obesidad			
Enfermería	3.487	(1.857-6.549)	< 0.0001
Administrativa	3.948	(1.989-7.838)	< 0.0001
Asistentes médicas	3.644	(1.404-7.461)	0.008
Dislipidemia			
Nutrición/dietética	1.642	(1.044-2.581)	0.03
Administrativa	2.171	(1.266-3.724)	0.005
Asistentes médicas	2.586	(1.154-6.345)	0.03

con menor frecuencia fue el de trabajadores de laboratorio (42.9%), todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0.003$).

En el análisis de asociación, dentro de los FRCV que se asociaron significativamente con el tipo de actividad laboral de los trabajadores de la salud fueron: el síndrome metabólico, la obesidad y la dislipidemia (cuadro II). Las áreas de enfermería, administrativa, manejadores de alimentos y asistentes médicas se asociaron significativamente con la prevalencia de SM. Mientras que las áreas de enfermería, administrativa y asistentes médicas se asociaron con obesidad; las áreas de nutrición/dietética, administrativas y asistentes médicas estuvieron asociadas con dislipidemia.

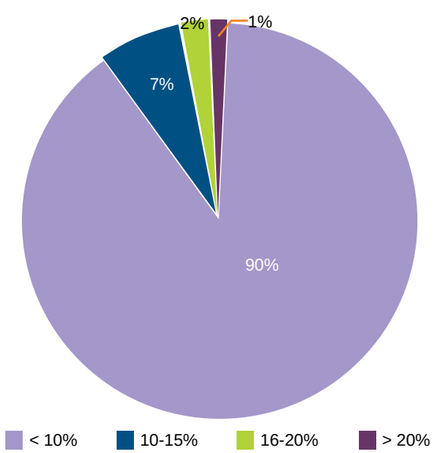


Figura 3 Probabilidad de enfermedad cardiovascular a los 10 años en trabajadores de la salud

No se encontró asociación entre el tipo de actividad laboral con la presencia de tabaquismo, hipertensión, diabetes y sobrepeso.

Riesgo cardiovascular de acuerdo al índice de Framingham

Adicionalmente, se realizó un análisis para conocer la probabilidad de presentar ECV a 10 años, de acuerdo al número de factores de riesgo presentes. El 90% de los trabajadores tenían menos del 10% la probabilidad de riesgo de ECV a 10 años, el 7% entre 10-15%, el 2% entre 16-20% y el 1% tenían un riesgo mayor al 20% (figura 3).

Discusión

En el presente estudio se ha demostrado por primera vez la distribución de FRCV en los trabajadores de la institución pública más importante de México, el Instituto Mexicano del Seguro Social, encargado de otorgar seguridad social a más de la mitad de la población mexicana. Contrariamente a lo esperado, nuestros resultados coinciden con la prevalencia de FRCV reportada en las dos últimas encuestas nacionales de salud realizadas en población general.[3,12] Tomados juntos estos resultados resalta la responsabilidad que tienen las instituciones públicas y privadas de seguridad social de fortalecer su rol como promotoras en la promoción de la salud y la prevención de la salud, no solo de sus trabajadores, sino también en sus empresas afiliadas.[13] Los resultados anteriores han reforzado nuestro punto de vista acerca de que el perfil epidemiologico de los trabajadores de la salud, a pesar que pertenecen a su vez al sector de

servicios, cuya escencia radica en el cuidado de otros, no es diferente al perfil que prevalece en la población general.[3,12] Lo anterior, seguramente debido a que, finalmente los trabajadores como miembros de una sociedad, están involucrados en fenómenos psicológicos, socioculturales y económicos que son difícilmente modificables, aun tratándose de un ambiente laboral relacionado con el área de la salud.[14]

Por otra parte, dentro del modelo médico en el que han sido formados estos profesionales, se privilegia la curación, y algunos autores señalan incluso que la prevención se encuentra subordinada a ésta. Por consecuencia, el capital cultural de los profesionales de la salud adquirido a través de su formación y de su práctica profesional se enfoca principalmente hacia las cuestiones curativas, mientras que la promoción y la prevención ocupan un sitio secundario. De hecho, existe una sobrevaloración de tales conocimientos, lo que conduce a una actitud de desdén sobre todo en lo que se refiere a las diferentes acciones realizadas para el cuidado de la salud.[14]

La HAS es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal, que son otras importantes causas de mortalidad en México.[15] Entre el año 2006 y 2012, la prevalencia de HAS se mantuvo tan alta que afectó a poco más del 30% de los adultos mexicanos.[3,12] Estos resultados difieren de lo encontrado en nuestro estudio, donde la prevalencia de HAS fue mucho menor (19%). Sin embargo, una de las cuestiones importantes que surgen de este estudio es que en 34% de los trabajadores hipertensos, el diagnóstico fue establecido al momento del estudio. Aunque el diagnóstico oportuno ha aumentado en el caso de enfermedades como la diabetes, la proporción de individuos con diagnóstico oportuno de HTA no ha presentado esta misma tendencia en los últimos seis años (a pesar de que este es más sencillo y no invasivo). Mejorar este diagnóstico sería muy importante para facilitar la meta de un control oportuno a través de medidas de estilo de vida.[16]

Durante las últimas décadas, el número de personas que padecen diabetes en México se ha incrementado y actualmente es la segunda causa de muerte en el país. Del total de la población de adultos en México, 9.17% (IC 95%: 8.79-9.54%) reportan tener un diagnóstico previo de diabetes por un médico.[17] Estos resultados no son diferentes a los reportados en nuestro estudio (prevalencia de 9.6%). El hallazgo del 20% de alteraciones de la glucosa en ayuno tiene implicaciones importantes en considerar a estos trabajadores de la salud como un grupo de alto riesgo de presentar diabetes y enfermedades cardiovasculares.

En México, entre los años 2000 y 2012 se observa una ligera reducción en el porcentaje total de adultos que reportaron consumir tabaco (de 22.3 a 19.9%, diferencia estadísticamente significativa).[3,12] En el presente estudio, el porcentaje total de trabajadores que consumen tabaco fue igual que la reportada en la ENSANUT 2012 (19%).

Desafortunadamente, más de la mitad de los trabajadores presentó la co-ocurrencia de ≥ 3 factores de riesgo, lo cual es de extraordinaria relevancia debido al impacto negativo que podría tener la suma de estos FRCV sobre la morbimortalidad cardiovascular (en foma aislada la HAS es responsable del 13% de las muertes a nivel mundial, el uso de tabaco [9%], la elevación de la glucosa [6%], inactividad fisica [6%] y el sobrepeso y obesidad [5%]).[18]

La proporción total de médicos incluidos en este estudio fue muy baja (7%). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Arenas *et al.*[14] en el cual se encontró que los médicos postergan sus revisiones médicas con un profesional de la salud, cuando se tiene una sintomatología específica, porque se conoce de antemano, tanto los procedimientos a los que van a ser sometidos, como los posibles resultados. Aunado al *habitus* profesional se encuentran también las características propias de las instituciones de salud, las cuales marcan los ritmos y movimientos del ejercicio de la profesión sanitaria. Principalmente los médicos, al perder el control sobre el ritmo de trabajo, ven disminuida su autonomía y se encuentran con serias limitaciones para cuidar de su salud. Por otra parte, la mayoría de trabajadores de la salud tiene múltiples trabajos, lo que condiciona que acumulen jornadas de trabajo de ≥ de 100 horas semanales. Esta problemática influye de manera decisiva en el autocuidado que se brinda, entorpeciendo actividades de sueño, descanso y esparcimiento, entre otras, lo cual tiene como repercusión principal una sobrecarga de estrés, incumplimiento de hábitos saludables en la alimentación, aumento en la presión arterial y por ende, problemas cardiacos.[19]

Hay evidencia limitada que soporte la distribución de FRCV y/o enfermedades crónico-degenerativas en trabajadores de la salud de acuerdo a sexo y/o actividad laboral, no solo en nuestro medio, sino también a nivel internacional, por lo que es difícil explicar nuestros resultados. El aumento significativo en hombres de la prevalencia de FRCV como dislipidemia, HAS, SM, sobrepeso-obesidad, y el tabaquismo es difícil de explicar sobre todo porque el porcentaje de población que recibió atención médica en los servicios preventivos, según tipo de servicio en México no fue diferente entre hombres y mujeres.[3] Sin embargo una posible explicación de estos hallazgos es que pueden estar relacionados a la probabilidad de un mejor control de los FCRV en el sexo femenino debido a una mayor utilización de los

servicios curativos y ambulatorios en primer nivel de atención por las mujeres.[20]

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) considera al lugar de trabajo como un entorno prioritario para la promoción de la salud en el siglo XXI. Un entorno laboral saludable es esencial, no sólo para lograr la salud de los trabajadores, sino también para hacer un aporte positivo a la productividad, la motivación laboral, el espíritu de trabajo, la satisfacción en el trabajo y la calidad de vida general.[13] Existen evidencia científica concluyentes de que ocuparse de la dieta y la actividad física en el lugar de trabajo abre la posibilidad de mejorar la salud de los trabajadores; contribuir a una imagen positiva y social de la empresa; aumentar la moral del personal; reducir la rotación de personal y el absentismo laboral; aumentar la productividad; y reducir las ausencias por enfermedad, rebajar los costos de la asistencia médica y disminuir las cuotas de los seguros de accidente y discapacidad de los trabajadores.[21-28]

Parece ser común que pase desapercibida la posibilidad que los trabajadores de la salud puedan desarrollar ECV. Sin embargo, nuestro estudio demuestra que el 10% de los trabadores presentan la probabilidad de sufrir un episodio vascular mortal o no mortal a 10 años, siguiendo las recomendaciones de la OMS para la evaluación y el manejo del riesgo cardiovascular, en estos trabajadores se debería vigilar su perfil de riesgo cada doce, seis o tres meses (la temporalidad depende de la magnitud de este riesgo).[29]

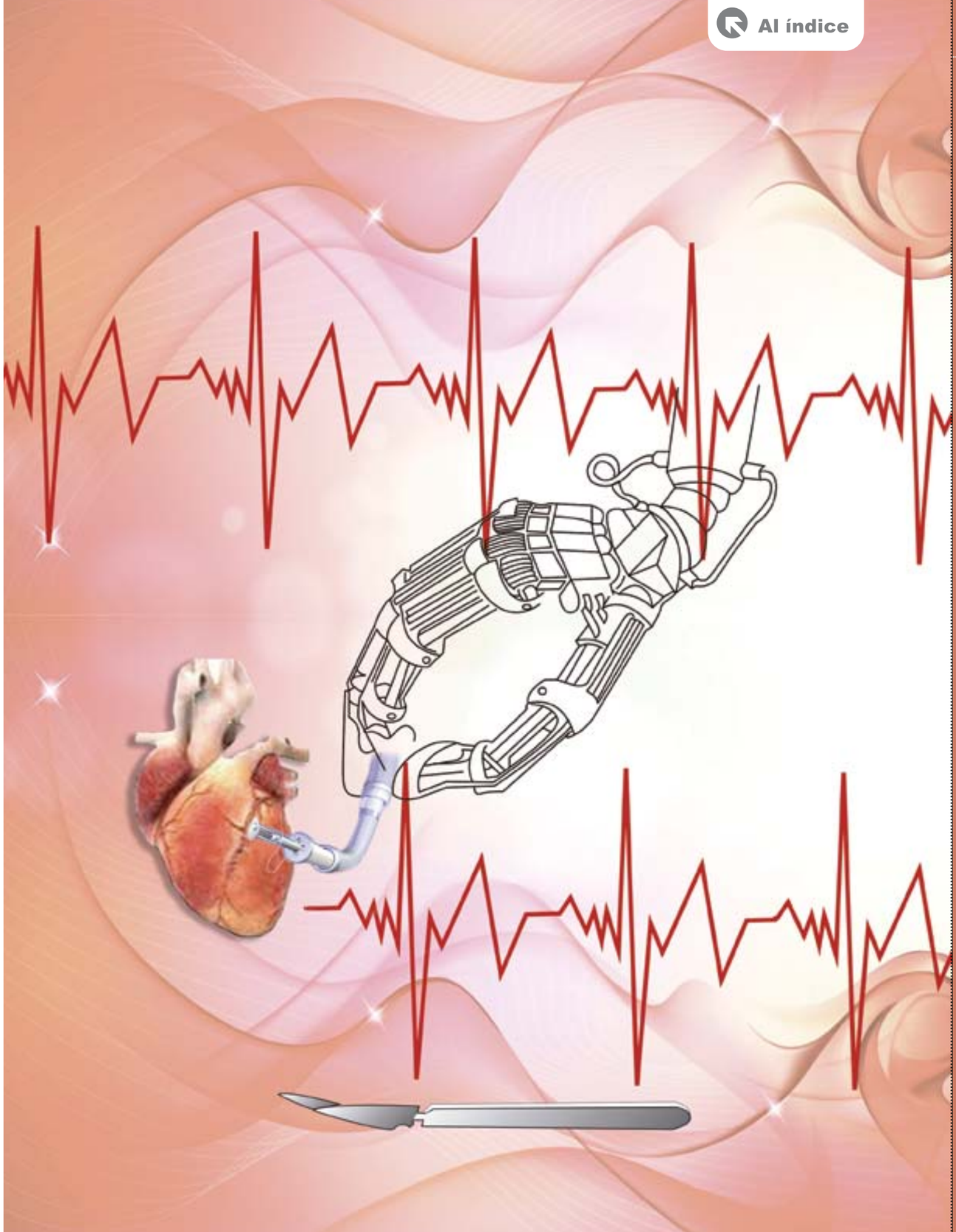
Consideramos que la principal limitante del presente estudio puede ser el hecho de que los trabajadores incluidos fueron solo de dos Unidades Medicas del IMSS que acudían voluntariamente al Departamento de Fomento a la Salud y no representa lo que pudiera ocurrir en trabajadores de otras instituciones de salud en México. No obstante, en base a los resultados obtenido, la muestra de trabajadores pareció similar a lo que se ha informado a las encuestas nacionales de salud, lo cual pudiera sugerir que los resultados encontrados en el presente trabajo pudiera ser representativos de la población de trabajadores en general. Por otra parte los resultados de este estudio tienen implicaciones importantes para promover la participación de todos los actores para controlar, mejorar y mantener la salud y el bienestar de los trabajadores y, así, propender a un ambiente laboral saludable, donde se mejore la calidad de vida de toda la población, ya que este es uno de los bienes más preciados por las personas, comunidades y países.

En conclusión, la prevalencia de FRCV en trabajadores de la salud no difiere de la reportada en población general; 60% de los trabajadores presentan ≥ 3 FRCV; el área administrativa, nutrición/dietetica y asistentes médicas se encuentran mayormente asociadas al riesgo de SM, obesidad y dislipidemia. Diez por ciento de los trabajadores tienen probabilidad de presentar un evento vascular en los próximos10 años. Debe enfatizarse en la necesidad de una evaluación y reorientación de los programas de promoción de la salud en el lugar de trabajo, así como en la adopción de una atención multidisciplinario resulta determinante para el éxito, efectividad y sostenibilidad de estos programas.

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. McGrae MM. The international pandemic of chronic cardiovascular disease. JAMA. 2007; 297: 1253-1255.
2. Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. World Health Organization, 2009. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (Acceso 24 de Junio de 2016).
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012. Instituto Nacional de Salud Pública y Secretaría de Salud. Disponible en: http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf (Acceso 24 de Junio de 2016).
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation. 1998;97:1837-1847.
5. Laín-Entralgo P. Antropología médica para clínicos. Barcelona: Salvat Editores SA; 1984:323-324.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of joint committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7 Report). JAMA. 2003;289:2560-2772.
7. Garrow JS, Webster J. Quetelet´s Index (W/H2) as a measure of fatness. Int J Obesity 1985;9:147-53.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. Diabetes Care 2008; 31 (Suppl 1): S12-S54.
9. 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. 2003;285:2486-2497.
10. Bailey KV, Ferro Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. Bulletin of the World Health Organization, 1995;73:673-680.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silberhatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using factor categories. Circulation. 1998;97:1837-47.
12. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006. Instituto Nacional de Salud Pública y Secretaría de Salud. Disponible en: http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006.pdf (Acceso 24 de Junio de 2016).
13. OMS, OPS. Estrategia de Promoción de la salud en los lugares de trabajo de América Latina y el Caribe: Anexo Nº 6 - Documento de Trabajo. Ginebra. (Swz): Organización Mundial de la Salud; 2000. Disponible en http://www.who.int/occupational_health/regions/en/oehpromocionsalud.pdf (Acceso 24 de Junio de 2016).
14. Arenas-Monreal L, Hernández-Tezoquipa I, Valdez-Santiago R, Fernández-Bonilla P. Las instituciones de salud y el auto-cuidado de los médicos. Salud Publica Mex. 2004;46:326-332.
15. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A, Medina-García C, Barquera S. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. Salud Publica Mex. 2013;55 (supl 2): S144-S150.
16. Stevens G, Dias R, Thomas K, Rivera J, Carvalho N, Barquera S. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and sub national burden of diseases, injuries, and risk factors. PLoS Med. 2008;5(6):e125.
17. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud Publica Mex. 2013;55 (supl 2):S129-S136.
18. World Health Organization. Health statistics and information systems. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ (Acceso 23 de Marzo de 2015).
19. Bronfman M, Castro R, Zúñiga E, Miranda C, Oviedo J. Hacemos lo que podemos: los prestadores de servicios de salud frente al problema de la utilización. Salud Publica Mex. 1997;39:546-553.
20. Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2012-2013. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/informes/20142015/21-InformeCompleto.pdf (Acceso 24 de Junio de 2016).
21. Sorensen G, Linnan L, Hunt MK. Worksite-based research and initiatives to increase fruit and vegetable consumption. Preventive Medicine. 2004;39 (supl 2): S94-S100.
22. Engbers LH et al. Work site health promotion programs with environmental changes: a systematic review. American Journal of Preventive Medicine. 2005;29:61-70.
23. Stokols D, Pelletier K, Fielding J. The ecology of work and health: research and policy directions for the promotion of employee health. Health Education Quarterly. 1996;23:137-158.
24. Dishman RK et al. Work site physical activity interventions. American Journal of Preventive Medicine. 1998;15:344-361.
25. Glanz K, Sorensen G, Farmer A. The health impact of work site nutrition and cholesterol intervention programs. American Journal of Health Promotion. 1996;10:453-470.
26. Proper KI. The effectiveness of work site physical activity programs on physical activity, physical fitness and health. Clinical Journal of Sports Medicine. 2003;3:106-117.
27. Hennrikus DJ, Jeffery RW. Work site intervention for weight control: a review of the literature. American Journal of Health Promotion. 1996;10:471-498.
28. Matson-Koffman DM et al. A site-specific literature review of policy and environmental interventions that promote physical activity and nutrition for cardiovascular health: what works? American Journal of Health Promotion. 2005;19:167-193.
29. World Health Organization 2007. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=topics&Itemid=40241 (Acceso 24 de Junio de 2016).



La tercera ola de la cirugía cardiaca

Carlos Riera-Kinkel[a]

The third wave of cardiac surgery

A review of the history of cardiac surgery around the world is made divided into three stages, the first since the beginning of humanity until 300 years BC; the second moment shows how comes the platform that would give the anatomical and functional bases of the cardiovascular system. This historic moment includes: 1. the description and analysis of the function of blood and its components; 2. the description of the normal and abnormal Anatomy of the human heart and its vessels; 3. the anatomic and functional correlation: Foundation of the deductive thinking, and 4. the anatomic and functional integration with the clinic. Finally, the third wave, which is living today, is the stage of the technological explosion that begins with procedures as thoracoscopic surgery with the concept of reducing surgical trauma through minimum approach surgery. Also the use of robotics to solve some of the alterations in the CC, another is hybrid procedures and finally the use of fetal cardiac surgery.

Keywords
Thoracic Surgery
Heart
History of Medicine

Se hace una revisión de la historia de la cirugía cardiaca a nivel mundial dividida en tres etapas; la primera desde los inicios de la humanidad hasta 300 años a.C, El segundo momento muestra cómo surge la plataforma que daría las bases anatómicas y funcionales del sistema cardiovascular. Este momento histórico comprende: 1. La descripción y el análisis de la función sanguínea y sus componentes; 2. La descripción de la anatomía normal y anormal del corazón humano y sus vasos; 3. La correlación anatomo-funcional: fundamento del pensamiento deductivo, y 4. La integración anatomo-funcional con la clínica. Por último, la tercera ola, que es la que se vive en la actualidad, es la etapa de la explosión tecnológica que inicia con los procedimientos toracoscópicos, con el concepto de reducir el trauma quirúrgico mediante la cirugía de mínimo abordaje. También está el uso de la robótica para solucionar algunos de las alteraciones en las Cardiopatías Congénitas, otro son los procedimientos hibridos y finalmente la cirugía fetal.

Palabras clave
Cirugía Torácica
Corazón
Historia de la Medicina

[a]División de Cirugía Cardiotorácica, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Carlos Riera-Kinkel
Teléfono: (55) 5627 6927
Correo electrónico: rierac7@gmail.com

Recibido: 25/09/2015

Aceptado: 12/11/2015

El sociólogo canadiense Alvin Toffler,[1] describe las etapas de la evolución de la sociedad en tres olas, siendo la primera ola la etapa agrícola, en donde los hombres pudieron asociarse para realizar las primeras comunidades sedentarias, lo cual permitió un mejor desarrollo. La segunda ola corresponde a la Revolución Industrial, la cual establece los incrementos de la productividad y el desarrollo científico. Por último, la tercera ola, que es la que se vive en la actualidad, es la etapa de la explosión tecnológica, por lo que haciendo un símil de estos eventos con el desarrollo de la cirugía cardiaca, el presente artículo plantea comentar cada una de estas etapas en relación con el desarrollo de la cirugía cardiaca.

Primera ola

Primer momento: de la praxis a la razón (del paleolítico a Egipto (30 000 a 300 años a. C.)

Aquí seguimos los lineamientos recomendados por el Dr. Fause Attie;[2] el hombre primitivo percibió la importancia del corazón. Dejó huella de este concepto en sus dibujos rupestres, el más antiguo es el que corresponde a la figura de un mamut, la cual fue descubierta en la cueva de Pindal, en España, en 1908 por Abbe Breuil, quien le atribuyó una antigüedad de 30 mil años. Se señala en el dibujo, la posición de una sombra a la altura del hombro que corresponde al corazón, siendo así la primera evidencia histórica de la que se tiene registro sobre el conocimiento de este órgano. Mesopotamia fue una de las primeras civilizaciones que desarrolló un imperio, dejando evidencia de escritos bien estructurados en tablillas de cerámica que habrían de ser sustituidas por cilindros de madera donde se inscriben tratados de medicina, con símbolos cuneiformes. Los primeros escritos acerca de las malformaciones congénitas en el ser humano fueron también señalados en dichas tablillas cuneiformes, las cuales se conservaban en la Biblioteca Real de Nínive (hoy es la ciudad de Mosul, en Irak). Es el primer escrito donde se describe la *ectopia cordis*. Así, en hipérbola "el corazón histórico" del conocimiento del sistema cardiovascular nació en el mundo árabe.

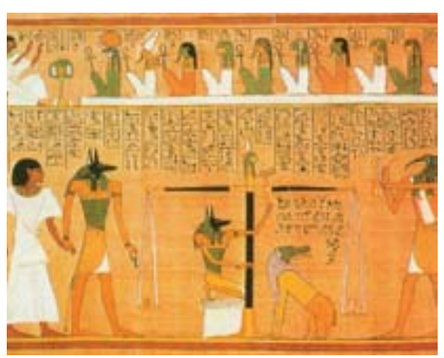


Figura 1 Escena del libro de los muertos, papiro de Hunefer, XIX dinastía (1307-1196 A. C.) (Museo Británico, Londres), en donde se muestra al difunto acompañado por Anubis, y su corazón es pesado; una segunda figura de Anubis comprueba la balanza, mientras que el "devorador" está presente y Thoth registra el resultado. En el grabado de la parte superior el difunto adora a un grupo de deidades

Con la llegada de los egipcios (3000 a. C.), mucha de su información fue copiada a papiros, siendo para la cardiología los más famosos el de Edwin Smith y el de Ebers, en donde se describen claramente fenómenos como la circulación y su relación con el corazón, y se señala de manera exacta la localización del mismo. Es en el papiro de Ebers donde se describe de forma detallada la importancia de la palpación del pulso asociado con la vida. Además, siempre estuvo presente la interpretación mística, mágica y religiosa, tal como se ilustra en un bajorrelieve egipcio que data del 1250 a. C., en donde en el juicio final se valoraba el peso del corazón como un indicador de la conducta en vida del sujeto, siendo después entregado a su devorador místico (figura 1).

Así, la palpación del pulso arterial fue la única ventana hacia el corazón durante miles de años, y quién diría que después de 6000 años de observaciones y razonamientos, la palpación del pulso se transformaría en la actualidad una ventana real para observar su interior a través de catéteres y permitir no solo su estudio, sino también su terapéutica.

Los chinos por su parte, hacia el año 260 a. C., hicieron importantes observaciones. Chi Huang Ti, el emperador amarillo, afirmó que la sangre fluía continuamente en círculo por todo el cuerpo sin un principio ni un fin y "nunca se detenía". Él afirmó que la sangre era gobernada por el corazón y fue el primero en asociar el incremento de la fuerza del pulso con la ingesta de sal.

El segundo momento histórico, al que el Dr. Attie ha llamado la transición del pensamiento descriptivo simple al comparativo, se presenta al describir cómo surge la plataforma que daría las bases anatómicas y funcionales del sistema cardiovascular para un pensamiento más analítico, y así dar el gran salto al razonamiento deductivo.[2] Este momento histórico se titula: El sistema cardiovascular en salud y enfermedad: un viaje desde Aristóteles hasta Maude Abbot. Este momento histórico es crucial para la evolución del pensamiento humano, y la medicina no fue la excepción; por ello, si se tuviese que señalar cuáles son las principales aportaciones que más tarde sustentarían no sólo a la Medicina y a la Cardiología en general, sino también a los orígenes de la cardiología pediátrica, serían cuatro: 1. La descripción y el análisis de la función sanguínea y sus componentes; 2. La descripción de la anatomía normal y anormal del corazón humano y sus vasos; 3. La correlación anatomo-funcional: fundamento del pensamiento deductivo, y 4. La integración anatomo-funcional con la clínica.

Estas aportaciones fueron las bases para el abordaje sistemático en el estudio de las cardiopatías congénitas, dando el gigantesco paso histórico del pensamiento deductivo al aplicativo, es decir a la comprobación de hipótesis.

Aristóteles fue quien describió los latidos en el corazón del pollo. Hipócrates, por su parte, basó su pensamiento en la Teoría de los cuatro humores, a saber: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Las mezclas variables de estos humores en diversas personas determinaban sus 'temperamentos', así como sus cualidades físicas y mentales. Los árabes aceptaron estas hipótesis.

Sin embargo, debieron de transcurrir más de cuatro siglos entre Aristóteles y Galeno para que se conociera gran parte de la anatomía cardiaca, y fue precisamente Galeno quien intentó explicar las funciones del foramen ovale y del conducto arterioso. Galeno pensaba que la sangre pasaba al pulmón en donde era purificada y que ésta se mezclaba con el Pneuma para llegar al ventrículo izquierdo; sin embargo, afirmó que el hígado era el órgano central del cuerpo, productor de sangre fresca. La Iglesia consideró su trabajo como una auténtica inspiración divina, por lo tanto infalible, otorgándole el calificativo de "Galeno el Divino".

La medicina árabe entró en este escenario con un movimiento activo de traducción de la filosofía griega, la ciencia y la medicina. Ibin Al-Nafis fue un médico árabe reconocido en Damasco en el año de 1210 por el descubrimiento de la circulación pulmonar, concepto al que llegó seguramente por reflexión pura, porque la disección estaba prohibida por la ley musulmana. Afirmó que la sangre se mezclaba con el aire de los pulmones y negó rotundamente la porosidad del septum interventricular. Sus teorías no fueron aceptadas por sus contemporáneos.

Al arribo del Renacimiento Italiano durante los siglos XV y XVI, el conocimiento del corazón tuvo un nuevo impulso, especialmente con el estudio de la anatomía humana, basado en el método de la disección en cadáver y la introducción de los nuevos conceptos de la anatomía patológica.

De esta forma, Leonardo Da Vinci describió y dibujó un caso de defecto septal atrial. Los trabajos de Leonardo sobre anatomía siguen sorprendiendo a propios y a extraños; en uno de sus bocetos se observa la primera descripción del corazón univentricular con comunicación interatrial y la persistencia de la vena cava superior izquierda.

Miguel Serveto no fue un pensador pasivo, definitivamente su rebeldía de pensamiento revolucionó la ciencia. Fue el primer personaje de occidente en dudar de las aseveraciones de Galeno. En un capítulo de su libro "Rescatando al Cristianismo", describió el paso de la sangre por los pulmones, sitio en el que cambiaba de color e igualmente negó la presencia de poros en el septum interventricular. Fue incinerado vivo en 1553 acusado de herejía por cuestionar a Galeno el Divino y negar a la doctrina de la trinidad (figura 2).

Fue en Padua, Italia, donde nueva información acerca de la circulación fue aportada por Jerónimo Fabricio. En sus estudios de disección humana descubrió las válvulas venosas y fue el primero en documentar la anatomía del foramen oval y la persistencia del conducto arterioso en el feto humano.

Por su parte Andreas Vesalius realizó un tratado del corazón como órgano central, retirando la idea del hígado como reservorio y centro de la circulación. Él afirmó que las venas pulmonares llevaban la sangre procedente desde los pulmones al atrio izquierdo. Reconoció además que las venas en general poseían "ostiolas" o pequeñas puertas denominadas más tarde como valvas venosas (figura 3).

Así, la historia está llena de descubrimientos parciales que con el paso del tiempo los grandes pensadores fueron capaces de conjuntar y consolidar para dar origen a un cambio radical al conocimiento y por ello pasan a la historia.

Tal es el caso de William Harvey, quien revolucionó el pensamiento por su capacidad de síntesis de todas las aportaciones al conocimiento médico. Su tratado "De Motu Cordis" marcó una nueva era en la cardiología. Se inicia así la clínica clásica, como un intento de correlacionar los aspectos anatómicos y funcionales en condiciones de salud y enfermedad. Se da principio a la medicina experimental para comprobar todo lo sintetizado en su tratado. Demuestra el papel de las valvas venosas como contenedoras del retorno venoso e infirió la existencia de capilares de enlace entre arterias y venas, aunque no pudo demostrarlo por la falta de microscopio (figura 4).

Marcello Malpighi demostró experimentalmente la existencia de capilares, del endotelio y describió por vez primera a los eritrocitos como responsables de que la sangre sea roja. Por lo anterior, es considerado como el padre de la microanatomía e histología. Estos hallazgos serían confirmados por el holandés Anton Van Leeuwenhoek, quien describió a los corpúsculos

Figura 2 Miguel Serveto y Conesa (1509-1553)

Figura 3 Andreas Vesalius (1514-1564)

Figura 4 William Harvey (1578-1657)

en los capilares de la oreja del conejo y sobre la piel de la rana, con un sistema de lupas que más tarde se llamaría microscopio. El microcosmos, daría un universo de conocimientos que hoy día nos sigue maravillando (figura 5).

Simultáneamente en esa época, los descubrimientos tecnológicos y la fabricación de máquinas (sobre todo las de vapor), sacudirían al mundo y, lógicamente, la medicina no estuvo al margen. Así, René Descartes quien era "mecanicista" en la concepción de la naturaleza describió en 1637, al ser humano como una máquina, y dio su toque a las ideas de Harvey, ya que pensaba que la sangre al pasar por los pulmones se condensaba y al llegar al corazón esta se volvía a gasificar originando la expansión pulsátil del corazón, siempre negó la contracción y afirmó la expansión del corazón como su función principal.

Figura 5 Anton van Leeuwenhoek Vagi (1632-1723)

La fisiología tuvo su época de esplendor en los albores del siglo XVIII. Stephen Hales, describió la medición de la presión arterial colocando un tubo en una arteria de caballo, con lo que demostró el bombeo intermitente del corazón. Una mención especial al respecto merece Nicolás Steno (del danés: Niels Stensen) quien fue educado en un ambiente luterano. Él describió en 1665 por primera vez lo que más tarde sería denominado la Tetralogía de Fallot. Además, Steno fue el primero en cuestionar las hipótesis de condensación de la sangre en los pulmones y su gasificación en el corazón como medio para conseguir el bombeo descrito por William Harvey. Steno, se convirtió en misionero católico y fue beatificado en 1988 por su santidad Juan Pablo II.

Hacia fines del siglo XVIII Morgagni crea las bases de la anatomo-fisiología comparada y su libro es uno de los más grandes de la historia, ya que describe perfectamente a la comunicación interventricular y al ventrículo único, confirmando las observaciones de Leonardo Da Vinci.

Resulta interesante cómo a través de la historia se repiten hechos de gran trascendencia para el avance científico y, en muchas ocasiones, sin la necesidad de equipos sofisticados. Un buen ejemplo de ello es Laennec, inventor del estetoscopio como herramienta para el diagnóstico. En 1819 da un salto enorme al

Figura 6 René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826)

conocimiento clínico y demarca un nuevo rumbo para la cardiología, pues en su tratado sobre auscultación fueron descritas algunas cardiopatías congénitas (figura 6).

El primer libro escrito sobre "malformaciones del corazón humano" del que se tiene registro es el de Thomas Peacock, en 1858. Es una de las obras más completas al correlacionar los datos anatómicos con los clínicos. Su descripción magistral de lo que más tarde se llamaría tetralogía de Fallot es hoy día un clásico; además describió el soplo de la estenosis pulmonar.

La correlación de la anatomía con los signos físicos toma su cauce al que se agregan la anomalía de la válvula tricúspide descrita por Ebstein en 1866 y la inversión del flujo intracavitario descrita por Eisenmenger en 1897.

En homenaje a Arthur Fallot, "padre de la medicina forense" se otorgó el epónimo a la malformación congénita cianótica, conocida como tetralogía de Fallot. Dos de los más eminentes patólogos, Robert Anderson y Richard van Praagh quienes han tenido discrepancias en la nomenclatura de las cardiopatías congénitas, están de acuerdo con el epónimo de Tetralogía de Fallot.

La clínica tuvo su esplendor con la descripción de signos y soplos característicos; así por ejemplo, la extraordinaria contribución de Roger, en 1879 en la que aseveró que el soplo de la comunicación interventricular era patognomónico, fue un concepto irrefutable que sólo pudo ser demostrado hasta la época del ECO .doppler a color, muchas décadas después.

Sorpresivamente Gibson, no fue el primero en reconocer el soplo de la persistencia del conducto arterioso descrito por él en 1900. Sin embargo, su publicación fue extraordinaria porque expresó el concepto del soplo en términos fisiopatológicos al explicar su producción por la diferencia de presiones entre la aorta y la arteria pulmonar. Resulta impactante saber que el diagrama de la auscultación clásica de Gibson fue por lo menos 30 años antes al uso de la fonocardiografía.

Los grandes descubrimientos tecnológicos de fines del siglo XIX se convirtieron en nuevas herramientas para el clínico, tales como los Rayos X, la fluoroscopía y la electrocardiografía, incorporadas al estudio en la práctica clínica.

Segunda ola

Dos colegas que compartieron aula, la Dra. Maude Abbot y la Dra. Helen Brooke Taussing presentaron la primera clasificación de las cardiopatías congénitas (CC), cuyo fundamento radicó en dos características: la primera es el desarrollo de los ventrículos, y la segunda, la magnitud del flujo pulmonar. En aquel momento las CC eran catalogadas como cianógenas y no cianógenas, y el diagnóstico de cualquiera de ellas era equivalente a un pronóstico fatal (figura 7).

La Doctora Taussing estaba interesada en resolver la problemática de sus pacientes en los pabellones de la Universidad de Baltimore, de los niños catalogados como "azules", y que morían desafortunadamente sin ningún tipo de tratamiento (figura 8).

En el año de 1939 el Dr. Robert Edward Gross, cirujano de la Universidad de Harvard, exaltaba la

Figura 7 Maude E. Abbott (1869-1940)

Figura 8 Helen Brooke Taussig (1898-1986)

Figura 9 Vivien Theodore Thomas (1910-1985)

importancia del cierre del conducto arterioso o de Botal, dado que la expectativa de vida para estos pacientes era de tan solo dos décadas. La doctora Taussing le propone la posibilidad de incrementar el flujo pulmonar, mediante la creación de un ducto muy semejante al conducto arterioso para resolver la problemática de los niños azules. De manera pronta, el Dr. Gross rechaza dicha propuesta, justificado por el hecho de que recientemente había publicado los beneficios del cierre y que sería incongruente una propuesta contraria.[2]

Para la Dra. Taussing esto no fue una limitación a sus ideas, por lo que se acerca a otro eminente cirujano, reconocido por sus cualidades académicas, el Dr. Alfred Blalock, quien acepta que es una buena idea, y que era posible aplicar los modelos que previamente había diseñado con la ayuda de su jefe del Laboratorio de Cirugía experimental, Vivian Thomas, afroamericano procedente de una familia de carpinteros y notable por su creatividad y habilidad quirúrgica (figura 9).

Figura 10 Las dos Fridas como ejemplo de circulación extracórporea cruzada. Frida Kahlo, 1939

El modelo consistía en descender la arteria subclavia izquierda y anastomosarla directamente a la arteria pulmonar izquierda. Ante los ojos maravillados tanto del personal de anestesia como enfermería, el Dr. Blalock asistido por quien en ese momento era residente, el Dr. Denton Cooley, que aceptó ayudar a Blalock, a pesar de que muchos cirujanos se oponían a realizar dicho procedimiento.[3]

El Dr. Billroth, durante una reunión de la Academia de Cirujanos, dijo: ”Debe ser expulsado de la academia a todo aquel que se atreviera a suturar el corazón”; un cirujano que se atrevió a ir contra esta máxima fue el Dr. Walter Lilihei, quien se encontraba experimentando sobre la perfusión de órganos, y la circulación cruzada, que ya había sido propuesta por Carrel y Lindberg, que con un sistema de vidrio de baja porosidad, permitía la perfusión de órganos y que más tarde se convertiría en la empresa Pirex.[4]

Una mañana de abril de 1954, una pequeña de nombre Pamela se convertiría en la primera paciente que se beneficiaria de la primera cirugía de corazón, con un sistema de circulación cruzada, que recuerda al cuadro de Frida Kalho, sometida al cierre de una comunicación interventricular, que antes de esta fecha se consideraba fatal (figura 10).

Su madre se prestó a dicho procedimiento, el cual resultó exitoso, y permitió que el procedimiento se extendiera por todos los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.). Pronto se empezaron a desarrollar los centros de cirugía cardiaca, principalmente en Michigan y Houston, Texas, los cuales se enfocaron al desarrollo de varios sistemas de derivación cardiopulmonar, tal fue el caso de los prototipos de de Wall de 1955 y de Wall-Gott de 1956, que eran oxigenadores de burbuja, más tarde Ellis-Cooley-Debakey en 1961.[5]

El Dr. John Gibbon y su esposa Mary Hopkinson, quienes vivieron toda su vida en un área suburbana del centro de los EE. UU.; Gibbon creció en una pequeña granja de Kentucky y trabajó ordeñando vacas; ese mismo principio de la digitalización secuencial que provoca la propulsión de la leche, así como de un sistema de rodillos, terminó en el desarrollo de una bomba de circulación extracorpórea[6] (figura 11).

Una vez que los sistemas de derivación cardiopulmonar fueron perfeccionados, se hicieron posibles los avances en varias técnicas de corrección total de varias CC como padecimientos más complejos como la tetralogía de Fallot y la doble vía de salida del ventrículo derecho.

Rastelli[7] propone muchas de las técnicas que sirven tanto para septar el corazón para el canal auriculoventricular, así como para restituir la continuidad ventrículo-arterial con un tubo valvado, principio que fue aplicado por Ross y Konno utilizando injertos pulmonares para ampliar el anillo aórtico y homoinjertos para restituir la continuidad ventrículo arterial.[8]

El siguiente problema a resolver era la transposición de grandes vasos, donde se propone en primer término la reconstrucción fisiológica propuesta por Senning[9] y Mustard,[10] pero debido a la gran incidencia de arritmias auriculares, Jatene,[11] un cirujano brasileño, propone la reconstrucción anatómica, que consiste en realizar un switch arterial, con reimplantación de las arterias coronarias, dicho procedimiento ha demostrado su efectividad con el paso de los años.

El siguiente gran paso de la cirugía de las CC, que se asoció a la cirugía de Jatene, fue la propuesta del Dr. Aldo Castañeda, para corregir las CC en los primeros meses de vida, lo cual transformó la cirugía cardiaca neonatal, obligando entonces a mejorar los sistemas de asistencia circulatoria y reducir la respuesta inflamatoria, durante la derivación cardiopulmonar.[12]

De la mano de las técnicas que requieren de una gran habilidad técnica, como la cirugía de Jatene, las otras dos malformaciones de difícil resolución son la atresia pulmonar con comunicación interventricular, y colaterales aorto-pulmonares, a las que el Dr. Frank

Figura 11 John H. Gibbon Jr. (1904-1973)

Hanley[13,14] ha participado tan activamente, y por otro lado la corrección de la hipoplasia de ventrículo izquierdo, por parte del Dr. William Norwood,[15] que establece los conceptos que aúnan al Fontan para la corrección de la forma univentricular.

Una vez resueltas, por parte de gran parte de los países avanzados, estas CC tan complejas, se demostró que los resultados de la cirugía cardiotorácica pediátrica dependen de un equipo bien integrado de cirujanos, anestesiólogos, perfusionistas, instrumentistas, intervencionistas y especialistas en medicina critica, los cuales, en conjunto, establecen que los resultados son directamente proporcionales al volumen de procedimientos realizados, e inversamente proporcionales al grado de complejidad de dichos procedimientos, los cuales ya han sido categorizados por seis niveles de riesgo.[16]

Tercera ola

La tercera ola de la cirugía cardiaca de la CC, inicia en los procedimientos toracoscópicos, impulsados predominantemente por el Dr. Redmond Burke, el cual apoya el concepto de reducir el trauma quirúrgico mediante la cirugía de mínimo abordaje.[17] De la misma forma, el Dr. Pedro del Nido y su grupo, en Boston, han promocionado el uso de la robótica para solucionar algunos de las alteraciones en las CC.[18]

El perfeccionamiento de las técnicas en la ecocardiografía fetal, demostró que el pronóstico de vida

se mejora rotundamente cuando el diagnóstico se hace en el periodo preoperatorio, lo cual provoca una inercia de pensamiento que plantea la posibilidad de intervención fetal, la cual se propone para varias áreas, como es el caso de las hernias diafragmáticas izquierdas, que provocan hipoplasia ipsilateral del pulmón con hipertensión arterial pulmonar secundaria. De la misma forma es posible solucionar lesiones obstructivas de tráquea, así como intervencionismo con cateterismo guiado por ultrasonografía para realizar angioplastia de la arteria pulmonar y/o aórtica. Ambas intervenciones mejoran rotundamente el desarrollo ventricular y, con ello, el pronóstico de estos pacientes.

La diferencia de los países avanzados a los que se encuentran en vías de desarrollo radica justamente en que los países en vías de desarrollo solo han podido mejorar sus resultados en la segunda ola, siendo los resultados de medianos a deficientes en los de la tercera ola, cuyo problema radica no en una problemática individual de cada servicio sino en la interacción de los mismos. Este principio empuja lo que ya todos estamos viendo en cirugía de CC, es que los procedimientos híbridos alcanzaran en el futuro un crecimiento exponencial, cuando tanto cirujanos como intervencionistas comprendan que sus tareas no son privativas de su área, sino que son producto del apoyo conjunto de cada especialidad, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Sin duda alguna los avances en la cirugía de CC es inmensa, lo cual ha provocado no solo el incremento de la sobrevida y de la calidad de vida de los pacientes, sino la modificación de la epidemiología de toda la cirugía cardiaca para el futuro, pues el cirujano cardiaco que está avezado en las CC le permitirá tratar en el futuro a muchos de los pacientes operados durante la infancia de problemas congénitos y que, en una alta frecuencia, se encontrarán más adelante con problemas valvulares importantes, los cuales deben de ser solucionados por un cirujano cardiaco que esté familiarizado de la fisiopatología y de las variedades anatómicas de estos pacientes.

Los avances de este tipo de cirugía se contrastan con los costos de la misma, provocando abismos éticos por solucionar, pues algunos países optan por el aborto en lugar de plantear la posibilidad de dar resolución a problemas de tan alta complejidad. Pero sea cual sea el criterio ético de cada institución, lo anterior hace que muchas de nuestras instituciones se planteen el reto de solucionarlas, lo cual no deja de sorprendernos día con día.

El desarrollo tecnológico de sistemas sofisticados para la monitorización, y la derivación cardiopulmonar fueron las bases para vislumbrar conceptos que pueden llevarnos hasta la frontera de lo inimaginable. Estos avances se han centrado en tres áreas:

- Cirugía toracoscópica. Aplicando el principio del mínimo abordaje, no solo para fines estéticos, sino para reducir el trauma quirúrgico. Con esto se han podido diseñar procedimientos quirúrgicos que permitan el cierre de conducto arterioso, corrección de anillos vasculares, etc.[19]
- Mínimo abordaje. Se desarrolla con el objetivo de disminuir el trauma, y asociado al diseño de sistemas de circulación extracorpórea, que permita el drenaje venoso por succión activa permite que los dispositivos sean cada vez más pequeños y con ello se puede colocar al paciente en derivación cardiopulmonar, con incisiones más pequeñas.[20,21]
- Cirugía robótica. Une los conceptos anteriores, otorgando al cirujano mayor precisión para desarrollar su cirugía.[22]
- Cirugía híbrida. Este concepto está tomando cada vez mayor brío, pues es posible realizar correcciones quirúrgicas de manera simultánea con cirugía y cardiología intervencionista, pues es posible resolver circunstancias que son de difícil acceso para el cirujano, para reducir los tiempos quirúrgicos o la magnitud de la invasión. De este proceso se han creado varias técnicas como implante de prótesis pulmonares por vía percutánea, colocación de 'stents' para coartación de aorta en niños cada vez más pequeños, cirugía endoscópica transoperatoria, para la colocación de 'stents' perioperatorios, Norwood hibrido (colocación de 'stent' en conducto arterioso, bandaje de ambas ramas de la pulmonar), lo cual permite el crecimiento del paciente y mejorar el índice de sobrevida de los pacientes con hipoplasia de ventrículo izquierdo.[23]
- Cirugía fetal. Se refiere al intervencionismo relacionado a malformaciones cardiacas y no cardiacas, que mejoran la sobrevida de los pacientes una vez nacidos. Con la ayuda del ecocardiograma fetal, es posible identificar in utero cardiopatías congénitas como la hipoplasia de ventrículo izquierdo, lo cual permite introducir, mediante una punción guiada con el ultrasonido, directamente en el miocardio del feto un balón que dilate la vía de salida del ventrículo izquierdo.[24] Por otra parte es posible resolver la hipoplasia pulmonar derivada de la hernia de Bochdalek, pues al resolverse *in utero*, el feto desarrolla normalmente el pulmón, y con ello se evita la hipertensión.[25, 26]

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. Toffler A. The third wave. New York: Plaza and Janes; 1979.
2. Attie-Cury F. Pasado, presente y futuro de la cardiología pediátrica. En: Zamora-González C, editor. El estado actual de la cardiología pediátrica en México. México: Circulo de Especialistas en Cardiopatías Congénitas; 2011.p.325-52.
3. Chávez-Sánchez I. Diego Rivera. Sus frescos en el INC. México: INC; 1946.
4. Gross RE. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. JAMA. 1939; 112: 729-31.
5. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. JAMA. 1945; 128:189-202.
6. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE y col. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. Surg Gynecol Obstet. 1955; 101: 446-52.
7. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. London: Arnold; 2004.
8. Gibbons JH. Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med. 1954; 33: 171-85.
9. Rastelli GC, Kirklin JW, Titus JL. Anatomic observation on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves. Mayo Clin Proc. 1966; 41: 296-308.
10. Ross DN, Somerville J. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. Lancet. 1966; 2: 1446-7.
11. Senning A. Surgical correction of transposition of great vessels. Surgery. 1959; 45: 966-1004.
12. Mustard WT. Successfull two stage correction of transposition of the great vessels. Surgery. 1964; 55: 469-72.
13. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP y col. Anatomic correction of transposition of great vessels. J Thorac Cardiovasc Surg. 1976; 72: 364-70.
14. Castaneda AR, Lamberti J, Sade RM, Williams RG, Nadas AS. Open-heart surgery in the first three months of life. J Thorac Cardiovasc Surg. 1974; 68:719-31.
15. Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. Cardiac surgery of the Neonate and Infant. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.8-18.
16. Reddy VM, McElhinney DB, Silverman NH, Hanley FL. The double switch procedure for anatomical repair of congenital corrected transposition of the great arteries in infants and children. Eur Heart J. 1997; 18: 1470-7.
17. Norwood WI, Dobell AR, Freed MD, Kirklin JW, Blackstone EH. Intermediate results of the arterial switch repair. A 20-institution study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96:854-63.
18. Riera-Kinkel C. Actualidades en el tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas. Rev Mex Pediatr. 2010; 77 (5): 214-23.
19. Burke RP, Jacobs JP, Cheng W, Trento A, Fontana GP. Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus in low birth weight neonate and infants Pediatrics. 1999; 104 (2 pt1):227-30.
20. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. Circulation. 1999; 100: 157-61.
21. Mazzera E, Brancaccio G, Feltri C, Michielon G, Di Donato R. Minimally invasive surgical closure of patent ductus arteriosus in premature infants: a novel approach. J Card Surg. 2002; 17(4): 292-6.
22. Nicholson IA, Bichell DP, Bacha EA, del Nido PJ. Minimal sternotomy approach for congenital heart operations. Ann Thorac Surg.2001; 71(2): 469-72.
23. Meehan JJ, Sandler A. Pediatric robotic surgery: A single-institutional review of the first 100 consecutive cases. Surg Endosc. 2008; 22(1): 177-82.
24. Chen Q, Parry AJ. The current role of hybrid procedures in the stage 1 palliation of patients with hypoplastic left heart syndrome.Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 36: 77-83.
25. Chetham JP. Intervention in the critically ill neonate and infant with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. J Interv Cardiol. 2001; 14(3): 357-66.
26. Kurzel RB, Naunheim KS, Schwartz RA. Repair of symptomatic diaphragmatic hernia during pregnancy. Obstet Gynecol. 1988; 71(6 Pt 1): 869-71.

Evaluación del desempeño docente en la especialización de Medicina Familiar

Adrián Martínez-González,[a] Francisco J Gómez-Clavelina,[b] Isaías Hernández-Torres,[b] Fernando Flores-Hernández,[a] Melchor Sánchez-Mendiola[a]

Teacher's perfomance assessment in Family Medicine specialization

Background: In Mexico there is no systematic evaluation of teachers in medical specialties. It is difficult to identify appropriate teaching practices. The lack of evaluation has limited the recognition and improvement of teaching. The objective of this study was to analyze feedback from students about teaching activities of teachers-tutors responsible for the specialization course in family medicine, and evaluate the evidence of reliability and validity of the instrument applied online.
Methods: It was an observational and cross-sectional study. Seventy eight teachers of Family Medicine of medical residency were evaluated by 734 resident´s opinion. The anonymous questionnaire to assess teaching performance by resident's opinion and it is composed of 5 dimensions using a Likert scale. Descriptive and inferential statistics (*t* test, one-way ANOVA and factor analysis) were used.
Results: Residents stated that teaching performance is acceptable, with an average of 4.25 ± 0.93. The best valued dimension was "Methodology" with an average of 4.34 ± .92 in contrast to the "assessment" dimension with 4.16 ± 1.04.
Conclusions: Teachers of specialization in family medicine have acceptable performance by resident's opinion. The online assessment tool meets the criteria of validity and reliability.

Keywords	Palabras clave
Educational Measurement	Evaluación Educacional
Learning	Aprendizaje
Faculty, Medical	Docentes Médicos
Education, Medical, Graduate	Educación de Posgrado en Medicina

Recibido: 14/04/2015 **Aceptado:** 21/10/2015

La Medicina Familiar es una especialización médica que se imparte en 84 sedes académicas de Instituciones del Sistema Nacional de Salud, como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), la Secretaría de Salud (Ssa) del Distrito Federal y del Estado de Querétaro y el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM). Las sedes académicas se encuentran en 30 entidades federativas de la República Mexicana con 1168 estudiantes.

El programa académico se rige por el Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) que incluye cuatro áreas de capacitación: Seminario de Atención Médica, Trabajo de Atención Médica, Seminario de Investigación y Seminario de Educación Médica, los cuales se imparten durante tres años. Los médicos residentes realizan durante seis meses y con periodicidad anual, rotaciones en subsedes hospitalarias de segundo y tercer nivel en donde reciben capacitación en áreas médicas troncales como medicina interna, ginecoobstetricia, pediatría y medicina de urgencias.

El perfil del médico egresado de Medicina Familiar comprende tres vertientes de logros educativos que se esperan como efectos del proceso de educación formal; esto es: la orientación profesional-humanista (el ser), la formación intelectual (el saber) y el desempeño operativo del especialista médico (el saber hacer). En este perfil, se considera al profesional de la medicina como el responsable de otorgar atención médica, integral y continua al individuo y su familia, por lo que debe poseer alta capacitación clínica, docente, administrativa y de investigación, así como establecer vínculos de responsabilidad compartida con el equipo de salud al abordar el proceso salud-enfermedad; deriva con oportunidad y adecuadamente a los pacientes que lo ameriten y actúa con humanismo y apego a la ética profesional, bajo una sólida conciencia social e institucional.

A través de una práctica médica sustentada en una metodología educativa en la solución de problemas, se propone lograr que el egresado sea un médico especialista altamente competente en su ámbito específico de acción. La metodología educativa propuesta confiere una enorme importancia a la elaboración del conocimiento, la adquisición de actitudes y valores, al desarrollo de hábitos de estudio independiente y a la estimulación del pensamiento crítico y reflexivo por parte de los residentes para la toma de resoluciones inteligentes, relacionadas con la solución de problemas de salud individual, así como a formar especialistas de alto nivel académico. De ahí se desprende que para lograr este propósito, el profesor tenga un papel fundamental debido a que sus funciones y actividades incluyen no solo la provisión de información durante las clases, sino que participa, además, como asesor en la solución de problemas clínicos, facilitador del aprendizaje, creador de recursos didácticos, modelo de los futuros especialistas y evaluador.

[a]Secretaría de Educación Médica
[b]Subdivisión de Medicina Familiar, División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Comunicación con: Adrián Martínez-González
Teléfono: (55) 3939 5204
Correo: adrianmartinez38@gmail.com

Resumen

Introducción: en México no hay una evaluación sistemática del desempeño docente en las especializaciones médicas, lo que reduce la posibilidad de identificación de prácticas educativas adecuadas, su mejora y reconocimiento. El estudio pretende analizar la opinión de los residentes acerca de las actividades docentes de los profesores-tutores responsables del curso de especialización en medicina familiar, y valorar la fiabilidad y validez del instrumento aplicado en línea.
Métodos: estudio observacional y transversal, la población de estudio fueron setenta y ocho profesores titulares de medicina familiar de la residencia médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México evaluados por 734 residentes. Se utilizó un cuestionario anónimo de evaluación del desempeño docente por opinión del residente, integrado por 37 enunciados y 5 dimensiones con una escala de respuesta tipo Likert. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial (*t* de Student, ANOVA de un factor y análisis factorial).
Resultados: los residentes opinaron que el desempeño docente en general es aceptable, con una media de 4.25 ± 0.93, la dimensión con mayor puntaje fue la de metodología con 4.34 ± 0.92 en contraste con la dimensión de evaluación con la menor media de 4.16 ± 1.04.
Conclusiones: los profesores de la especialización tienen un desempeño aceptable según la opinión de los residentes. El instrumento de evaluación en línea reúne los criterios de validez y confiabilidad.

Para ser nombrado profesor titular del curso de especialización en medicina familiar de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), se requiere ser propuesto por la Jefatura Nacional de Enseñanza de la institución de salud interesada y satisfacer los siguientes requisitos establecidos en el PUEM: especialista en medicina familiar, certificado o recertificado por el Consejo Mexicano de Certificación en Medicina Familiar, experiencia docente y participación regular en la difusión del conocimiento médico. Para la permanencia en la titularidad del curso, el profesor titular es sometido anualmente a una supervisión académica y administrativa por parte de la UNAM y de la propia institución de salud.

Las principales actividades docentes del profesor titular son la impartición de cátedra y la coordinación de todas las actividades académicas que debe realizar el residente durante su período formativo, que es de tres años. Al mismo tiempo, forma parte de un equipo de tutores encargado de la formación teórica pero también participa en el aprendizaje de campo, tutorizando a sus residentes en el consultorio médico. De igual manera, es el responsable de planear las diferentes rotaciones del alumno con otros tutores de la misma sede académica y de la rotación por la subsede académica hospitalaria. Las sedes académicas son unidades médicas o centros de salud consideradas en el primer nivel de atención médica, mientras que las subsedes hospitalarias son unidades del segundo nivel de atención. Cabe aclarar que dependiendo de la institución de salud a la cual se encuentre adscrito el médico residente, la relación tutor alumno es de un tutor por cada 2 a 3 residentes. La rotación anual de los alumnos, obedeciendo a las necesidades de la institución de salud, es de 6 a 8 meses en la sede académica y el resto en la subsede hospitalaria, conservándose en ambas rotaciones un autoaprendizaje tutelado y aprendizaje de campo tutorizado. El profesor titular, mediante una interacción permanente con el resto de tutores, recaba periódicamente las evaluaciones correspondientes a cada alumno y, al término del ciclo escolar, es el encargado de precisar la evaluación final y plasmar las calificaciones en documentos oficiales para hacer llegar formalmente la evaluación definitiva del residente, tanto a la institución de salud como a la universidad que está otorgando el aval académico (UNAM).

Para el presente estudio, se evaluó únicamente a los profesores titulares de cada sede académica ya que es el profesor-tutor que representa en forma constante la actividad docente con los residentes.

La evaluación se entiende como cualquier método sistemático de obtención de información a través de exámenes y otras fuentes, usado para extraer información acerca de las características de las personas, objetos y programas.[1] El desempeño docente es de naturaleza compleja y multidimensional, implica conocimientos, habilidades, actitudes y valores que interrelacionados entre sí permiten un desempeño exitoso según estándares establecidos, para el logro del perfil del egresado, en este caso de la especialización en Medicina Familiar. La evaluación del desempeño docente se define como un proceso de análisis y formación de los profesores, que valora la concepción,

práctica, proyección y desarrollo de la profesionalización docente.[2]

Dentro del contexto de la educación médica de nuestro país, existen pocas investigaciones respecto al desempeño docente, lo que ha limitado el reconocimiento y perfeccionamiento de esta labor.[3,4]

Para realizar evaluaciones del desempeño docente, hay más de doce estrategias que pueden ser utilizadas,[5,6] como la evaluación por opinión del estudiante, la evaluación por pares, la autoevaluación, la evaluación por administradores, el examen de docencia objetivo estructurado, entre otras, cada una de ellas tiene fortalezas y debilidades.

En relación con la evaluación del desempeño docente por opinión de los estudiantes, entre sus debilidades están que algunos profesores perciben que los estudiantes no tienen la madurez para evaluar la calidad de la enseñanza y que su conocimiento limitado de la materia impide la capacidad de emitir un juicio, sin embargo, la evaluación por opinión del estudiante se ha convertido en la estrategia de evaluación de la docencia que más ha sido utilizada y estudiada en Norteamérica, Europa y Asia[7] por ser una fuente de información consistente, válida y útil para la realimentación y mejora de la enseñanza.[5,8,9]

En la literatura existe una gran diversidad de abordajes, experiencias y paradigmas asociados a la docencia y a la evaluación docente. No obstante, dependiendo del contexto institucional, el modelo de enseñanza, el objetivo y las variables de estudio, puede variar su aplicación.[10-12] En el contexto mexicano, en general, los profesores de medicina de las especializaciones cuentan con formación docente heterogénea y no siempre sistematizada.[13]

En México no hay una evaluación sistemática de la función docente de los profesores de las especializaciones médicas, lo que reduce la posibilidad de que los profesores cumplan cabalmente las funciones y actividades propias de un profesor, dificulta la identificación de criterios para fundamentar las actividades de formación de profesores y evita la identificación de adecuadas prácticas docentes.

Los objetivos de este estudio fueron: analizar la opinión de los alumnos acerca de las actividades docentes de los profesores-tutores responsables del curso de especialización en medicina familiar, y valorar la evidencia de fiabilidad y validez del instrumento aplicado en línea.

Métodos

Fue un estudio observacional, transversal y censal. La población de estudio estuvo constituida por los profesores titulares de medicina familiar en el primer nivel de atención de la residencia médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en el ciclo escolar 2012-2013. Los criterios de inclusión: profesores con reconocimiento por la UNAM; profesores de medicina familiar participantes con consentimiento informado. Criterios de exclusión: profesores que no aceptaron ser evaluados por sus residentes. Las variables consideradas fueron desempeño docente, edad y género.

El cuestionario utilizado tiene evidencia de validez y confiabilidad, el cual considera cinco dimensiones básicas para la evaluación del quehacer docente desempeñado por los profesores de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina que, en términos de la percepción u opinión de los residentes, busca conocer el grado en que sus docentes exhiben, a lo largo del desempeño de sus funciones, un conjunto de características o habilidades que, conforme al Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM), definen a la buena práctica docente.[14]

Las dimensiones que incluye el cuestionario son: 1. Relación profesor-alumno y motivación; 2. Metodología; 3. Evaluación; 4. Capacidad de solución de problemas, y 5. Conocimiento de la materia. El cuestionario cuenta con 37 ítems, cada uno con cinco opciones de respuesta tipo Likert: 1. nunca (0-19%); 2. casi nunca (20-39%); 3. a veces (40-59%), 4. casi siempre (60-79%), 5. siempre (80-100%). Estas dimensiones se relacionan con las actividades y funciones que el profesor-tutor realiza con base en el plan de estudios y el programa académico de la especialidad. Para una información más detallada sobre el proceso de validez y confiabilidad del instrumento referimos al lector al artículo original.[15]

Previa aprobación de las Coordinaciones de Enseñanza y Educación Continua de las instituciones en las que se imparte el Curso de Especialización en Medicina Familiar, se solicitó el consentimiento informado de los profesores que fueron evaluados. El protocolo fue aprobado por la comisión de investigación y ética de la Facultad de Medicina con No 050-2012.

La recopilación de datos se realizó al final del ciclo escolar mediante el programa Surveymonkey a través de un vínculo electrónico incluido en un mensaje de correo electrónico de los residentes, con lo cual se asegura la precisión en las respuestas, así como la confidencialidad de las mismas. El compilador se configuró para asociar la dirección de correo electrónico y el Protocolo de Internet (IP) de la computadora de cada alumno a una sola respuesta del cuestionario, con lo cual se evitaron respuestas múltiples. El acceso al compilador electrónico y a las respuestas es privado y solo puede manejarlo una persona. Se dio una semana como plazo para responder el cuestionario. Por lo anterior, aunque el cuestionario escrito en papel y aplicado de forma presencial tiene evidencia de validez y confiabilidad, se consideró necesario valorarlo nuevamente dado que en esta ocasión se aplicó en línea.

La revisión de la literatura se enfocó tomando como eje metabuscador EBSCO Discovery Service (EDS) a través de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM, tomando como palabras clave; "desempeño docente", "evaluación", "competencias docentes", "medicina", "teacher performance assessment", "teaching skills" y "medicine".

Se utilizó el programa estadístico SPSS v 21. Se aplicó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, y la prueba t de Student tanto para muestras relacionadas como para muestras independientes, así como el ANOVA y el análisis factorial.

Resultados

Se evaluaron 78 profesores de las 81 sedes participantes, la información de tres sedes académicas se eliminó por no contar con profesor titular en el momento del estudio. Se obtuvo un registro de 734 cuestionarios con sus respectivas respuestas de 1149 residentes inscritos de cuatro instituciones de salud: el IMSS, ISSSTE, ISSEMyM y la SSa. El índice de respuesta de los residentes fue del 63.8%

Como se observa en la figura 1 el 73.1% de los profesores son evaluados en un nivel entre aceptable y excelente según la opinión de los residentes, y el 10.3% son percibidos con un desempeño insuficiente.

En el cuadro I, se camparan las dimensiones del instrumento. La media más alta se ubica en la dimensión 2 y la menor en la dimensión 3, el puntaje mínimo otorgado por un estudiante es de 0 en cuatro dimensiones y de 1 en la primera, la puntuación más alta otorgada por un estudiante es de 5 en todas las dimensiones.

Al analizar las medias y desviaciones estándar de cada dimensión del instrumento y en el promedio general, se encuentra que el puntaje más alto se ubica en metodología, que es la dimensión dos del instrumento, con 4.34 ± 0.92; en contraste, la dimensión evaluación obtuvo el menor puntaje, con una media de 4.16 ± 1.04. Tanto en las cinco dimensiones como en el promedio global, la media se ubica dentro de los intervalos de confianza al 95% con un error típico de 0.03 y 0.04.

En la figura 2, se analiza la evaluación por rangos de edad de los estudiantes, se observa que conforme aumenta la edad de los residentes, tienden a opinar mejor de sus profesores.

Al comparar la edad de los residentes por rango en el promedio general, tienden a ubicarse diferencias significativas F = 9.69; sig. (alfa = 0.05), al revisar los distintos intervalos sobre los resultados obtenidos en el análisis post hoc desarrollado mediante la prueba de HSD de Tukey, se observan diferencias significativas

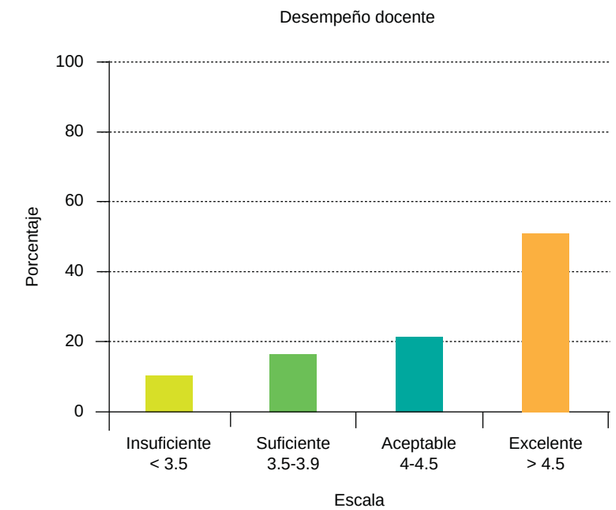


Figura 1. Porcentaje de profesores de la especialización en Medicina Familiar valorados por opinión del residente en grados de desempeño docente.

Cuadro I Resultados de la evaluación del desempeño docente por opinión del residente (descriptivos por dimensión)

		Relación profesor-alumno y motivación	Metodología	Evaluación	Solución de problemas	Conocimiento de la materia	Promedio general
N		734	734	734	734	734	734
Media ± 1 Desv.Est		4.27 ± 0.94	4.34 ± 0.92	4.16 ± 1.04	4.23 ± 1.01	4.20 ± 1.07	4.25 ± 0.93
IC 95 %	Límite inferior	4.21	4.27	4.09	4.16	4.13	4.19
	Límite superior	4.34	4.41	4.24	4.31	4.28	4.32
Error típico		0.03	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03
Mediana		4.73	4.71	4.60	4.72	4.60	4.68
Mínimo		1	0	0	0	0	0.7
Máximo		5	5	5	5	5	5

Cuadro II Comparación de la evaluación del desempeño docente según género del profesor (Prueba T – para muestras independientes)

Género del profesor	*N*	Media	Desviación típ.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Femenino	44	4.231	.8983	-2.047	720	.041	-.1387	.0678	-.2717	-.0057
Masculino	34	4.370	.8842							

de las medias con un nivel de 0.05 entre los alumnos de 20-29 y los tres rangos subsecuentes 30-39, 40-49 y 50-59, tendiendo a ser mayor conforme se incrementa la edad .

Al comparar el promedio general por género del profesor, se ubican diferencias significativas entre las medias, tendiendo a ser mayor por 0.14 los puntajes de los profesores hombres con una diferencia de .1387 que llega a ser significativa verificada mediante la prueba *t* de Student con un intervalo del 95% (cuadro II).

Al comparar el promedio general de las evaluaciones, considerando el género de los residentes, se observan diferencias significativas entre las medias, tendiendo a ser mayor por 0.31 los puntajes otorgados por los residentes hombres (cuadro III).

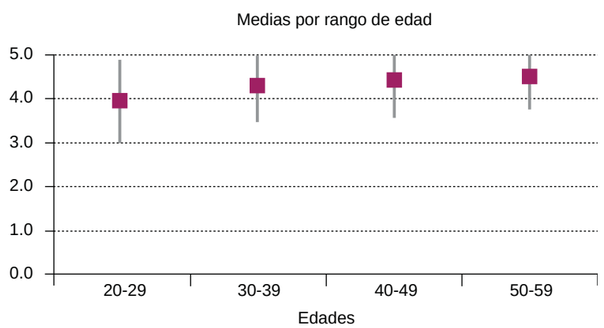


Figura 2. Resultados de la evaluación del desempeño docente según la edad de los residentes

Como se observa en el cuadro IV, el resultado del análisis factorial exploratorio del instrumento aplicado en línea, con rotación varimax arrojó valores de ajuste adecuados al modelo, con una varianza explicada del 82.2% y un alfa de Chronbach de 0.97.

Discusión

El objetivo fundamental del estudio fue la identificación de la percepción de los residentes acerca del desempeño de sus profesores. Se parte del supuesto que esta percepción es determinada por la calidad académica de la actividad docente, aunque variables intervinientes como, la edad y el género, fueron consideradas en este estudio.

La evaluación del desempeño docente es un elemento imprescindible en toda organización que lleve a cabo un programa de evaluación institucional de mejora continua con una comunicación abierta y en un clima de confianza que impacte favorablemente en la calidad de la práctica docente. Esta evaluación debe ser objetiva, ética, válida, confiable y útil.

En relación con el cuestionario, el análisis estadístico permitió identificar un alto nivel de fiabilidad, la varianza explicada 82.2% mediante el modelo de análisis factorial se consideró adecuada, por lo cual la medición obtenida mediante el instrumento es congruente con el constructo y sus dimensiones. Si bien, como se observa en el presente estudio, el instrumento tiende a una unidimensionalidad, la identificación de las diferentes dimensiones presentadas a priori en su aplicación antecedente y el mantenimiento de su estructura conceptual, implica una oportunidad de mejora de la actividad docente al identificar en que factor específico se requiere la capacitación.[16,17]

Cabe considerar que el instrumento en línea obtuvo mejores indicadores psicométricos en comparación con el cuestionario en papel.[15] Esto puede ser explicado estadísticamente por contar con un gran número de casos sujetos al análisis estadístico (NV=V734) y 78 profesores. El médico-residente contó, además, con la posibilidad de cumplimentar el cuestionario de forma personal y acorde con sus tiempos para evaluar el desempeño sin la presencia de una persona como observador, lo cual podría tener una influencia negativa o intimidante para los residentes, como sucede con la aplicación en papel. La aplicación en línea también tiene la ventaja de poder evaluar a una gran cantidad de docentes que se encuentran geográficamente dispersos, como en nuestro estudio, con el consecuente ahorro de tiempo y recursos financieros.

El desempeño docente del 73.1% de los profesores, fue considerado aceptable o excelente. Con base en el objetivo de este estudio, el 26.9% restante, merecen atención por parte tanto de la institución educativa, como de la asistencial para establecer programas de actualización y mejora de la actividad docente. De

Cuadro III Comparación de la evaluación del desempeño docente según género del residente (prueba T promedio general)

Género del residente	*N*	Media	Desviación típ.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Femenino	437	4.129	1.0281	-4.659	727.661	.000	-.3068	.0659	-.4361	-.1776
Masculino	297	4.436	.7548							

acuerdo a los promedios de los puntajes obtenidos en la escala Likert, se identifica una homogeneidad general que tiende a manifestarse en el buen nivel de desempeño de los profesores. Llama la atención que las desviaciones de la media son pequeñas y que no se identifica alguna dimensión con amplio predominio sobre las otras.

En el análisis de los resultados obtenidos en las cinco dimensiones que incluye el instrumento, se identifica la posibilidad de reforzar la capacitación en evaluación, considerando que esta dimensión fue la que obtuvo menor puntaje. Este resultado, podría explicarse al considerar que en general, los profesores no tienen las herramientas suficientes para evaluar a cabalidad el aprendizaje de los residentes de forma multidimensional.

Estos resultados son semejantes a los obtenidos en otros estudios donde se encontró que falta un mayor desarrollo del dominio conceptual y metodológico de las diversas técnicas de evaluación que pueden ser empleadas por el profesor, en especial, la importancia que tiene la evaluación de competencias en diversos escenarios clínicos.[15,18] En contraste, en el pregrado, al evaluar la función docente, los profesores del área básica tienen un conocimiento regular de la evaluación, en tanto que los profesores de preclínica su conocimiento sobre planificación, ejecución y evaluación es bueno.[19]

Vásquez y Gabalán[20,21] evaluaron el desempeño docente en el posgrado, mediante diversas fuentes de información como estudiantes, profesores y jefes inmediatos, destacando que, como elemento general, tienen una alta competencia disciplinar pero una baja competencia pedagógica, área de oportunidad para mejorar y optimizar los procesos de enseñanza aprendizaje en el posgrado. Este resultado es semejante al nuestro, aunque tenemos la limitante de que solamente utilizamos una fuente de información para valorar el desempeño docente, lo que abre una línea de investigación en nuestro contexto que tendrá que utilizar otras fuentes de información como lo recomienda Smith[22] que desarrolló el enfoque de «cuatro cuadrantes», que son auto-reflexión, revisión por pares, el aprendizaje y la experiencia de los estudiantes; este enfoque permite reunir datos sobre un fenómeno complejo desde una variedad de ángulos o fuentes para dar una imagen más precisa del desempeño docente.

Villavicencio[23] encontró que los profesores titulares obtienen una mejor evaluación en su desempeño docente en relación con los profesores ubicados en otras categorías académicas, denotando también que entre los diferentes periodos de evaluación se va incrementando la producción académica e investigación; en este caso, por la características del propio programa, únicamente se evaluó a los profesores titulares. Una línea derivada del presente estudio podría ser la incorporación de algunos otros profesores de la planta docente con el fin de generar otro tipo de comparaciones.

Es conveniente resaltar que en este estudio la evaluación de los profesores según su género, diferenció con mejores puntajes a los profesores de género masculino. Al respecto, se ha considerado que el género de los alumnos puede tener también cierta influencia en la evaluación de los profesores. En un estudio rea-

Cuadro IV Supuestos del modelo de desempeño docente (2008)[15] aplicaciones en papel y aplicación en línea

Supuestos del modelo	2008 Esperado	2008 Obtenido[15]	2013 Aplicación en línea
1. Determinante de la matriz de correlación múltiple	$p < 0.01$	$p = 0.0001$	$p = 0.0001$
2. Prueba de esfericidad de Bartlett	$p < 0.01$	$p = 0.0001$	$p = 0.0001$
3. Adecuación del muestreo (Kaiser-Meyer-Olkin)	≥ 0.60	0.89	0.98
4. Componentes principales y factores por obtener o confirmar (dimensiones del constructo)	≤ 5 a priori	11	3
5. Varianza explicada por el modelo	≥ 50.0%	52.5%	82.2%
6. Cargas mínimas de los reactivos para ser retenidos en los factores	≥ 0.50	0.51 a 0.80 para todas las variables	0.53 a 0.85
7. Coeficiente de confiabilidad alfa de Cronbach	≥ 0.70	0.95	0.97

lizado por Martínez *et al.*, con alumnos de pregrado, a diferencia de este trabajo, los estudiantes otorgaron mejores puntajes para profesores del sexo femenino.[24] Es muy probable que las diferencias entre los profesores hombres y mujeres sean reales y que respondan a formas de comportamiento diferentes en situaciones docentes, sin embargo al no ser concluyentes los estudios, consideramos que este aspecto debe ser meritorio de futuras exploraciones para dimensionar su verdadero valor.

Cabe señalar, que los alumnos más jóvenes tienden a valorar el desempeño de sus profesores con puntajes más bajos. Podría inferirse que las expectativas de los residentes más jóvenes no son satisfechas por los profesores, en cambio, los residentes de mayor edad parecen dimensionar mejor el desempeño de sus profesores. Esto último podría ser motivado por un mayor desarrollo de la independencia académica y en la solución de problemas clínicos conforme se avanza en el curso de la especialización.

En este trabajo se evaluaron cinco dimensiones educativas (Relación profesor-alumno y motivación, Metodología, Evaluación, Solución de problemas y Conocimiento de la materia), todas ellas forman parte de una práctica docente adecuada conforme al PUEM. Sin embargo, se debe señalar que en el programa académico no se tienen identificadas las competencias profesionales que deben poseer los profesores de Medicina Familiar.[14] En un estudio realizado en Canadá, se refieren las competencias de los profesores médicos, a saber: evaluación de programas, habilidades de comunicación, desarrollo curricular, teoría de la educación, liderazgo educativo, difusión y enseñanza clínica. En ese mismo trabajo, los autores concluyen que un buen educador clínico debe poseer las siguientes características: mantenerse activo en la práctica clínica, aplicar la teoría a la práctica educativa, promover la investigación educativa y servir como consultante a otros profesionales de la salud sobre cuestiones y problemas educativos.[25] Sería deseable que los profesores de medicina familiar pudieran poseer las anteriores características, lo cual seguramente mejoraría su calidad docente.

Los resultados de este trabajo pueden permitir el desarrollo de actividades institucionales orientadas al refuerzo de las áreas en las que los profesores resultaron mejor calificados e instrumentar estrategias dirigidas a su capacitación en las de menor valoración, estas acciones, favorecerán el logro satisfactorio de la competencia docente en los profesores de medicina familiar.

Con el propósito de mejorar la educación de los futuros especialistas en medicina familiar, y con base en la experiencia obtenida en el presente estudio, cabe considerar la oportunidad de desarrollar proyectos de investigación dirigidos a la identificación de las competencias específicas que deben poseer los profesores de medicina familiar para desempeñar mejor su función docente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los profesores y a los residentes participantes en el estudio de la especialización en medicina familiar.

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. American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurment in Education. The Standards for Educational and Psychological Testing. Washington, DC. 2014.
2. Valdés VH. “En un mundo de cambios rápidos, sólo el fomento de la innovación en las escuelas permitirá al sistema educacional mantenerse al día con los otros sectores.” En: OEI, editor. Encuentro Iberoamericano sobre Evaluación del Desempeño Docente [Internet]. México: OEI Encuentro Iberoamericano sobre Evaluación del Desempeño Docente.; 2000. (Consultado 7 Ene 2015). Disponible en: http: //www.oei.es/de/rifad01.htm
3. Rodríguez CR, Martínez GA, Ponce RER, Contreras E, Colina RC, Cerritos A. Una Nueva Estrategia para Evaluar la Calidad del Desempeño Docente en las Instituciones de Educación Superior. Rev la Educ Super. México; 2000; 29:115.
4. Valle R, Alaminos I, Contreras E, Salas LE, Tomasini P, Varela M. Student questionnaire to evaluate basic medical science teaching (METEQ-B) Rev Med IMSS. 2004; 42:405-12. (Consultado 7 Ene 2015).
5. Berk RA. Survey of 12 Strategies to Measure Teaching Effectiveness. International Journal of Teaching and Learning in Higher Education. 2005; 17(1): 48-62.
6. Mc Andrew M, Eidtson WH, Pierre GC, Gillespie CC. Creating an Objective Structured Teaching Examination to Evaluate a Dental Faculty Development Program. Journal of Dental Education 2012; 76(4): 461-471.
7. Luna SE, Torquemada GAD. Los cuestionarios de evaluación de la docencia por los alumnos: balance y perspectivas de su agenda. Rev Electrónica Investig Educ [Internet]. 2008;(1):10. (Consultado 7 Ene 2015). Disponible en: http://redie.uabc.mx/index.php/redie/article/view/201
8. Marsh HW, Roche LA. Making students’ evaluations of teaching effectiveness effective: The critical issues of validity, bias, and utility. Am Psychol [Internet]. 1997 [cited 2014 Jun 21]; 52(11). (Consultado 9 Ene 2015). Disponible en: http://psycnet.apa.orgjournals/amp/52/11/1187
9. McKeachie, W. Valoraciones de los alumnos: la validez del uso American Psychologist, 1997; 52(11): 1218-1225.
10. Molero López-Barajas D, Ruiz CJ. La evaluación de la docencia universitaria. Dimensiones y variables más relevantes [Internet]. Revista de Investigación Educativa. 2005 [cited 2014 Jun 21]: 57-84. (Consultado 8 Ene 2015). Disponible en: http://revistas.um.es/rie/article/view/98341
11. Fuentes MME, Herrero SJR. Dialnet [Internet]. Revista electrónica interuniversitaria de formación del profesorado. 1999. (consultado 9 Ene 2015). Disponible en: http://dialnet.unirioja.es/servlet/autor?codigo=2342713
12. CINDE. La evaluación del desempeño de los docentes: Teoría e investigación. 2007. Centro interuniversitario de desarrollo, Chile. (Consultado 10 Ene 2015). Disponible en: http://www.cinda.cl/download/libros/EVALUACI%C3%93N%20DEL%20DESEMPE%C3%91O%20DOCEN.pdf
13. Pérez RBA, Viniegra VL. La formación de profesores de medicina. Rev Invest Clin [Internet]. 2003;55 (3):281–288. (Consultado 10 Ene 2015). Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=15729&id_seccion=6&id_ejemplar=1623&id_revista=2
14. Facultad de Medicina. División de Estudiosvde Posgrado. Plan Único de Especialidades Médicas. México D.F.; 2009.
15. Martínez-González, A; Lifshitz-Guinzberg, A;Ponce-Rosas, R; Aguilar, V. Evaluación del desempeño doce nte en cursos de especialización médica. Validación de un cuestionario. Rev. Med. Inst Mex Seguro Social 2008; 46 (4):375-382.
16. Sáenz ML, Cárdenas ML, Rojas E. Efectos de la capacitación pedagógica en la práctica docente universitaria en salud. Rev. Salud pública 2010; 12 (3): 425-433, 2010.
17. Triviño X, Sirhan M, Moore P, Montero L. Experiencias en la implementación de un programa de formación en docencia para profesores de medicina en una universidad de Chile. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2014; 31(3):417-423.
18. Correa JE. La importancia de la evaluación por competencias en contextos clínicos dentro de la docencia universitaria en salud. Rev. Cienc. Salud 2012; 10 (1):73-82.
19. Alterio GH, Pérez HA. Evaluación de la función docente según el desempeño de los profesores y la opinión estudiantil. Educación Médica Superior. 2009; 23(3): 1-14.
20. Vásquez FE, Gabalán J. La evaluación docente en posgrado: variables y factores influyentes. Educ. Educ. 2012; 15 (3):445-460.
21. Vásquez FE. Gabalán J. Percepciones estudiantiles y su influencia en la evaluación del profesorado. Un caso en la Universidad Autónoma de Occidente, Cali-Colombia. RELIEVE, 2006; 12 (2):219-245. (consultado11 Ene 2015). Disponible en: http://www.uv.es/RELIEVE/v12n2/RELIEVEv12n2_3.htm
22. Smith, C. La construcción de la eficacia en la enseñanza a través de la evaluación y la respuesta específica: Conexión de evaluación para la mejora docente en educación superior Valoración y Evaluación de la Educación Superior, 2008; 33 (5):517-533.
23. Villavicencio JE. Evaluación del desempeño docente: la experiencia del Programa Académico de Odontología de la Universidad del Valle, 2005-2007. Colombia Médica. 2008;39 Supl 1.57-63.
24. Martínez-González A, Martínez-Stack J, Buquet-Corneto A, Díaz-Bravo P, Sánchez-Mendiola M. Satisfacción de los estudiantes de medicina con el desempeño de sus docentes, género y situaciones de enseñanza. Rev Investig en Educ Médica [Internet]. Secretaría de Educación Médica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2012; 10:64–74. (Consultado 4 May 2014). Disponible en: http://riem.facmed.unam.mx/node/195.
25. Sherbino J, Frank JR, Snell L. Defining the key roles and competencies of the clinician-educator of the 21st century: a national mixed-methods study. Acad Med [Internet]. 2014; 89(5):783-9. (Consultado 12 Ene 2015). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667507.

Revisión actual de la epidemiología de la leptospirosis

Marco Torres-Castro,[a] Silvia Hernández-Betancourt,[b]
Piedad Agudelo-Flórez,[c] Esteban Arroyave-Sierra,[c]
Jorge Zavala-Castro,[a] Fernando I. Puerto[a]

Current review of the epidemiology of leptospirosis

Spirochete bacteria *Leptospira* spp. is the causative agent of leptospirosis, antropozoonotic endemic disease in many parts of the world, mainly in underdeveloped countries with high levels of poverty. Its incidence and prevalence rates are higher and important in human populations living in tropical and subtropical climates. *Leptospira* spp., is capable of infecting more than 160 species of domestic and wild mammals, including human beings, causing various and nonspecific clinical manifestations that make the diagnosis of the disease rarely accurate. In Mexico, the first reports of leptospirosis dating from 1920 and is now considered a matter of public and animal health, mainly for the economic losses it generates. The aim of this paper is to present a review in Spanish, containing the most important aspects in the epidemiology of leptospirosis, to serve as a starting point for students and researchers who are interested about this endemic disease in Mexico.

Keywords	Palabras clave
Leptospira	Leptospira
Leptospirosis	Leptospirosis
Epidemiology	Epidemiologia
Review	Revisión

Recibido: 08/06/2015 **Aceptado:** 10/09/2015

La bacteria *Leptospira* spp. es el agente causal de la leptospirosis, enfermedad antropozoonótica con casos en todo el mundo, pero que se presenta con mayor frecuencia en climas tropicales o subtropicales. Afecta, además de al ser humano, a distintos mamíferos domésticos y silvestres. Los roedores sinantrópicos son sus principales reservorios, debido a que no desarrollan manifestaciones clínicas y alojan diversas serovares patógenas que se reproducen en sus túbulos renales favorecidas por el pH alcalino de su orina, principal vía de transmisión hacia los seres humanos y animales susceptibles.[1]

La leptospirosis se cataloga como una enfermedad emergente debido a los más de 500 mil casos anuales en seres humanos con una mortalidad que supera el 10%.[2] La Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasifica como enfermedad tropical desatendida, estimando una incidencia de 5.1 casos/100 000 personas en áreas endémicas y 14 casos/100 000 personas en epidemias.[3]

Diversos estudios concluyen que el aumento en la prevalencia e incidencia de leptospirosis se relaciona con las malas condiciones de vida, higiene y laborales de poblaciones humanas, cambios en los factores climáticos y presencia de reservorios y/u hospederos.[4] En México, la leptospirosis es significativa por su impacto negativo en la salud pública y pecuaria, especialmente en términos económicos.[5]

Agente etiológico, especies y serovares

La leptospirosis es ocasionada por bacterias espiroquetas pertenecientes al orden *Spirochaetales*, de la familia Leptospiraceae, género *Leptospira*.[6] En décadas pasadas la clasificación de dicho género comprendía dos grupos diferenciados por sus determinantes antigénicos, comportamiento bioquímico, capacidad de infección, crecimiento en cultivo, requerimientos nutricionales y otras propiedades fenotípicas: *Leptospira interrogans* sensu lato (con más de 250 serovares) y *Leptospira biflexa* sensu lato (con 60 serovares), siendo el primero patógeno y el segundo no patógeno, con bacterias aisladas en el medio ambiente.[7]

[a]Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Reemergentes, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México
[b]Departamento de Zoología, Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México
[c]Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

Comunicación con: Marco Torres-Castro
Teléfonos: (999) 924 5809, 924 5755
Correo electrónico: antonio.torres@correo.uady.mx

Resumen

La bacteria espiroqueta *Leptospira* spp. es el agente causal de la leptospirosis, enfermedad antropozoonótica endémica en varias regiones del mundo, principalmente en países poco desarrollados y con altos niveles de pobreza. Sus tasas de incidencia y prevalencia son más altas e importantes en poblaciones humanas que habitan en climas tropicales y subtropicales. *Leptospira* spp., además de afectar al ser humano, es capaz de infectar a más de 160 especies de mamíferos domésticos y silvestres, ocasionando diversas e inespecíficas manifestaciones clínicas que evitan que el diagnóstico de la enfermedad sea certero. En México, los primeros reportes de leptospirosis datan de 1920 y actualmente se le considera un problema de salud pública y pecuaria, principalmente por las pérdidas económicas que genera. El objetivo de este trabajo es presentar una revisión en idioma español, que contenga los aspectos más relevantes en la epidemiología de la leptospirosis, para que sirva de punto de partida a estudiantes e investigadores que tienen interés sobre esta enfermedad endémica en México.

Actualmente, la clasificación del género *Leptospira* comprende 21 especies (caracterizadas por el análisis filogenético del gen 16S rRNA y su patogenicidad) divididas en tres cladas: 1. Siete especies saprófitas: *L. biflexa, L. wolbachii, L. meyeri, L. vanthielii, L. terpstrae, L. yanagawae* y *L. idonii; 2.* Nueve especies patógenas: *L. interrogans, L. kirschneri, L. borgpetersenii, L. santarosai, L. noguchii, L. weilii, L. alexanderi, L. kmetyi* y *L. alstoni*; 3. Cinco especies intermedias: *L. inadai, L. broomii, L. fainei, L. wolffii* y *L. licerasiae*.

Asimismo, basados en la homología y estructura antigénica se han identificado más de 320 serovares, pertenecientes principalmente a especies patógenas.[8]

Las serovares patógenas tienen la capacidad de colonizar órganos de individuos afectados, principalmente riñones, hígado y pulmones. Además, subsisten y se conservan infectantes en diversos medios como suelo húmedo, ríos, lagos, agua estancada, pantanos y lodo. También se les ha aislado en vísceras, leche y carnes frías.[9] En contraste, son sensibles a la acidez, desecación, congelamiento, variaciones en el pH (desactivándose en menores de seis o mayores de ocho) y pasteurización.[10,11] Orina ácida, antisépticos y desinfectantes no permiten su sobrevivencia y son sensibles a varios antibióticos, incluyendo la penicilina.[9]

Características morfológicas, celulares y moleculares

Las leptospiras son bacterias aerobias estrictas que poseen las enzimas oxidasa, catalasa y peroxidada.[10] Su forma generalmente es helicoidal, están enrolladas en dirección a las manecillas del reloj y presentan en uno o ambos extremos una leve curvatura, característica de las leptospiras patógenas. Su movilidad, que se produce por fibrillas axiales insertadas en una protuberancia al final del cuerpo citoplasmático, varía dependiendo del medio donde se cultiven.[1] Su diámetro es de aproximadamente 0.25 µm y su longitud oscila entre 6-25 µm. Su visualización en cortes histológicos se logra con impregnación de plata o por inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia. Estas bacterias crecen lento en medios líquidos o sólidos suplementados con ácidos grasos, vitaminas B1 y B12 y fuentes de nitrógeno. Los medios de Fletcher, Kortoff, Schüffner y EMJH son los más empleados para su cultivo.[12]

Leptospira spp. ha desarrollado estructuras superficiales comunes en bacterias Gram positivas (+) y Gram negativas (-), la doble membrana y la presencia de lipopolisacáridos (LPS) son características de las Gram negativas, mientras que la asociación entre la membrana citoplasmática con la mureína de la pared celular es parte de las Gram positivas.[7] No obstante, debido a la conformación de su pared celular y la estructura de los LPS (antígenos principales), se les considera como Gram negativas.[9]

Herramientas moleculares han permitido descifrar el genoma completo de distintas especies de leptospiras: consiste de dos cromosomas circulares y es más largo en comparación con el de otras espiroquetas como *Treponema* spp. y *Borrelia* spp.[1,8] Cada cromosoma presenta un contenido de guanina y citosina entre un 35-41% y un tamaño de 3.9-4.6 Mb.[6, 8]

Epidemiología

Leptospira spp. es capaz de infectar al ser humano y a más de 160 especies de mamíferos domésticos y silvestres;[7,12] aunque su circulación también se ha reportado en reptiles, aves y anfibios.[13]

La leptospirosis humana y/o animal está presente en todos los continentes (exceptuando Antártida) e islas, por lo que presumiblemente es la zoonosis más distribuida a nivel mundial.[12] Su incidencia es más importante en poblaciones rurales de climas tropicales y subtropicales y en áreas inundables, presentando picos de junio a noviembre.[4] Por otra parte, un número mínimo de casos se diagnostican en climas áridos o desérticos y en naciones desarrolladas, generalmente en personas que han viajado a países endémicos.[8] Existen estudios que concuerdan en que la leptospirosis representa del 20-40% de las enfermedades febriles de etiología desconocida en seres humanos. Asimismo, en países endémicos alrededor del 10 % de las admisiones a hospitales pueden ser atribuibles a ésta infección.[14]

Leptospirosis humana en México

El primer reporte sobre este padecimiento en México se realizó en la ciudad de Mérida, Yucatán, en el año de 1920, durante un supuesto brote de fiebre amarilla.[15] En años siguientes, aparecieron encuestas serológicas que identificaron pacientes seropositivos en Campeche, Tabasco, Veracruz, Tamaulipas, Colima y Distrito Federal (DF).[16-18] No obstante, los intereses por delimitar los verdaderos alcances de la enfermedad en territorio nacional comenzaron en la década de los noventas: Gavaldón *et al.*[19] realizaron un estudio en 206 donadores de sangre contra siete serovares de *L. interrogans*, demostrando un 7% de seropositividad. Asimismo, de 1990 a 1995, investigadores del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas (INDRE) de la Secretaría de Salud (SSA), examinaron 446 muestras de pacientes con probable diagnóstico de leptospirosis, encontrando en el 46% de los casos gammaglobulinas contra serogrupos de *L. interrogans*.[10]

Históricamente, las tasas de prevalencia e incidencia de leptospirosis humana en México han sido variables debido al empleo de diferentes laboratorios y pruebas, así como de discrepancias en los valores y criterios en la interpretación de los resultados.[20] En 1998, el INDRE recopiló 119 casos positivos distribuidos principalmente en el DF, Hidalgo y Guerrero.[21] En el periodo 2003-2008, la tasa de infección nacional fue de 0.6-2.1 casos/10 000 habitantes.[22] En el año 2010, la incidencia también varió de 0.05-10 casos/10 000 habitantes, acumulándose 483 casos nuevos en Tabasco, Baja California Sur, Colima y Campeche. En el 2012, la SSA por medio de la Dirección General de Epidemiología (DGE), confirmó 481 casos positivos de leptospirosis humana, siendo Tabasco el Estado más afectado con 255 pacientes.[23]

Reservorios naturales

Distintos animales mamíferos están involucrados en el ciclo de transmisión de la leptospirosis; sin embargo, los de mayor importancia son los reservorios naturales, pequeños mamíferos silvestres o sinantrópicos pertenecientes al orden de los roedores,[6] los cuales mantienen una relación comensal con las espiroquetas (transfiriéndolas a sus crías en el útero o en el periodo neonatal)[7] y aseguran la circulación de serovares patógenos en áreas geográficas determinadas sin necesidad de hospederos accidentales involucrados.[13] Los géneros sinantrópicos *Rattus* y *Mus* han sido identificados como los principales diseminadores de *Leptospira* spp.,[24] debido a su notable capacidad de eliminar bacterias en su orina. Cuantificaciones hechas en orina de ratas infectadas experimentalmente han revelado concentraciones de 100 millones de bacterias/ml.[25] Otro factor que extiende o limita la participación de los reservorios en el ciclo de transmisión es el promedio de vida, ya que a mayor longevidad es mayor la oportunidad de diseminar espiroquetas viables.[26]

Las serovares que circulan en seres humanos o animales dependen en gran medida de la variedad de reservorios presentes, esto se confirma en que las tasas más altas de infección con serovares distintas se reportan en áreas con elevado número de roedores. De igual manera, cuanto más numerosa es la población de reservorios más frecuente es la transmisión inter e intraespecífica.[1,26]

Hospederos accidentales

Los hospederos son animales que se infectan fortuitamente con leptospiras para la cual no representan un reservorio natural, pero son capaces de excretar espiroquetas en su orina por meses o años, por lo que se les conoce también como portadores temporales.[12] La infección en ellos se adquiere principalmente vía contacto indirecto por contaminación ambiental con orina de reservorios positivos. Potencialmente cualquier animal vertebrado puede ser considerado susceptible a una infección y convertirse en hospedero accidental.[27]

Los animales portadores frecuentemente son especies domésticas (cuadro I). Por su parte, la fauna silvestre cumple una doble función en el ciclo de transmisión de *Leptospira* spp., ya que puede considerarse reservorio de serovares silvestres y ser fuente de infección interespecífico, o también un hospedero susceptible al entrar en contacto con serovares domésticas.[28]

Los porcentajes de infección o seroconversión en hospederos accidentales varían de 2-46% dependiendo de la serovar o especie involucrada.[29] Igualmente, según las condiciones de la región donde se ejecuta el estudio los serovares identificados pueden cambiar.[5,11,27]

Factores medioambientales y antropogénicos

El ciclo de infección de la leptospirosis está fuertemente influenciado por los factores medioambientales y antropogénicos presentes, la población circulante de reservorios y hospederos, y la diversidad de serovares prevalentes; por lo que la interacción entre estos factores traza la generación de brotes y epidemias.[14]

Los factores medioambientales más relevantes en la dinámica de transmisión de *Leptospira* spp. son: temperatura, humedad y precipitación pluvial, los cuales actúan en sinergia con variantes antropogénicas como densidad poblacional, tipo de vivienda, programas de sanitización en agua de consumo, manejo de residuos, uso de tierra, deforestación y degradación medio ambiental.[30] Dicha sinergia, resulta en la variación de las tasas de prevalencia e incidencia de leptospirosis entre naciones, e incluso entre regiones de un mismo país, situación particular en América Latina, donde la leptospirosis es la enfermedad zoonótica de mayor relevancia.[4] Otro factor antropogénico que contribuye a la dinámica de infección es la introducción de animales portadores de serovares distintas a las endémicas en una región.[26]

Investigaciones señalan que la clave para comprender la epidemiología de la leptospirosis se encuentra en los elementos climáticos, particularmente la precipitación pluvial.[6,30] El Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC), advierte que el incremento en las lluvias en zonas tropicales ha elevado el riesgo de transmisión de *Leptospira* spp. a través de la contaminación de fuentes de agua consumibles por poblaciones de roedores positivos. Muestra de lo anterior, son las epidemias y brotes en Guyana, India, Kenia, Laos, Nueva Caledonia y Tailandia, en las cuales destaca también la conexión entre el padecimiento, los elementos climáticos, la pobreza y la insalubridad.[3]

Transmisión en seres humanos

El ciclo de transmisión de leptospirosis inicia con la presencia de reservorios y hospederos portadores de bacterias en sus túbulos renales de donde son excretadas por la orina (leptospiruria) contaminando agua, suelo, instalaciones, pasturas, alimentos, etc., medios donde permanecen viables hasta infectar nuevos hospederos susceptibles.[29,31,32] La leptospiruria en los reservorios es más intensa, constante y prolongada que la de los hospederos, la cual es de intensidad baja, intermitente y breve.[33]

La infección en seres humanos aparece generalmente por la exposición accidental a orina conteniendo espiroquetas o por contacto con algún medio contaminado.[30] Las otras vías documentadas son: contacto con secreciones, tejidos y/o sangre de individuos positivos,[1] inhalación de aerosoles[11] e ingesta de alimentos antihigiénicos.[32] La infección también se transmite por la mordida de animales positivos.[7]

La transmisión indirecta entre seres humanos se ha demostrado ocasionalmente debido a que el pH ácido de la orina humana limita la sobrevivencia de las espiroquetas.[20] En este contexto, existen investigaciones que comprueban que el ser humano es responsable de la circulación de *Leptospira spp*. en ecosistemas particulares, consecuencia de la excreción de espiroquetas durante semanas o meses.[34] Se ha documentado un caso de transmisión directa vía contacto sexual[32] y otro caso probable vía ingesta de leche materna.[35]

La leptospirosis en seres humanos también puede ser adquirida a través de actividades ocupacionales, recreativas o exposiciones en laboratorios. Por ello, la ocupación es un factor de riesgo importante debido

Cuadro I Serovares de *Leptospira* spp. identificados en hospederos accidentales domésticos

Hospederos domésticos	Serovares
Cerdo	*Pomona*, *tarassovi*, *bratislava*, *canicola*, *icterohaemorrhagiae*, *muenchen*, *grippotyphosa*.
Vacas	*Hardjo*, *pomona*, *grippotyphosa*.
Caballo	*Bratislava*, *hardjo*, *pomona*, *canicola*, *icterohaemorrhagiae*, *sejroe*.
Perros	*Canicola*, *pomona*, *grippotyphosa*, *icterohaemorrhagiae*, *pyrogenes*, *paidjan*, *tarassovi*, *ballum*, *bratislava*.
Oveja y cabra	*Hardjo*, *pomona*, *grippotyphosa*, *ballum*.
Gatos	*Canicola*, *icterohaemorrhagiae*, *copenhageni*, *munchen*, *bataviae*, *Castellonis*, *mangus*, *panama*, *cynopteri*, *grippotyphosa*, *pomona*.

Modificada de: 5, 11 y 27

a que suele presentarse en trabajadores en contacto con animales, sus productos y/o subproductos,[4] o que laboran en terrenos húmedos y/o zonas semi-inundadas.[31] En Europa, la infección se asocia con la convivencia inadecuada con animales domésticos, principalmente perros, bovinos y porcinos.[3] Otros factores que conllevan un mayor riesgo de transmisión son: inadecuada disposición de basura y alcantarillado, contacto con aguas de regadío o residuo,[34] caminar descalzo en calles no pavimentadas y/o encharcadas[20] y compartir la vivienda con reservorios u hospederos.[24]

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. Bharti AR, Nally JE, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 2003;3 (12):757-771.
2. Bourhy P, Collet L, Clément S, Huerre M, Ave P, Giry C, et al. Isolation and characterization of new Leptospira genotypes from patients in Mayotte (Indian Ocean). PLoS Negl Trop Dis 2010; 4:e724.
3. World Health Organization. Report of the second meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group 2011 (consultado 2012 sept 12). Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501521_eng.pdf.
4. Donaires LF, Céspedes MJ, Sihuincha MG, Pachas PE. Determinantes ambientales y sociales para la reemergencia de la leptospirosis en la región amazónica del Perú, 2012. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2012; 29(2):280-284.
5. Carvajal-de la Fuente V, Zapata-Campos C, Loredo-Osti J, López-Zavala R, Jasso-Obregón J., Martínez-Bautista E. Seroprevalence and risk factors associated with leptospirosis (L. interrogans) in bovine cattle in northeastern Mexico. Thai J Vet Med 2012; 42(1):7-12.
6. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. Nat Rev Microbiol 2009; 7 (10):736-747.
7. Levett PN. Leptospirosis: a forgotten zoonosis? Clin Appl Immunol Rev 2001; 4(6):435-448.
8. Lehmann JS, Matthias MA, Vinetz JM, Fouts DE. Leptospiral pathogenomics. Pathogens 2014; 3(2): 280-308.
9. Abuauada MC, Osorio G, Rojas J, Pino L. Leptospirosis: presentación de una infección fulminante y revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol 2005; 22(1):93-97.
10. Carrada-Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Patol Clin 2005; 52(4):246-256.
11. Lucheis SB & Ferreira Jr. RS. Ovine leptospiroris in Brazil. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis 2011; 17 (4):394-405.
12. Adler B & De la Peña MP. Leptospira and leptospirosis. Vet Microbiol 2010; 140(3-4):287-296.
13. Jobbins SE & Kathleen AA. Evidence of Leptospira sp. infection among a diversity of African wildlife species: beyond the usual suspects. Trans R Soc Trop Med Hyg 2015; 109(5):349-351.
14. Wuthiekanun V, Sirisukkarn N, Daengsupa P, Sakaraseraane P, Sangkakam A, Chierakul W, et al. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis, Thailand. Emerg Infect Dis 2007; 13(1):124-126.
15. Noguchi H & Kligler IJ. Immunological studies with a strain of Leptospira isolated from a case of Yellow Fever in Merida, Yucatan. J Exp Med 1920; 32(5):627-637.
16. Varela G, Curbelo A, Vázquez A, Guzmán E. Estudio de leptospirosis en las ciudades de Veracruz, Tampico y México, de la República Mexicana. Rev Inst Salubr Enf Trop 1954; 14(3):123-131.
17. Varela G, Vázquez A, Mancera L. Investigación de aglutininas para Leptospira icterohaemorrhagiae, L. pomona y L. canicola en sueros humanos y de animales de diversos Estados de la República Mexicana. Rev Inst Salubr Enf Trop 1958; 18(15):31-42.
18. Varela G & Zavala J. Estudios serológicos de leptospirosis en la República Mexicana. Rev Inst Salubr Enf Trop 1961; 21(1 y 2):49-52.
19. Gavaldón DG, Cisneros MA, Rojas N, Moles-Cervantes LP. La importancia de la leptospirosis en México. Detección de anticuerpos anti-Leptospira en una población de donadores de sangre. Gac Med Mex 1995; 131(3):289-292.
20. Velasco-Castrejón O, Rivas SB, Hernández JE, Hernández EM. Diagnóstico de leptospirosis cónica, comparación entre la aglutinación microscópica y tres técnicas diagnósticas confirmatorias. Rev Cubana Med Trop 2007; 59(1):8-13.
21. Norma Oficial Mexicana NOM-029-SSA2-1999 (consultado 2013 sept 15). Disponible en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/029ssa29.html.
22. Consejo Nacional de Población. Anuarios de morbilidad. Proyecciones población CONAPO. México, 2000-2008 (consultado 2014 feb 02). Disponible en http://www.dgepi.salud.gob.mx.
23. Salud/DGE/SINAVE. Notificación Semanal de Casos Nuevos de Enfermedad 2012 (consultado 2014 dic 20). Disponible en http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/28_2012_Manual_SUIVE_vFinal_24oct12.pdf.
24. Cosson JF, Picardeau M, Mielcarek M, Tatard C, Chaval Y, Suputtamongkol Y, et al. Epidemiology of leptospira transmitted by rodents in southeast Asia. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8(6):e2902.
25. Tilahun Z, Reta D, Simenew K. Global epidemiological overview of leptospirosis. Intl J Microbiol Res 2013; 4(1):9-15.
26. Corrêa SHR, Vasconcellos SA, Morais Z, Teixeira AA, Dias RA, Guimarães MABV, et al. Epidemiologia da Leptospirose em animais silvestres na Fundação Parque Zoológico de São Paulo. Braz J Vet Res Anim Sci 2004; 41(3):189-193.
27. Méndez C, Benavides L, Esquivel A, Aldama A, Torres J, Gavaldón D, et al. Pesquisa serológica de Leptospira en roedores silvestres, bovinos, equinos y caninos en el noreste de México. Rev Salud Anim 2013; 35(1):25-32.
28. Jiménez-Nicholls L, Pérez J, Loaiza J, Ocampo M, Agudelo-Flórez P. Determinación de la frecuencia de leptospirosis en felinos y primates del parque zoológico Santa Fe, Medellín, Colombia. Revista CES/Medicina Veterinaria y Zootecnia 2009; 1(4):39-47.
29. Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP, Sehgal SC. Leptospiral carrier state and seroprevalence among animal population –a cross-sectional sample survey in Andamana and Nicobar Islands. Epidemiol Infect 2003; 131(2):985-989.
30. Kamath R, Swain S, Pattanshetty S, Nair NS. Studying risk factors associated with human leptospirosis. J Glob Infect Dis 2014; 6(1):3-9.
31. Monahan AM, Miller IS, Nally JE. Leptospirosis: risks during recreational activities. J Appl Microbiol 2009; 107(3):707-716.
32. Flores-Castro R. La situación actual de las zoonosis más frecuentes en el mundo. Gac Med Mex 2010; 146(6):423-429.
33. Michel V, Branger C, Andre-Fontaine G. Epidemiology of leptospirosis. Rev Cubana Med Trop 2002; 1(54):7-10.
34. Ganoza CA, Matthias MA, Saito M, Céspedes M, Gotuzzo E, Vinetz JM. Asymptomatic renal colonization of humans in the Peruvian Amazon by Leptospira. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4(2):e612.
35. Bolin CA & Koellner P. Human-to-human transmission of Leptospira interrogans by milk. J Infect Dis 1988; 158(1):246-247.

Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales

Victor Manuel Rivera-Olmos,[a] Marisela C. Parra-Bernal[b]

Cannabis: Effects in the Central Nervous System. Therapeutic, societal and legal consequences

The consumption of marijuana extracted from Cannabis sativa and indica plants involves an important cultural impact in Mexico. Their psychological stimulatory effect is widely recognized; their biochemical and molecular components interact with CB1 and CB2 (endocannabinoid system) receptors in various central nervous system structures (CNS) and immune cells. The psychoactive element Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) can be reproduced synthetically.
Systematic reviews show evidence of therapeutic effectiveness of therapeutic marijuana only for certain symptoms of multiple sclerosis (spasticity, spasms and pain), despite attempts for its widespread use, including refractory childhood epilepsy. Evidence indicates significant adverse effects of smoked marijuana on the structure, functioning and brain connectivity. Cannabis exposure during pregnancy affects fetal brain development, potentially leading to later behavioral problems in children. Neuropsychological tests and advanced imaging techniques show involvement in the learning process in adolescents with substance use. Also, marijuana increases the cognitive impairment in patients with multiple sclerosis.
Social and ethical consequences to legally free marijuana for recreational use may be deleterious transcendentally. The medicinal or psychoactive cannabinol no addictive effect requires controlled proven efficacy and safety before regulatory approval studies.

Keywords	Palabras clave
Cannabis	Cannabis
Medical Marijuana	Marihuana Medicinal
Legislation, Drug	Legislación de Medicamentos
Drug and Narcotic Control	Control de Medicamentos y Narcóticos

Recibido: 24/11/2015 **Aceptado:** : 26/01/2016

En el siglo XVI, las semillas y la hierba de cáñamo (cannabis) eran originalmente utilizadas para producir fibras de cuerdas de barco y tejidos; posteriormente, fueron traídos a la Nueva España por Hernán Cortés en, aproximadamente, 1521, y la planta comenzó a ser cultivada en la región a partir de 1545.

La planta de cannabis ya era conocida por más de dos milenios en China e India, donde además de sus utilidades textiles, las hojas de la variedad botánica índica, eran procesadas para ser fumadas y experimentar su atractivo efecto psicodélico. En su forma de hachís (Cannabis sativa), la cual se extrae de resinas de plantas de mariguana, se presenta como bloques que al pulverizarlos se pueden utilizar para elaborar cigarrillos o en artefactos para su inhalación. Esta variedad se difundió en Persia, los países del medio oriente, el norte de África y aún continúa su consumo (ilegal) en Europa y en los Estados Unidos.

Impacto cultural e histórico en México. Accesibilidad terapéutica

Debido a la influencia de los esclavos africanos llegados a México entre los siglos XVII y XIX, y por los efectos medicinales ancestralmente asignados a la planta por el folclor popular, esta tendió a emplearse furtivamente en algunos niveles sociales. Dado que tradicionalmente las curanderas eran llamadas "Marías" o "Juanas", con el transcurso del tiempo la conjunción de los términos resultó en la mixtura lingüística: mariguana (fonéticamente también expresada como marihuana), palabra comúnmente usada en español, mientras que en inglés y ciertos idiomas romances el término se adhiere a la etimología original: marijuana.

A través de la historia, el consumo habitual de la mariguana pasó de ser un acto ritual medicinal a tener un uso recreativo y psicológicamente estimulante, siendo considerado durante el siglo XIX y los años tempranos del XX "como una mala costumbre" de los grupos sociales "peligrosos": léperos, prisioneros y soldados.

Durante la Revolución Mexicana de 1910, el consumo de mariguana fue común tanto por las fuerzas

[a]Profesor Emérito Distinguido, Departamento de Neurología, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EUA
[b]Hospital México Americano, Universidad de Guadalajara, Ex Presidenta de ANNIMSS, Presidenta Fundadora del Colegio de Neurólogos de Jalisco, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Victor Manuel Rivera-Olmos
Teléfono: (832) 407 0668
Correo electrónico: vrivera@bcm.edu

Resumen

El consumo de la mariguana conlleva un importante impacto cultural en México. Su efecto psicológicamente estimulante es ampliamente reconocido, sus componentes bioquímicos y moleculares interactúan con los receptores CB1 y CB2 (sistema endocannabinoide) en diversas estructuras del sistema nervioso central (SNC) y de las células inmunes. El elemento psicoactivo Δ-9-Tetrahidrocannabinol (THC) puede ser reproducido sintéticamente.
Revisiones sistemáticas muestran evidencia en efectividad del consumo de mariguana terapéutica solo para ciertos síntomas de esclerosis múltiple (espasticidad, espasmos y dolor), a pesar de los intentos para su uso extenso, incluyendo epilepsias infantiles refractarias. La evidencia señala importantes efectos adversos de la mariguana fumada sobre las estructuras, el funcionamiento y la conectividad cerebral. La exposición al cannabis durante el embarazo afecta el desarrollo cerebral del feto, pudiendo generar problemas conductuales tardíos en los hijos. Pruebas sensitivas neuropsicológicas y avanzadas técnicas imagenológicas demuestran afectación en el proceso de aprendizaje en adolescentes consumidores. Asimismo, la mariguana aumenta el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. Las consecuencias sociales y éticas al liberar legalmente mariguana para uso lúdico pueden ser trascendentalmente deletéreas. El cannabinol medicinal sin efecto psicoactivo o adictivo requiere de estudios controlados de eficacia y seguridad comprobadas antes de su aprobación regulatoria.

rebeldes como por las federales (popularmente se le reconocía como "mota" o "yerba"), así como por los soldados del Gobierno durante la llamada Guerra Cristera entre 1928 y 1929.[1]

Posteriormente, sus efectos fueron pregonados en México por la intelectualidad bohemia, artistas y escritores desde 1920, dando origen a la "cultura de las azoteas" en la Ciudad de México, donde "se fumaba, disertaba y creaba" hasta la actualidad.[2]

A través de su cultivo, el cuál es ilegal en México sobre todo en cantidades industriales, la exportación ilícita a los Estados Unidos (EUA), donde existe una gran demanda en la mayoría de los estados, ha sido motivo de preocupación transnacional, constituyéndose en elemento de las actividades del denominado narcotráfico.

Cannabis: efectos en el sistema nervioso central (SNC) y consecuencias legales

En México, durante las últimas décadas se han desarrollado activismos sociales a favor de la liberación de la mariguana por algunas organizaciones, como la llamada Derecho Cultural Psicoactivo así como por el Movimiento Cannábico Mexicano. Las iniciativas Conde, introducidas en la LX legislatura del Congreso mexicano (2006-2009) por la Diputada Federal, Elsa Conde, no produjeron resultados en esa época. Otros esfuerzos políticos y constitucionales más recientes, como la propuesta sobre el derecho a la producción y consumo de cannabis con fines personales de carácter lúdico promovida por la Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable y Tolerante (SMART), que fue presentada para debate en la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación en noviembre de 2015, ha provocado un gran interés en el tema y polémica a nivel nacional.

La legalización de la mariguana para uso recreativo se sustenta en la premisa sobre la necesidad de descriminalizar un hábito que, teóricamente, es menos peligroso y menos tóxico a largo plazo que el tabaquismo y alcoholismo, y por supuesto menor al de otras drogas ilícitas, narcóticos y estupefacientes.

Otros grupos promueven la aprobación de formulaciones de cannabinoides (productos derivados de la mariguana) para uso medicinal, incluyendo el cannabidiol (CBD). La mayoría de estos productos son propuestos con bases primordialmente anecdóticas, más que evidenciables.

Para evaluar adecuada y racionalmente esta preocupación de salud pública, la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud, órgano con la responsabilidad de aprobación y monitoreo de medicamentos (y moléculas terapéuticas nuevas), de acuerdo con su estructuración estatuaria actual, requeriría de estudios controlados que mostraran datos convincentes y aceptables de eficacia y seguridad aplicados a cualquier cannabinoide propuesto como medicamento.

Existen muy pocos cannabinoides que han prevalecido al desafío de ensayos controlados. La nabilona es el único cannabinoide sintético de Δ-9-Tetrahidrocannabinol (THC), hasta ahora aprobado en México. Se utiliza como tratamiento de segunda línea para la náusea y vómito refractario causados por quimioterapia para cáncer, y como adyuvante en el manejo de dolor crónico. La nabilona está categorizada dentro del Grupo II de medicamentos restringidos en la fracción I, Estupefacientes (Artículo 226 de la Ley General de Salud, México).

Dos productos de CBD a los que se les han atribuido efectos beneficiosos en el manejo de ciertos tipos de epilepsia infantil de difícil control continúan bajo estudio y se les ha otorgado la denominación de "drogas huérfanas" por la FDA (Administración de alimentos y Medicamentos de los EUA), adhiriéndose a estrictas normas institucionales y regulatorias. Por razones humanitarias y de compasión, y debido al

gran interés mediático, a pesar de que en los EUA los estudios que buscan establecer su eficacia real y seguridad no se han completado, la COFEPRIS aprobó en 2015 el uso de uno de estos compuestos por una instrucción judicial a favor de una paciente mexicana. El medicamento fue donado por la compañía farmacéutica productora del mismo y enviado de los EUA. Este intento de tratamiento debe estar bajo estricto monitoreo neuropediátrico.

El cultivo actual de mariguana se ha desarrollado con una gran sofisticación técnica. El THC es el mayor componente químico y farmacológicamente activo presente en las plantas de mariguana, principalmente en las hojas y flores femeninas no fecundadas.

Dependiendo del proceso de cultivo y de las manipulaciones botánicas, la concentración de THC en las plantas de mariguana se ha incrementado de 3 a 3.5% en 1980 a más de 20% en la última década.[3] El CBD se encuentra presente en una proporción menor en las hojas y mayormente en el tallo (cáñamo), que está prácticamente desprovisto de THC. El análisis químico tan solo ha demostrado trazos de esta molécula en cáñamo,[4] el cual se utilizaba como material para elaborar papel, fibras y tejidos, ahora en desuso. La concentración de CBD en ciertos elementos anatómicos de la planta se ha aprovechado industrialmente para la producción de aceites que se ofrecen en la actualidad como otra modalidad para uso medicamentoso oral, con efectos psicoactivos presumiblemente mínimos o ausentes. Otros constituyentes sin aparentes propiedades psicoactivas son: cannabigerol y cannabinol.

Los compuestos de mariguana y los cannabinoides activan receptores endocannabinoides en el SNC, siendo los principales: CB1 y CB2. Los receptores CB1 se encuentran en alta concentración en el hipocampo, cerebelo, ganglios basales, corteza prefrontal y sistema límbico[5] (cuadro I). Los receptores CB2 se localizan en células inmunes y regulan descargas de citoquinas.[6]

Es factible que los receptores endocannabinoides interactúen, asimismo, con neurotransmisores dentro del SNC, haciendo su efecto fisiopatológico aún más complejo.

La industria farmacéutica internacional ha producido extracto oral de cannabis (EOC), varios productos de CBD y compuestos sintéticos de THC. Su administración oral en forma de tabletas o de aceite (favorecida en pediatría) produce efectos farmacodinámicos y quinéticos más consistentes y medibles que la administración fumada, vaporizada o en forma de aerosol rociado por vía oromucosal.

El efecto (sensación) al fumar un cigarrillo de mariguana es experimentado por el sujeto después de unos segundos o minutos, con un efecto máximo después de 30 minutos y con duración del efecto de entre 2 y 3 horas. La concentración plasmática máxima de THC ocurre dentro de los primeros 10 minutos y disminuye aproximadamente a 60% del nivel pico a los 15 minutos y 20% hacia los 30 minutos después de la inhalación repetida. Si el cigarrillo se comparte con otros fumadores, la absorción sistémica de THC es entre 25 y 27% del contenido total.[7]

Cuadro I Concentración de receptores CB1 en el cerebro

Región cerebral	Función
Alta densidad CB1	
Substantia Nigra	Gratificación, addicción, función motora dopaminérgica
Cerebelo	Coordinación y control motor
Globus pálidus	Movimiento voluntario, tono muscular
Núcleo caudado	Aprendizaje, sistemas de memoria, control motor
Moderada densidad CB1	
Corteza cerebral	Proceso de toma de decisiones, cognición, conducta emocional
Putamen	Movimiento, aprendizaje, tono muscular
Amígdala	Ansiedad y estrés, emoción y miedo, dolor
Hipocampo	Memoria y aprendizaje
Baja densidad CB1	
Hipotálamo	Control neuroendócrino, apetito, temperatura corporal
Mínima o ausente densidad CB1	
Mesencéfalo, región pontina, médula oblongata, tálamo	Diversas funciones motoras, sensoriales y autonómicas

Medical Marijuana and other Cannabinoids: Texas Physicians & Physician Assistants 2016, NetCE

Cuadro II Evidencia médica de efectividad de Cannabinoides

Problema neurológico	Resultado
Espasticidad	EOC es *efectivo*/EOC y THC son *posiblemente efectivos* (O), (S) hasta 1 año THC y Nabiximols son probablemente efectivos (S)
Dolor central neuropático y espasmos dolorosos en EM	EOC es *efectivo* THC y Nabiximols son *probablemente efectivos* (S)
Disfunción vesical neurogénica	Nabiximols son *probablemente efectivos* reduciendo frecuencia urinaria hasta 10 semanas (O)
Epilepsias infantiles refractarias en extremo	CBD *son posiblemente efectivos* (S y O), pero se requiere completar los estudios basados en evidencia

EOC = Extracto oral de cannabinoides; THC = Δ-9-tetrahidrocannabinol; EM = Esclerosis Múltiple; O = objetivamente; S = subjetivamente

Evidencia médica de eficacia de cannabinoides

Las revisiones sistemáticas basadas en evidencia para evaluar ensayos terapéuticos aleatorizados y controlados, han sido realizadas por la American Academy of Neurology (AAN),[8] la Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH)[9] y la División de Abuso de Drogas y Alcohol de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard.[10]

El Subcomité de la AAN para el Desarrollo de Guías (Terapéuticas), revisó 1729 documentos de las fuentes más referenciadas de literatura en MEDLINE, Web of Science y Scopus, entre otras, concentrando datos de 63 artículos formales, seleccionando 33 que cumplían con criterios de estudios Clase I, II y III proveyendo evidencia analizable.

Adjudicando niveles de evidencia al resultado de los estudios empleando cannabinoides que fueron analizados como "efectivo", "probablemente efectivo" y "posiblemente efectivo", el CBD y el THC mostraron resultados positivos con diferentes niveles de calidad en espasticidad secundaria a esclerosis múltiple (EM), así como en dolor central neuropático y espasmos dolorosos en EM (cuadro II).

Resultados de esa misma revisión mostraron un resultado "probablemente inefectivo", "eficacia incierta" o "calidad de evidencia insuficiente" para CBD y TCH en disfunción vesical y temblor en EM, enfermedad de Huntington, disquinesia relacionada a dopamina en enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, distonía cervical y epilepsia. La mariguana fumada se clasificó como "ineficaz" o de "eficacia incierta" en las entidades nosológicas en las que fue estudiada como modalidad terapéutica específica (cuadro III).

El análisis realizado por SFOPH se basó en 79 estudios (6462 participantes), pero solo 4 fueron considerados de bajo riesgo de parcialidad. Las conclusiones fueron semejantes a las obtenidas por la AAN.

La revisión clínica discutida por el Departamento de Abuso de Sustancias de la Universidad de Harvard abordó 28 estudios aleatorizados registrados en MEDLINE publicados entre 1948 y 2015. Los resultados confirman los efectos ya mencionados en ciertos síntomas de EM, tales como espasticidad y dolor neuropático. Todas las revisiones sistemáticas realizadas y reportadas en la actualidad han arribado independiente y consistentemente a las mismas conclusiones.

De las revisiones actuales se deduce un efecto robusto de evidencia terapéutica en espasticidad y en dolor central neuropático pero solamente en EM, sin haberse demostrado efecto en espasticidad desarrollada después de un ataque cerebrovascular y hemiplejia, mielopatía postraumática y otras causas etiológicas. Las limitaciones principales de manejo de dolor central neuropático con EOC incluye el hecho que su efecto no se ha confirmado persista más allá de 6 semanas, aunque los estudios fueron diseñados con 1 año de observación.[11]

Mientras objetivamente no se ha demostrado el beneficio consistente a largo plazo del consumo de la mariguana con fines terapéuticos, potenciales efectos adversos asociados a su uso crónico se desconocen. También se ha desafiado el concepto de que la eficacia de EOC sea superior a la de los medicamentos estándar, ya que no se han realizado estudios comparativos head-to-head (mano a mano).

El efecto de los cannabinoides en neoplasias se ha investigado in vitro y en animales de experimentación, sin embargo su indicación clínica como tratamiento primario o coadyuvante no se justifica dada la ausencia de estudios basados en evidencia.

Su potencial utilidad en el manejo de dolor oncológico es teóricamente factible pero falta comprobación con estudios específicos.

Uno de los aspectos médicos que ha recibido gran publicidad en vista del impacto emocional involucrado es el uso de cannabinoides en niños con epilep-

Cuadro III Evidencia Médica de falta de efectividad de Cannabinoides

Problema neurológico	Resultado
Espasticidad	Mariguana fumada es de *eficacia incierta*
Dolor Central Neuropático en EM	Mariguana fumada es de *eficacia incierta*
Disfunción Vesical	Nabiximols son de *eficacia incierta* en disfunción global THC y EOC son *inefectivos* en síntomas
Temblor en EM	THC y EOC son *probablemente inefectivos*
Enfernedad de Huntington	Nabilona y CBD son de *eficacia incierta*
Disquinesia relacionada a dopamina en enfermedad de Parkinson	Cannabinoides son *probablemente inefectivos*
Síndrome de Tourette y distonía cervical	THC y Dronabinol tienen *eficacia desconocida* (falta de datos analizables)

EOC = Extracto oral de cannabinoides; THC = Δ-9-tetrahidrocannabinol; CBD = Cannabidiol

sias catastróficas poco comunes y con una resistencia extrema a terapias, que está claramente representado por los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet. Para el estudio piloto utilizando Epidiolex, un producto natural en forma de aceite, procesado y purificado para proveer esencialmente 100% de CBD, la FDA concedió al producto la denominación de droga huérfana y un código de identificación como IND (Investigational New Drug). Epidiolex fue administrada a 19 niños con epilepsias severamente refractarias en quienes habían fracasado, en promedio, 12 medicamentos antiepilépticos por paciente. Utilizando escalas subjetivas no controladas, administradas y evaluadas por los padres mismos, después de 3 meses, el 33% de los pacientes con el síndrome de Dravet se reportaron libres de crisis.[12]

Estudios controlados con datos de eficacia y seguridad a largo plazo son esenciales para documentar el beneficio real para los pacientes con este tipo de epilepsias.

Dos estudios controlados con placebo se están llevando a cabo en la actualidad, por lo que información objetiva y datos más sólidos y veraces se encontrarán disponibles en el futuro cercano.

En algunos casos, bajo la presión mediática y la naturales expectativas de los pacientes y sus familiares para obtener opciones terapéuticas extraordinarias (realistas o no) que solucionen sus padecimientos, se producen justificaciones humanitarias que han resultado en acciones judiciales, motivando decisiones extraoficiales de las agencias reguladoras, aprobando en instancias individuales el acceso a cannabis para algún paciente con epilepsia intratable a pesar de la falta de evidencia científica de su efecto perdurable y falta de toxicidad a largo plazo y a pesar del hecho de que el compuesto no haya sido legalmente aprobado (como sucede en el caso de la niña que recibe Epidiolex bajo la disposición del Tercer Juzgado de Distrito hacia COFEPRIS).

Aspectos de seguridad y preocupación sanitaria. Efectos adversos

En la comunidad, y en la mayoría de países, existe el concepto tradicional de que el uso de mariguana fumada, ya sea de forma esporádica, con fines lúdicos o crónicamente por dependencia fisiológica, es ilegal, inapropiado y peligroso para la salud. En nuestros días, su consumo es más frecuente, flexible y aceptable, pues sus promotores han organizado campañas efectivas para su tolerancia social y aprobación legal.

A pesar de la aparente tendencia a una nueva actitud sociológica hacia el cannabis, los notables efectos conductuales y psiquiátricos exhibidos por algunos de los consumidores continúa siendo una preocupación observacional no solo folclórica, sino también con implicaciones clínicas.

Proponentes de la legalización para usos lúdico y medicinal exhiben como ejemplo el hecho de su legitimización en Canadá, Argentina, Colombia, Chile, Uruguay, algunos países de Europa y 20 de los 50 estados de la Unión Americana, cuatro de los mismos con legalización absoluta para uso recreacional y cultivo libre (Alaska, Colorado, Oregón y Washington). Este fenómeno de aceptación global y de diseminación del uso de cannabis conlleva, sin embargo, la aparición de ciertas circunstancias clínicas de consideración y que deben evaluarse y estudiarse adecuadamente para la protección de la comunidad.

Datos gubernamentales de los EUA (National Institute of Drug Abuse, NIH) derivados del monitoreo sobre actitudes en el uso de drogas entre estudiantes de secundaria y preparatoria, que, aunque estos indican que las tasas permanecieron estables entre 2013 y 2104, muestran que la proporción de estudiantes de octavo grado (equivalente a primero de secundaria en el sistema educacional mexicano) que fuman mariguana fue de 6.5%, con un incremento a 21.2% para el doceavo grado (equivalente al último año de preparatoria). De todo el grupo de estas edades escolares (13 a 16 años), el 6% reportó fumar mariguana diariamente.

El aumento en la accesibilidad al cannabis aparentemente se ha reflejado en situaciones clínicas consecuentes reportadas en eventos especializados. La American Academy of Addiction Psychiatry reporta un aumento notable en visitas a los servicios de Emergencia debido a problemas de salud relacionadas al consumo de cannabis, en forma fumada o comestible. Entre 2007 a 2012, en los estados que han legalizado la mariguana recreacional y/o médica, y más notablemente en Colorado, uno de los primeros estados en liberar la mariguana y sus múltiples formas de consumo, las visitas a Emergencia aumentaron en 50.4%. Sin embargo, el aumento más alto, de 55%, se notó particularmente en Hawái.[13]

Enfermedades psiquiátricas reportadas como emergencias asociadas a cannabis han incluido (utilizando DSM-5 terminología de la American Psychiatric Association): Desorden de uso de Cannabis, Intoxicación con Cannabis y Síndrome de abstinencia de Cannabis.[14] Otro estudio que analizó a 229 pacientes con el espectro clínico de esquizofrenia, con seguimiento de 10 años después de la primera hospitalización, mostró una alta incidencia de uso de cannabis (66.2%) en este cohorte, mientras la correlación con síntomas de psicosis y su desarrollo precoz, ocurrió independientemente de las comorbilidades presentes.[15] Se ha estimado que el 1% de los fumadores de mariguana están en riesgo de desarrollar efectos psiquiátricos severos, incluyendo alucinaciones y suicidio.

En pacientes susceptibles con historia familiar de esquizofrenia, algunos síntomas subclínicos pudieran desenmascararse con el uso del cannabis.[16] La psicosis aguda en esquizofrénicos expuestos a mariguana se considera como una emergencia psiquiátrica.

Estudios en 1577 adolescentes canadienses, con edades de 12-21, con una calificación de riesgo poligénico alto para esquizofrenia y que son fumadores de mariguana, mostraron disminución del espesor cortical cerebral (usando técnicas de resonancia magnética), en comparación con los jóvenes del grupo comparativo que nunca habían fumado (137 = -2.36; P = 0.2);[17] la correlación anormal fue más notable en varones. Los autores utilizaron datos de 3 series amplias (Canadian Saguenay Youth Study, IMAGEN y ALSPAC), cada una abordando un aspecto diferente para la correlación final, infiriendo por los resultados presentados que el consumo de cannabis parece interferir en la maduración de la corteza cerebral.

De acuerdo con las guías 2015 producidas por un comité del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), se debe insistir en la abstención de fumar mariguana durante el embarazo y la lactancia, debido a los potenciales efectos de sus componentes activos en el desarrollo cerebral del feto. Estudios epidemiológicos realizados por el ACOG indican que entre un 2 a 5% de las mujeres usan mariguana durante embarazo, lo cual aumenta entre 15 a 28% en mujeres urbanas jóvenes con problemas económicos. Conclusiones presentadas por la revisión sistemática de la literatura realizada por el comité del ACOG incluye que los niños expuestos a la mariguana in utero tienden a tener más problemas de visión y coordinación, más lapsos de atención y problemas conductuales que los niños que no estuvieron expuestos.[18]

Conductas delincuenciales se han reportado en niños adolescentes (promedio de 14 años de edad) quienes tienen mayor riesgo de convertirse en usarios de mariguana si fueron productos de madres que la fumaron durante el embarazo.[19]

El incremento en consumo y accesibilidad a ciertas formas artesanales de cannabis se ha relacionado con reportes de eventos cerebrovasculares (CV). En algunos casos, la hemorragia cerebral ha ocurrido después de fumar mariguana sintética conocida popularmente como *Spice*,[20] la cual se consideraba inocua.

Fumar mariguana regularmente, se ha reportado como causa directa de eventos isquémicos oclusivos multisegmentales, los cuales se desarrollan durante el acto o inmediatamente después de fumar un cigarrillo o de compartirlo (*joint*).[21] Esta relación temporal ocurrió en 81% de los casos, mientras que 22% padecieron otro evento CV subsecuente a reexposición a cannabis. La asociación de otros factores de riesgo vascular en estos casos fue nimia.

Se aduce que estos fenómenos se deben al efecto vascular espasmódico inducido por descarga de citoquinas y por la activación de receptores CB2 del sistema endocannabinoide.

Al concentrarse el TCH en el SNC primordialmente a través de inhalación fumando mariguana, un complejo cuadro de fenómenos fisioneuropsicológicos se desarrolla en el individuo, con duración e intensidad variables, dependientes estos de la dosis inhalada, del estado emocional premórbido, y de multitud de factores individuales como: masa corporal, metabolismo, funcionamiento pulmonar y hepático, presencia de otros agentes farmacológicos y, sobre todo, de alcoholemia asociada.

La *reacción mariguana* aguda afecta (aunque de manera temporal) al individuo entre apenas unos

minutos (pico de efecto en ≥ 30 minutos) hasta 4 horas, y raramente por períodos más prolongados. Durante el período de efecto diversas reacciones (muy individualizadas) se desarrollan incluyendo, generalmente: euforia, ansiedad, depresión, distorsión de la realidad, ocasionalmente un efecto psicodélico, desinhibición frontal, falta de control social, mareo, incoordinación, reducción en el tiempo de reacción y elementos de ataxia.

Concentraciones de TCH en sangre de 2 a 5 ng/ml, se asocian con deterioro substancial para operar un vehículo motorizado. El THC es, después del alcohol, la substancia psicotrópica más frecuentemente determinada en sangre en 4-14% de los conductores que han sufrido lesiones o muerto en accidentes de tráfico.[22] Sin embargo, en vista de las limitaciones técnicas para medir de manera consistente y uniforme los niveles séricos de THC, es factible que la epidemiología real de los accidentes asociados al consumo de mariguana sean subestimados.[23]

El efecto del cannabis en las estructuras subcorticales del cerebro ha sido estudiado en 483 gemelos y hermanos a través del Human Connectome Project, de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en EUA, de los cuales 262 reportaron haber fumado mariguana durante su vida. El cannabis se relacionó a un tamaño menor de la amígdala izquierda (2.3%; $p = .007$) y del estriado ventral derecho (3.5%; $p < .005$). En vista de los factores genéticos involucrados, los autores atribuyeron estos hallazgos a predisposición junto a un posible efecto ambiental asociado.[24]

Utilizando diversas técnicas de imagen, como: resonancia magnética (RM) estructural, visualizando morfología basándose en voxels, imágenes con tensor de difusión y anisotropía funcional, 48 adultos fumadores de mariguana fueron estudiados en la Universidad de Texas, en Dallas.[25] El estudio mostró que los fumadores crónicos de cannabis tienen un volumen cerebral menor debido a la reducción de la corteza órbito-frontal (área comúnmente afectada en adictos), pero además presentan un aumento notable de conectividad estructural y funcional. Los investigadores interpretan este hallazgo como posible reflejo de un complejo neuroadaptativo compensando por la pérdida de substancia gris, pero que eventualmente se degrada. La medición del coeficiente intelectual en este grupo mostró valores más bajos.

En Santiago de Chile, investigadores estudiaron diferencias entre 40 estudiantes de secundaria y preparatoria consumidores de mariguana y 40 no consumidores, ambos grupos con edades entre 15 y 18 años de edad. El criterio de inclusión para los consumidores fue de un mínimo de 4 episodios de consumo exclusivamente durante el último mes y consumo habitual mínimo por 18 meses. Se encontró compromiso coincidente con neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas afectando aprendizaje en el grupo consumidor. El Neuro-SPECT mostró hipoperfusión en diversas regiones: subgenual bilateral (hemisferio izquierdo > derecho), frontal bilateral, giro cingulado anterior y área de Brodman 36, que proyecta sobre el hipocampo. Numerosas pero consistentes alteraciones neuropsicológicas fueron detectadas en los dominios de atención, concentración, jerarquización, integración viso-espacial, retención inmediata y memoria visual. Estas anormalidades que afectan directamente el proceso de aprendizaje en los fumadores, mostraron diferencias estadísticamente significativas con los no consumidores.[26]

De acuerdo con la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), la esclerosis múltiple (EM) es considerada como la segunda causa de discapacidad neurológica en el adulto joven después del traumatismo craneoencefálico, esto es reconocido a nivel global incluyendo a México. La causa más común de discapacidad para trabajar por EM es la disfunción cognitiva, la cual afecta entre el 40 a 60% de esta población,[27] particularmente al grupo con la forma Secundaria Progresiva. Esta disfunción se ha asociado al desarrollo de atrofia cerebral secundaria al incremento neurodegenerativo y desmielinizante de la enfermedad.

La EM ha sido el único padecimiento neurológico en que CBD han mostrado efecto positivo en el manejo de algunos de sus síntomas con estudios basados en evidencia. Motivados por las observaciones preliminares y por el potencial de que el proceso neurodegenerativo pudiera ser inhibido por cannabinoides sugerido por estudios experimentales en animales,[28] se realizó un estudio de 36 semanas controlado con placebo, doble ciego, en 498 pacientes, utilizando dronabinol oral (THC). Durante el ensayo, evaluaciones periódicas utilizando la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) como medición neurológica objetiva y la Escala de Impacto de la EM-29 (MSIS-29) como medición subjetiva, provista por los pacientes mismos, fueron empleadas como metas primarias. Mediciones de atrofia cerebral usando resonancia magnética se emplearon como meta secundaria. El estudio no alcanzó significancia estadística y fue negativo para todas las metas.[29]

Considerando la incidencia de disfunción cognitiva en EM y el interés y popularidad de usar cannabis terapéuticamente en esta enfermedad, además de su accesibilidad legal en Canadá, la Multiple Sclerosis Society of Canada financió un estudio diseñado para integrar evaluaciones psicométricas con varias técnicas de imagenología: resonancia magnética funcional (fRM) en reposo y RM estructural (lesional y volúmenes de tejido con apariencia normal y medidas con tensor de difusión). El diseño del estudio fue seccional transversal, involucrando 20 pacientes con

EM fumadores de mariguana (2-3 veces a la semana, 3-5 veces a la semana o diariamente), comparados con 19 pacientes con EM no fumadores. Los dos grupos fueron compatibles en las diversas variables demográficas: educación, grado de discapacidad y si estaban trabajando o no. Estudios neuropsicológicos practicados en estos pacientes fueron orientados hacia funciones visuales, memoria, velocidad en el proceso de información y capacidades de atención.

Mientras no se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a la disfunción de las redes neurales cerebrales evaluadas por fRM o RM estructural, la correlación psicométrica con los estudios de imagen mostraron anormalidades en regiones parietales y en lóbulos cingulados anteriores, áreas implicadas en el funcionamiento de la memoria. Esto quedó evidenciado predominante en los pacientes con EM fumadores crónicos de mariguana. Las diferencias entre los grupos comparados mostraron significancia estadística en la correlación entre disfunción neuropsicológica y áreas cerebrales afectadas determinadas por avanzadas técnicas de imagen.[30] Los autores concluyen que, en vista de que las estructuras cerebrales ya se encuentran afectadas en EM, la exposición a mariguana compromete todavía más la disfunción cognitiva.

Asimismo, el uso crónico de la mariguana afecta la arquitectura de sueño, tanto en el consumidor más joven (15 años) como en los consumidores crónicos adultos (mayores de 18 años). El sueño no restaurador se ve afectado significativamente (OR: 1.67) en adultos, y pueden desarrollar insomnio severo.

Experiencias externas después de la legalización

Excepto por las experiencias europeas típicamente liberales, no existen todavía datos sobre las consecuencias a largo plazo sobre la liberación del cannabis en la comunidad.

Cada país de la Unión Europea tiene complicadas legislaciones y regulaciones sui generis que difícilmente pudieran ser adaptadas por otras culturas y diseños constitucionales. Leyes vigentes aprobadas en EUA, Canadá, Europa, e inclusive en ciertos países de Latinoamérica, no necesariamente reflejan un sentir o una realidad general. Bajo ciertas circunstancias, la apertura legal al cultivo limitado o abierto de plantas de mariguana o la manufactura de productos derivados de la misma (sin regulación sanitaria) potencialmente pudiera facilitar una industria (y monopolios) difíciles de controlar desde el punto de vista sanitario, poniendo en riesgo la seguridad para la comunidad.

Los efectos de estas leyes en la salud de algunas sociedades en Europa, algunos estados de EUA (el 3 de noviembre, 2015, el estado de Ohio votó en contra de la legalización), Canadá y otros lugares continúan siendo analizados y vigilados. La diferencia capital gravita en la aceptación legal de la mariguana fumada contra los productos cannabinoides medicinales que no tengan efecto psicoactivo ni adictivo a largo plazo, basados en evidencia Clase I y, al menos, Clase II que hayan sido aprobados por las agencias reguladoras debido a su comprobado perfil de eficacia y seguridad. Esta última consideración debe ser totalmente excluyente de la primera.

Conclusiones

La literatura mundial y los resultados de estudios basados en evidencia demuestran que el uso de productos derivados de mariguana o CBD puede ser útil en el tratamiento de síntomas de espasticidad, dolor neuropático y espasmos tan solo en EM; pero no son efectivos en otros desórdenes neurológicos y otras patologías. El TCH es efectivo en náusea y vómito provocados por quimioterapia, así como estimulante del apetito en enfermedades emaciantes, como el SIDA y el cáncer, y puede ser un adyuvante en el manejo de dolor. El uso de CBD en dolor oncológico no se ha estudiado.

Existen datos preliminares de que el uso de CBD en epilepsias raras infantiles de control extremadamente refractario pudiera tener un efecto terapéutico en crisis intratables, pero estudios controlados basados en evidencia siguen en curso y no han sido completados. La recomendación es que la utilización de CBD en estos casos sea dentro de un marco de estudio controlado, donde la eficacia real pueda ser determinada y los aspectos de seguridad sean monitoreados.

La mariguana fumada tiene un perfil científico comprobado de gran negatividad desde el punto de vista de la salud pública, no existiendo absolutamente bases racionales para su consideración medicinal.

Se debe enfatizar que por el beneficio de la comunidad en general, no es responsable ni ético exponer a la población en general a consumidores de substancias o drogas psicoactivas, con la justificación de respetar sus derechos de decisión personales. Los datos objetivos sobre los potenciales efectos deletéreos de la mariguana en el SNC en desarrollo, en aprendizaje en el adolescente, y en la estructura y funcionamiento cerebrales son abrumadores.

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. Meyer J. La Cristiada, La guerra de los cristeros, México DF, Siglo XXI Editores, Primera edición, 1973.
2. Barrera R. Salvador Novo: Navaja de la Inteligencia. México, DF. Plaza y Valdés, S.A. de C.V., 1999.
3. Martín del Campo SL. Los efectos de las drogas: de sueños y pesadillas. México: Editorial Trillas, 2014.
4. Jones RT. Human effects: an overview. En Peterson RC, editor. Marijuana Research Findings: 1980. Rockville MD. National Institute on Drug Abuse: 1980:54-80.
5. Medical Marijuana and other Cannabinoides. Texas Physicians & Physician Assistants 2016; Vol. 141(4): 2-23.
6. Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. Handb Exp Pharmacol 2008;184:435-477.
7. Skopp G, Richter B, Pőtsch L. Serum cannabinoid levels 24-48 hours after cannabis smoking. Arch Kriminol 2003;212(3-4):83-95.
8. Koppel BS, Brust JC, Fife T., et al. Systematic review: efficacy of medical marijuana in selected neurological disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82: 1556-1563.
9. Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2015; 313(24):2456-2473.
10. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems. A Clinical Review. JAMA 2015; 313(24):2474-2483.
11. Wade DT, Makeda P, Robeson P, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Mult Scler 2004;10:434-441.
12. Filloux FM. Can medical marijuana help pediatric patients? Neurology Reviews 2014;22(12):1-3.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5. Washington D.C. American Psychiatry Association 2013.
14. Brauser D. Cannabis-Related ED Visits Rise in States with Legalized Used. Medscape Neurology, December 16, 2014:1-2.
15. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, et al. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. Am J Psychiatry. Aug 2010;167 (8):987-993.
16. Proal AC, Fleming J, Galvez-Buccollini JA, et al. A controlled family study of cannabis users with and without psychosis. Schizophr Res 2014;152:283-288.
17. French L, Gray C, Leonard G, et al. Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Brain Maturation in Adolescence. JAMA Psychiatry 2015;72(10):1002-1011.
18. Wu CS, Jew CP, Lu HC, et al. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. Future Neurology 2014;6(4):459-480.
19. Dag NL, Leech SL, Goldsschmidt L, et al. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. Neurotoxicology and Teratology 2011;33(1): 129-136.
20. Rose DZ, Guerrero WR, Mokin MV et al. Hemorrhagic stroke following use of synthetic marijuana “spice”. Neurology, August 28, 2015; vol 85 (13):1177-1179.
21. Wolff V, Armspach JP, Laver V, et al. Cannabis-related stroke. Myth or Reality?. Stroke 2013;44:558-563.
22. Valle L, Sebastián J, Rojas Jimenez S. Cannabinoides: un obstáculo cognitivo para conducir con seguridad. Acta Toxicológica Argentina 2014; 22(1): 23-32.
23. Ramae K, Berghaws G, van Laar M, et al. Dose-related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. Drug Alcohol Depend 2004ñ 73(2):109-119.
24. Paggliaccio D, Barch DM, Bagdan R, et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. JAMA Psychiatry 2015;72(10):994-1001.
25. Fibley FM, Asian S, Calhoun VD, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. PNAS 2014;11(47):16913-16915.
26. Mena I, Dőrr A, Viani S, et al. Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostradas mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPECT. Salud Mental 2013; 36: 367-374.
27. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I: frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991;41:685-691.
28. Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, et al. Cannabionids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. Brain 2001;126:2191-2002.
29. Pryce G, Baker D. Cannabinoids Fail to Show Evidence of Slowing Down the Progression of Multiple Sclerosis, Evid Based Med 2015;20(4):124.
30. Pavisian B, MacIntosh BJ, Szilagyi G, et al. Effects of cannabis on cognition in patients with MS. A psychometric and MRI study. Neurology 2014;82: 1879-1887.

El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Martín Rosas-Peralta,[a] Gabriela Borrayo-Sánchez,[b] Alejandra Madrid-Miller,[c] Erick Ramírez-Arias,[d] Gilberto Pérez-Rodríguez[e]

Treatment of hypertension in patients with coronary arterial disease

Reports of randomized controlled trials and prospective observational studies provide the most reliable data on the association between blood pressure and coronary heart disease (CHD). The totality of the evidence indicate a strong association between blood pressure and coronary heart disease, which is continuous at levels of less than 115 mm Hg of systolic. In general, 60 to 69 years of age, 10 lower mm Hg systolic blood pressure is associated with lower risk of one-fifth of a coronary heart disease event. The size and shape of this Association are consistent in all regions, for men and women and life-threatening events such as stroke and myocardial infarction. Trials that compared active treatment with placebo or no treatment have shown that the benefits of reducing blood pressure with different classes of drugs (e.g., diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors, calcium antagonists) are quite similar, with about a fifth of reduction in coronary heart disease. The important points in this review are: First, that the relative benefit to the decline in blood pressure for the prevention of coronary heart disease appears to be constant in a range of different populations. Second, it is likely that considerable benefit with blood pressure low below thresholds of "traditional" blood pressure (140/90 mm Hg), especially in those with high absolute risk. Third, start, reduce with caution -especially in adult- and keep the maximum tolerance of blood pressure reduction is an issue more important than the choice of the initial agent.

Keywords	Palabras clave
Hypertension	Hipertensión
Myocardial Ischemia	Isquemia Miocárdica
Prevention	Prevención

Recibido: 15/10/2015 **Aceptado:** 23/11/2015

Los estudios epidemiológicos han establecido una fuerte asociación entre la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la enfermedad arterial coronaria (EAC). La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de EAC, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. La elección óptima de agentes antihipertensivos sigue siendo controvertida, y solo hay respuestas parciales a las preguntas importantes en el tratamiento de la hipertensión para la prevención y el manejo de la cardiopatía isquémica (CI):[1]

- ¿Cuál es la presión arterial sistólica (PAS) adecuada y cuáles son las cifras adecuadas de la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con EAC establecida?
- ¿Son los efectos beneficiosos del tratamiento simplemente una función de la baja en la presión arterial (PA), o ciertas clases de drogas tienen acciones únicas de protección, además de la reducción de la PA?
- ¿Existen medicamentos antihipertensivos que han mostrado una particular eficacia en la prevención secundaria de la CI?
- ¿Qué fármacos antihipertensivos deben utilizarse en pacientes que han establecido EAC con angina de pecho estable, en aquellos con síndrome coronario agudo (SCA), que incluye angina inestable (UA), infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo del miocardio con elevación del ST (IAMCEST), y en aquellos con insuficiencia cardiaca?

Toda la discusión y las recomendaciones de este documento se refieren a los adultos.[2] Esto debería hacer más fácil para los médicos la extracción de la información relevante para cualquier paciente en particular, sin necesidad de referencias cruzadas; esperamos que con ello aumentará la utilidad de este documento.

Un resumen de la terapia farmacológica antihipertensiva se presenta en el cuadro I.

[a]Jefatura de la División de Investigación en Salud
[b]Dirección Médica
[c]Jefatura de Terapia Posquirúrgica
[d]Jefatura de Urgencias
[e]Dirección General

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta
Correos electrónicos: martin.rosas@imss.gob.mx, mrosas_peralta@hotmail.com

Resumen

Los ensayos controlados aleatorios y los estudios observacionales prospectivos ofrecen los datos más confiables sobre la asociación entre la presión arterial y la cardiopatía coronaria (CC). Toda la evidencia indica que hay una fuerte asociación entre la presión arterial y la CC, que es continua a niveles menores a 115 mm Hg de presión sistólica. En general, de los 60 a los 69 años de edad, la presión arterial sistólica más baja en 10 mm Hg se asocia con riesgo menor de tener un evento de enfermedad coronaria. El tamaño y la forma de esta asociación son constantes en todas las regiones, para hombres y mujeres, y para eventos mortales como el infarto de miocardio y el accidente vascular cerebral. Los ensayos han demostrado que los beneficios de la reducción de la presión arterial con diferentes clases de fármacos (diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio) son bastante similares, con una quinta parte de reducción en enfermedad coronaria. Los puntos importantes de esta revisión son: a) que los beneficios relativos a la baja de la presión arterial para la prevención de enfermedad coronaria parecen ser constantes en una gama de diferentes poblaciones; b) que es probable que se obtenga un beneficio considerable con la presión arterial baja, por debajo de umbrales de hipertensión «tradicional» (140/90 mm Hg), especialmente en aquellos con alto riesgo absoluto, y c) que iniciar, reducir con precaución (sobre todo en el adulto mayor) y mantener la reducción de la tolerancia máxima de la presión arterial es un problema más importante que la elección del agente inicial.

La metas están basadas en los metaanálisis y ensayos clínicos que establecen que en pacientes añosos (> 80 años), la meta debe ser < 150/90 mm Hg, ya que las presiones menores a 120/80 mm Hg hasta en un 50% son poco toleradas. En pacientes con enfermedad arterial coronaria aguda o estable se recomiendan presiones < 140/90 mm Hg. No hay un consenso general en las cifras meta de aquellos pacientes que padecieron infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (AVC), o enfermedad arterial periférica; en general se acepta que un valor < 130/80 mm Hg es la meta más aceptada.[3]

Epidemiologías de la HTAS y la EAC

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo independiente de la EAC para todos los grupos de edad, raza y sexo. Si tomamos como criterio un valor ≥ 140/90 mm Hg, se estima que hay 65 millones de adultos estadounidenses, o casi un cuarto de la población adulta de los Estados Unidos con HAS. Otra cuarta parte de la población tiene prehipertensión, definida como una PAS de 120 a 139 mm Hg, o una PAD de 80 a 89 mm Hg. En México, el estimado poblacional para 2015 por la CONAPO es de 121 millones de habitantes, de los cuales 76.4 millones tendrán 20 años, o más, y una prevalencia de 31% de HAS; el estimado global de población hipertensa para 2015 es de 23.7 millones y habrá una cifra similar de población prehipertensa.

Las formas de elevación de la TA difieren en función de la edad, con la elevación diastólica predominante en individuos hipertensos jóvenes y la hipertensión sistólica frecuentemente aislada (hipertensión sistólica aislada) en la edad avanzada. La prevalencia de la hipertensión es, pues, directamente proporcional a la edad de la población, lo que explica que más de la mitad de los estadounidenses mayores de 65 años sean portadores de HAS.[4] Además, con la edad hay un cambio en la importancia relativa de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica

Cuadro I Resumen del tratamiento farmacológico de HTA en el manejo de la cardiopatía isquémica

Fármaco/condición	Angina estable	SICA	Insuficiencia cardiaca
IECA/ARA II	1	1	1
Diurético	1*	1	1
Betabloqueador	1	1	1
Calcioantagonista	2	2	
Nitratos	1	2	2
Antagonista de ALD	2	2	1
Hidralazina			2

HTA = Hipertensión arterial; SICA = Síndrome isquémico coronario agudo; IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II = Bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II; ALD = Aldosterona; 1 = Primera elección; 2 = Segunda elección *o en conjunto con los de primera elección.
La clortalidona es la recomendada; los diuréticos de asa son mejores ante insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida; hay que tener precaución en pacientes con fracción de expulsión preservada

como indicadores de riesgo. Antes de los 50 años de edad, la PAD es el principal factor de predicción de riesgo de CI, mientras que después de los 60 años de edad, la PAS es más importante.[5] Es importante señalar que en esta población ≥ 60 años de edad, la PAD se relaciona inversamente con el riesgo de EAC y la presión del pulso se convierte en el más fuerte predictor de EAC. En un metaanálisis de 61 estudios que incluyeron a casi un millón de adultos,[6] la PA estuvo relacionada con EAC fatal sobre el rango de la PA de 115/75 a 185/115 mm Hg para todas las edades. En general, cada aumento de la PAS de 20 mm Hg (o cada 10 mm Hg de aumento en la PAD) duplica el riesgo de un evento coronario fatal.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que una elevada PA es el determinante más importante del riesgo de accidente cerebrovascular. El riesgo es casi lineal, a partir de niveles relativamente bajos de PAS y PAD,[7] y la reducción de la PA elevada es un factor importante en la impresionante reducción de las tasas de accidente cerebrovascular de muerte durante la última mitad del siglo XX y la primera parte del siglo XXI.[7,8]

El riesgo absoluto de estos resultados adversos también aumenta con la edad. Para cualquier PAS, el riesgo de enfermedad coronaria fatal fue 16 veces mayor para las personas de 80 a 89 años de edad que para los de 40 a 49 años de edad.[5] En el proyecto de detección en los trabajadores de la industria de Chicago, los varones de 18 a 39 años de la edad al inicio del estudio tenían una presión arterial de 130 a 139/85 a 89 mm Hg, o hipertensión en fase 1 (140-159/90-99 mm Hg), lo cual representa casi el 60% de todo el exceso de las EVC en general, o mortalidad por cualquier causa.[9] Los datos epidemiológicos muestran que los niveles de PA inferiores están asociados con riesgos de enfermedades menores, lo que sugiere que los eventos coronarios futuros pueden prevenirse mediante la reducción de la PA.[10] La PA elevada representa un riesgo sustancial que es atribuible a la población y que afecta a hombres y mujeres de cualquier etnia.[11,12]

Efectos del tratamiento

Se ha demostrado que el riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el paciente con hipertensión se puede reducir, en gran medida, con un tratamiento antihipertensivo eficaz. Las principales reducciones de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en los últimos 50 años se han atribuido al aumento de la disponibilidad y el uso de tratamiento farmacológico para la hipertensión. Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la reducción de la PA en pacientes con hipertensión produce reducciones rápidas de riesgo cardiovascular,[13] las cuales son muy consistentes con los datos de los estudios observacionales. Por ejemplo, una reducción de la PAS habitual de 10 mm Hg (o de 5 mm Hg de la PAD habitual) se asocia con una reducción del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular (del 50 al 60%) y un riesgo menor de muerte (de 40 a 50%) como consecuencia de la EAC u otras causas vasculares en la edad media; los beneficios son solo ligeramente menores en las personas mayores.[6] Sin embargo, en un estudio de van Bemmel *et al.*, la presión arterial alta en los muy ancianos (en aquellos de más de 85 años) no fue un factor de riesgo para la mortalidad, independientemente de una historia clínica de hipertensión. Para esto, hay que tomar en cuenta que los valores de presión arterial por debajo de 140/70 mm Hg fueron asociados con un exceso de mortalidad en el mismo estudio.[14] Del mismo modo, hay inconsistencias entre las metas finales en la población de más edad, con una asociación significativa de PA baja con muertes por accidente cerebrovascular más bajos e insuficiencia cardiaca (IC), pero no con una menor tasa de infarto de miocardio (IM) en pacientes de más de 80 años de edad.[15]

Varios estudios (*Heart Outcomes Prevention Evaluation* [HOPE],[16] *Aumento de la supervivencia ventricular* [SAVE],[17] y el *Estudio europeo sobre la reducción de eventos cardiacos con perindopril en enfermedad isquémica crónica* [EUROPA])[18] han mostrado un efecto beneficioso con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) sobre los resultados de la ECV, en algunos pacientes hipertensos y otros no, pero todos con ECV establecida o con alto riesgo para su desarrollo. Sin embargo, todavía no tenemos los resultados de estudios de tratamiento de la prehipertensión en individuos con PA en el rango de 130 a 139/80 a 89 mm Hg. El único ensayo clínico prospectivo que trata la reducción de la presión arterial en personas con PA normal es el estudio de *Prevención de Hipertensión* (TROPHY),[19] en el que los sujetos con una PAS de 130 a 139 mm Hg o una PAD de 85 a 89 mm Hg fueron asignados al azar para ser tratados, además de que se les dio seguimiento durante dos años con el bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) candesartán o con placebo. La hipertensión se desarrolló más de forma significativa ($p < 0.007$) entre los participantes del grupo de placebo (dos tercios de esta cohorte a los cuatro años) que en el grupo de candesartán, con una reducción del riesgo relativo del 66.3% a los dos años y el 15.6% a los cuatro años. Además, el tratamiento de la prehipertensión con candesartán pareció ser bien tolerado, y los efectos adversos graves se produjeron en el 3.5% y el 5.9% en los pacientes tratados con candesartán frente a placebo, respectivamente. Sin embargo, el estudio no fue diseñado o impulsado para evaluar los resultados de la ECV.

En el estudio Acción para controlar el riesgo cardiovascular en la diabetes (ACCORD), con un seguimiento medio de 4.7 años, un objetivo de la PA < 120 en comparación con < 140 mm Hg, no se asoció con un menor riesgo de un compuesto de eventos cardiovasculares (ataque al corazón, un derrame cerebral o una muerte cardiovascular).[20] Sin embargo, la incidencia de ictus fue significativamente menor en el grupo tratado intensivamente.

Interacciones de factores de riesgo

Los datos del *Framingham Heart Study* han proporcionado evidencia de un papel predictivo de la hipertensión, las dislipidemias, la intolerancia a la glucosa, el consumo de cigarrillos y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) de las enfermedades cardiovasculares.[21] Estos cinco principales factores de riesgo son los determinantes modificables más importantes de riesgo de ECV y parecen operar independientemente uno de otro. Esto ha llevado a la idea de que el umbral en el que un paciente debe ser tratado para la hipertensión debe ser determinado por la carga de factores de riesgo de ECV, los cuales, a su vez, determinan el nivel de riesgo de ECV de un paciente. En las directrices elaboradas por la Fundación Nacional del Riñón,[22] este principio se ha seguido para los pacientes con albuminuria e insuficiencia renal crónica, incluso en una etapa modesta, para la cual el umbral de PA para el inicio de la terapia antihipertensiva es de 130/80 mm Hg. La Asociación Americana de Diabetes ha basado su recomendación en la edad. Las personas con diabetes mellitus deben ser tratadas a una presión arterial < 140/80 mm Hg, excepto cuando las metas de presión sistólica inferiores, por ejemplo, < 130 mm Hg, puedan ser apropiadas para ciertos individuos, como los pacientes más jóvenes, si es que esto se puede lograr sin carga indebida de tratamiento.[23] Además, existe una correlación entre la hipertensión y el índice de masa corporal (IMC), con ambos fuertemente correlacionados con la EAC. La hipertensión y la obesidad abdominal son componentes de un factor de mayor riesgo de constelación de factores de riesgo cardiovascular: el síndrome metabólico, el cual incluye también una forma característica de las dislipidemias (niveles altos de triglicéridos y bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad) y un nivel elevado de glucosa en sangre en ayunas.[24]

Reducción de factores de riesgo

La hipertensión, las dislipidemias, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad y la enfermedad renal crónica (ERC) son determinantes independientes de riesgo de ECV. Por otra parte, el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica (EAP) aumenta significativamente el riesgo para adquirir enfermedades prevalentes e incidentes en otros lechos vasculares, incluidas las circulaciones coronaria y cerebral.[25,26] Como se indicó anteriormente, la hipertensión representa un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, y la evidencia indica que la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovasculares reconocidos resulta en un incremento multiplicativo en el riesgo de eventos cardiovasculares. Algunas pautas actuales requieren un abordaje más agresivo de PA en la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. La reducción de la PA sin prestar atención a otros factores de riesgo es insuficiente para reducir el riesgo cardiovascular. Los lectores deben ser conscientes de que varios documentos recientemente publicados orientan detalladamente en cuanto a las estrategias para la evaluación y la estimación de riesgos. Las recomendaciones de este documento reflejan lo publicado en el consenso, pero se recomienda a los lectores consultar otras directrices recientes, como las relativas a la evaluación del riesgo cardiovascular,[27] del estilo de vida (sobre todo en lo que respecta a la dieta y el ejercicio),[28] del manejo de la obesidad[29] y de las dislipidemias.[30]

Los factores de riesgo cardiovascular pueden ser descritos como no modificables o modificables. Los factores de riesgo potencialmente modificables incluyen las dislipidemias, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la obesidad, la PAD y la insuficiencia renal.

Las dislipidemias

El manejo de las dislipidemias fue objeto de una reciente guía (ACC/AHA).[30] En esencia, la nueva directriz soporta el uso del nivel de las lipoproteínas de baja densidad específica (LDL) o de no alta densidad de colesterol como objetivos de tratamiento. Aquellos pacientes con ECV y menores de 75 años, con el colesterol LDL ≥ 190 mg/dL, o con un riesgo de ECV a 10 años ≥ 7.5% deben recibir terapia con una dosis intensa de estatinas (por ejemplo, atorvastatina 40-80 mg al día o rosuvastatina 20-40 mg al día para reducir el colesterol LDL en aproximadamente 50%). Las personas con enfermedades cardiovasculares, mayores de 75 años o las personas con diabetes mellitus, pero con un riesgo a 10 años de más de 7.5%, deben recibir la terapia de intensidad moderada con estatinas, como la simvastatina (20-40 mg al día), la atorvastatina (10-20 mg al día), o la rosuvastatina (5-10 mg al día) para disminuir el colesterol LDL entre un 30 y un 50%.

Según la norma, las terapias sin estatinas no proporcionan beneficios de reducción de riesgo de ECV

aceptables en comparación con su potencial de efectos adversos en la prevención rutinaria de esta enfermedad.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 2 se define como un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL, o a dos horas en valor de la prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL, hemoglobina A 1C ≥ 6.5%, o glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia.[23]

Este tipo de diabetes es un factor de riesgo fuerte e independiente para la EAC. Tan fuerte es esta asociación que la diabetes mellitus puede ser considerada una enfermedad coronaria de riesgo equivalente,[24] aunque esto es controversial.[31] Los pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 también están en mayor riesgo de complicaciones específicas de esta enfermedad, lo cual incluye la retinopatía y la nefropatía.

El manejo farmacológico de la diabetes mellitus está más allá del alcance de esta revisión. El cuidado de la diabetes mellitus es complejo y requiere que muchas cuestiones, más allá del control de la glucemia, sean atendidas.

Tabaquismo

Existe un consenso general de que el tabaquismo aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Muchos estudios han demostrado una correlación entre el tabaquismo y la muerte. La esperanza de vida se reduce en 13.2 años en los hombres fumadores en comparación con los no fumadores, y la tendencia se acrecienta en las mujeres fumadoras, con una disminución de 14.5 años en la esperanza de vida.[32] El consumo de cigarrillos predice de forma independiente un mayor riesgo de paro cardiaco en pacientes con EAC,[33] e incluso la exposición al humo de segunda mano aumenta el riesgo de desarrollar EAC en un rango que oscila entre el 25 y el 30%.[34] Al igual que con otros factores de riesgo, hay un aumento sinérgico en el riesgo cardiovascular en los fumadores que tienen otros factores de riesgo cardiovascular concurrentes. El colesterol elevado confiere un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los fumadores que en los no fumadores, y en los primeros se incrementa de manera desproporcionada la tendencia a tener perfiles de lipoproteínas desfavorables.[35] En los pacientes con hipertensión, los fumadores tienen cinco veces más probabilidades de desarrollar hipertensión severa que los no fumadores, y los fumadores con hipertensión severa tienen mayor tasa de mortalidad que los no fumadores.[36]

Es alentador que los estudios sobre los fumadores que dejan el tabaquismo demuestran una reducción significativa a largo plazo (15%, más de 14 años) en la mortalidad de los pacientes que participan en actividades para dejar de fumar.[37]

Obesidad

La prevalencia de la obesidad, definida como un IMC ≥ 30 kg/m^2, se ha incrementado en los últimos años. Aproximadamente, el 30% de la población adulta de los Estados Unidos cae en esta categoría.[38] La relación positiva entre la obesidad y la PA está bien documentada[39-41] Los adultos obesos tienen, aproximadamente, tres veces más probabilidades de ser hipertensos en comparación con los adultos no obesos,[40-42] y el aumento de la adiposidad puede explicar más del 60% de la hipertensión en adultos.[40] Por otra parte, la obesidad se considera un factor de riesgo importante para el mal control de la PA en pacientes hipertensos.[3]

Aunque los mecanismos de la hipertensión relacionada con la obesidad son numerosos (incluyen la activación del sistema nervioso simpático, la retención de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], la resistencia a la insulina y la función vascular alterada),[43] no existe una guía aceptable en el fármaco antihipertensivo de elección para el manejo de la hipertensión en los pacientes obesos.[3,44]

Algunos investigadores consideran que los inhibidores de la ECA son los fármacos de elección para el control adecuado de la PA en la hipertensión relacionada con la obesidad, esto debido a su capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, reducir el riesgo de la diabetes mellitus.[45] Esto contrasta con los diuréticos tiazídicos, que se asocian con un mayor riesgo de la diabetes mellitus.[46] Dicho esto, la eficacia de los diuréticos tiazídicos en la reducción de la PA y la mejora de los resultados cardiovasculares en pacientes hipertensos obesos está bien establecida.[47] Los betabloqueadores también tienen efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa, pero han dado lugar a una mejora significativa de la presión arterial en pacientes obesos hipertensos, ya que disminuyen la actividad de la renina y el gasto cardiaco, los cuales, a menudo, están elevados en los pacientes obesos.[48] Sin embargo, el entusiasmo por el uso de betabloqueantes como tratamiento inicial se amortigua, en gran medida, por su perfil negativo en los resultados de accidente cerebrovascular (ACV), en comparación con el placebo y otras clases de fármacos antihipertensivos.[49]

Hay abundante evidencia que apoya la efectividad de las intervenciones en el estilo de vida para mejorar el control de la PA entre los pacientes hipertensos obesos. Recientemente, la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC), y la Sociedad de Obesidad han publicado directrices[29] para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos. Estas incluyen la identificación de los pacientes que necesitan perder peso, las dietas para bajar de peso, la intervención del estilo de vida y el asesoramiento, así como la selección de los pacientes para la cirugía bariátrica.

Enfermedad arterial periférica

El tratamiento de la hipertensión en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) se asoció con una reducción significativa en el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, IC y la muerte. Del mismo modo, la gestión intensiva de reducción de LDL se asocia con una baja significativa de eventos cardiovasculares en pacientes con EAP.[50] Por lo tanto, el manejo de la hipertensión en pacientes con EAP se debe basar en la vigilancia intensiva y la gestión agresiva de otros factores de riesgo cardiovasculares concomitantes, además de la reducción de la PA.[3] Particularmente importante a este respecto es la gestión de las dislipidemias, dejar de fumar, el tratamiento antiplaquetario, la atención de la diabetes mellitus, la dieta y el ejercicio.

Actualmente, no existe ningún fármaco recomendado de elección para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con EAP, porque los ensayos clínicos de agentes antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), los bloqueadores alfaadrenérgicos y los vasodilatadores directos no han tenido éxito en la mejora de los síntomas de la claudicación o caminar la distancia en pacientes con EAP.[51-53] A pesar de que los betabloqueantes contraen los vasos de resistencia, un metaanálisis concluyó que esta clase de drogas no empeora la claudicación intermitente.[54] Por lo tanto, los betabloqueantes pueden ser utilizados en pacientes con PAD con indicaciones de peso para su uso en los casos de EAC o de IC.

Las recomendaciones de las guías de práctica ACC/AHA sobre la EAP[55] son las siguientes:

- La terapia antihipertensiva se debe administrar a pacientes hipertensos con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores para lograr un objetivo < 140/90 mm Hg (no diabéticos) o < 130/80 mm Hg (los diabéticos y las personas con enfermedad renal crónica) para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, IC congestiva y muerte cardiovascular (nivel de evidencia A).
- Los fármacos bloqueantes betaadrenérgicos son agentes antihipertensivos eficaces y no están contraindicados en pacientes con PAD (nivel de evidencia A).
- El uso de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) es razonable para los pacientes con síntomas (nivel de evidencia B) o asintomática (nivel de evidencia C) EAP.

Enfermedad renal crónica

Ha habido un aumento constante en la prevalencia de la ERC, que se define como el daño renal, documentado por los marcadores de biopsia renal o suero para más de tres meses, o una disminución en la tasa de filtración glomerular < 60 mL/min −1/1.73/m/−2 para más de tres meses.[22] La insuficiencia renal, definida como una tasa de filtración glomerular < 15 mL/ min −1/1.73 m s/−2; enfermedad renal y en fase terminal, lo que requiere la iniciación del tratamiento con terapia de reemplazo,[22] afectando a más de 525 000 pacientes en los Estados Unidos, el 65% de los cuales están en hemodiálisis a largo plazo.[56] La hipertensión representa un importante factor de riesgo independiente para la insuficiencia renal, con una prevalencia del 28% en los pacientes hipertensos.[56] En los pacientes con enfermedad renal crónica, la muerte cardiovascular es más probable que la progresión a la etapa terminal de la enfermedad renal y en pacientes con enfermedad renal terminal, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte y es de cinco a 30 veces mayor en los pacientes en diálisis que en la población general.[57]

Incluso en pacientes con estadios menores de ERC, el riesgo de las enfermedades cardiovasculares se incrementa independientemente de otros factores de riesgo, e incluso el grado más pequeño de albuminuria aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y todas las causas de muerte.[57] En esta población de pacientes, la hipertensión es en sí una de las principales causas de la insuficiencia renal. Los objetivos de la PA en pacientes con enfermedad renal crónica y microalbuminuria son más bajos que en la población general;[22,58] tiene el mismo objetivo que en los pacientes con enfermedad cardiaca establecida. Investigaciones recientes han demostrado que los tratamientos estándar para los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la terapia con estatinas, inhibidores de la ECA, ARA II y los agentes antiplaquetarios, son igualmente eficaces en la reducción del riesgo tanto en pacientes con enfermedad renal crónica (que no están en diálisis) como en aquellos sin ERC.[59] En estos pacientes, la concentración sérica de potasio se debe supervisar con frecuencia. Aún quedan preguntas sobre si hay que abordar directamente los factores de riesgo no tradicionales en pacientes con evidencia temprana de insuficiencia renal y si esto tiene una eficacia en términos de resultados.

Mecanismos de hipertensión y EAC

Una variedad de mecanismos fisiopatológicos contribuyen a la génesis de la elevación de la PA y el daño de órgano blanco relacionado, la EAC incluida. Estos mecanismos también incluyen el sistema nervioso simpático y la actividad del SRAA aumenta; hay deficiencias en la liberación o actividad de los vasodilatadores, por ejemplo, el óxido nítrico y la prostaciclina, y los cambios en la concentración de péptido natriurético; aumento de la expresión de factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias en el árbol arterial; efectos hemodinámicos; y anormalidades estructurales y funcionales en las arterias de conductancia y de resistencia, particularmente un aumento de la rigidez vascular y la disfunción endotelial.[60] Estas vías neurohumorales interactúan con factores genéticos, demográficos y ambientales (tales como la exposición o la respuesta al estrés psicosocial elevado, la ingesta dietética excesiva de sodio, y una ingesta inadecuada de potasio y calcio) para determinar si una persona va a desarrollar hipertensión y enfermedad coronaria relacionada. Los trastornos metabólicos concomitantes, por ejemplo: la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina y la obesidad, también conducen a la producción de adipocitoquinas vasoactivas que promueven la vasoconstricción, la disfunción endotelial, inflamación y aumento del estrés oxidativo en la vasculatura, lo cual hace que tanto la PA como el riesgo de ECV se incrementen.[61,62] Estos mecanismos fisiopatológicos compartidos ofrecen potenciales nuevas dianas terapéuticas para la prevención y el tratamiento de la hipertensión y enfermedad coronaria, con beneficios que pueden ir más allá de la reducción de la PA.

Genética y EAC

Los estudios de asociación del genoma han identificado múltiples variantes de susceptibilidad genética, en su mayoría los polimorfismos de un solo nucleótido, para la enfermedad aterosclerótica.[63] Se ha sugerido que los polimorfismos de los genes del SRAA, en particular de la ECA, el receptor tipo 1 de la angiotensina II y el angiotensinógeno, están implicados en el desarrollo de EAC e IAM.[64,65] La presencia de hipertensión aumenta aún más el riesgo de enfermedad coronaria y puede explicar por qué algunas personas son más proclives que otras a desarrollar eventos coronarios. Algunos polimorfismos también han sido implicados en la respuesta al tratamiento antihipertensivo. Por ejemplo, los polimorfismos genéticos que codifican para las metaloproteinasas de la matriz extracelular parecen modificar los resultados de ECV en pacientes hipertensos tratados con clortalidona, amlodipino o lisinopril.[66] Estos datos sugieren que en el futuro la determinación de las variantes genéticas pueden ser de alguna utilidad para la selección del antihipertensivo adecuado para reducir tanto la PA como el riesgo de EAC. Sin embargo, debido a que la EAC es poligénica y sus causas son multifactoriales, los estudios genéticos explican solo una pequeña proporción de la heredabilidad de la enfermedad.[67]

Hemodinámica y fuerzas físicas

Las fuerzas físicas (presión y flujo) son las principales determinantes de la estructura y la función cardiaca y la remodelación arterial coronaria que influyen para que se presente la aterosclerosis. Cuando la PAS es elevada, tanto la impedancia de salida del VI como el aumento de tensión de la pared intramiocárdica resultan en un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. La presión de pulso ancho y la hipertensión sistólica en las personas mayores son generalmente atribuibles a la alta e inapropiada impedancia aórtica, que resulta de la disminución del diámetro aórtico o del aumento de la rigidez efectiva causada por el engrosamiento de la pared aórtica y los cambios en la composición de la pared. El envejecimiento está asociado con el adelgazamiento, la fragmentación de la elastina vascular y el aumento de la deposición de colágeno, un proceso degenerativo que causa un aumento de la rigidez arterial (reducción de la elasticidad) con una elevación asociada de la PAS y la ampliación de la presión del pulso.[68-70]

El aumento de la rigidez arterial de la PAS se eleva mediante el aumento de velocidad de la onda del pulso y la alteración de la reflexión de onda de la periferia.[68,71-74] Con la eyección de sangre del VI, se genera una onda (pulso) y la presión se desplaza desde el corazón a la periferia en una velocidad de onda de pulso que depende de las propiedades elásticas de las arterias de conducción. La onda del pulso se refleja en cualquier punto de discontinuidad en el árbol arterial y vuelve a la aorta y al VI. Las propiedades elásticas y la duración de las arterias de conducción determinan el momento de la reflexión de la onda.[73] En las personas más jóvenes, la velocidad de la onda de pulso es suficientemente lenta (aproximadamente de 5 m por segundo) para que la onda reflejada llegue a la válvula aórtica después del cierre, lo cual incide en una mayor PAD y en la mejora de la perfusión coronaria, proporcionando un efecto aditivo. En las personas mayores, especialmente en aquellos que son hipertensos, la velocidad de la onda de pulso aumenta considerablemente (aproximadamente 20 m por segundo) a causa de la rigidez arterial central. Por lo tanto, la onda reflectante alcanza la válvula aórtica antes del cierre, que conduce a la PAS superior, la presión del pulso, la poscarga y a una PAD inferior. El aumento de la PAS incrementa los requerimientos

metabólicos cardiacos y predispone al desarrollo de hipertrofia del VI y a la IC. La presión de pulso está estrechamente relacionada con la PAS y está vinculada a eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La rigidez aórtica es un predictor independiente de todas las causas de la mortalidad cardiovascular, eventos coronarios fatales y no fatales, y el accidente cerebrovascular fatal en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal terminal.[73]

La disfunción endotelial

La disfunción endotelial, que se caracteriza por un equilibrio desfavorable entre vasodilatadores (por ejemplo, el óxido nítrico y la prostaglandina E1), y vasoconstrictores (por ejemplo, la endotelina y la angiotensina II), es un contribuyente importante a la elevación de la presión arterial en personas con enfermedad vascular. El endotelio lesionado pierde su capacidad vasodilatadora y contribuye a la trombosis y la oclusión vascular. La liberación de citoquinas quimiotácticas y moléculas de adhesión en la superficie luminal del endotelio lesionado promueve la adhesión de leucocitos circulantes mononucleares a la pared del vaso. En bajo grado, la inflamación vascular se autoperpetúa y subyace en el proceso aterosclerótico. Los mediadores inflamatorios activan las células del músculo liso medial, haciendo que proliferen y migren hacia el espacio subintimal. En presencia de dislipidemias, los monocitos en la pared del vaso incorporan el colesterol de lipoproteínas de baja densidad oxidado y se convierten en macrófagos cargados de lípidos. En las lesiones establecidas, los macrófagos residentes secretan metaloproteinasas y catepsinas, desestabilizando la capa fibrosa de la placa, que puede resultar en la ruptura de placa y la liberación de factor tisular para causar trombosis, oclusión coronaria, e IAM.

La disfunción endotelial y la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico relacionada con lesión mecánica e inflamatoria de las arterias también se asocian con el aumento de la rigidez arterial y el desarrollo de la hipertensión sistólica aislada.[75] Una disminución en la capacidad vasodilatadora mediada por flujo es atribuible a la disminución de óxido nítrico derivado del endotelio que se produce en el envejecimiento y la enfermedad vascular subclínica.[76] El deterioro de la vasodilatación mediada del endotelio se hace responsable de los exagerados aumentos inducidos por el ejercicio en la PA visto en estos grupos de población.[77]

Estrés oxidativo y EAC

El estrés oxidativo es una característica crítica de la hipertensión y la aterogénesis.[60] En el tejido vascular, los principales efectores de la lesión oxidativa son las NAD(P)H-oxidasas, que son activadas por fuerzas mecánicas (por ejemplo, hipertensión), hormonas (en particular la angiotensina II), colesterol oxidado y citoquinas. Varias isoformas de NAD(P)H-oxidasa son expresadas en células endoteliales y musculares vasculares lisas que son reguladas a la alta en la remodelación de la aterosclerosis y lesión arterial. La activación del receptor de la angiotensina II dependiente de NAD(P)H-oxidasa estimula la formación de anión superóxido oxidante (O2-), que reacciona con el óxido nítrico para formar el potente oxidante peroxinitrito (ONOO-). La reducción resultante en la bioactividad de óxido nítrico contribuye a la respuesta vasoconstrictora a la angiotensina II y eleva la PA. La activación de angiotensina II por NAD(P)H-oxidasa también estimula la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y aumenta la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y la molécula-1 de adhesión celular vascular, vinculando así la activación del SRAA para el proceso aterosclerótico.

Factores humorales y metabólicos

Muchos de los mecanismos que inician y mantienen la hipertensión también dañan los órganos diana, incluyendo las arterias coronarias y el miocardio. La angiotensina II eleva la PA y promueve el daño en órganos diana, incluyendo la aterosclerosis, por mecanismos que incluyen efectos directos sobre la constricción y la remodelación de los vasos de resistencia, la estimulación de la síntesis de aldosterona y su liberación; mejora el flujo de salida simpático del cerebro y la facilitación de la liberación de catecolaminas a partir de las glándulas suprarrenales y de las terminales nerviosas simpáticas periféricas.[1] La aldosterona puede imitar o potenciar las propiedades vasotóxicas de la angiotensina II y la noradrenalina. La angiotensina II promueve hipertrofia cardiaca y de las células del músculo liso vascular directamente a través de la activación del receptor de tipo 1 de angiotensina II (AT1) e indirectamente mediante la estimulación de la expresión de un número de factores de crecimiento, citocinas y moléculas de adhesión. La activación del receptor AT1 también contribuye al daño endotelial y la aterogénesis mediante la inhibición de la movilización de células progenitoras endoteliales de la médula ósea; por lo tanto, altera la regeneración endotelial y los procesos de reparación vascular.[78] También hay un enlace entre la activación del SRAA y la fibrinólisis. La angiotensina II induce la formación de inhibidor-1 del activador del plasminógeno a través de un efecto dependiente del receptor AT1 en células endoteliales, mientras que la ECA regula a la baja la producción de activador del plasminógeno tisular

mediante la degradación de la bradiquinina, un potente estimulador de tejido endotelial para la expresión del activador del plasminógeno.

Los inhibidores de la ECA y los ARA II limitan las reacciones oxidativas en la vasculatura mediante el bloqueo de la activación de NAD(P)H-oxidasa, apoyando el concepto de que estos bloqueantes del SRAA pueden tener importantes efectos vasoprotectores más allá de la reducción de la PA.[79] Además, existe evidencia de interacción entre el SRAA y las dislipidemias: la hipercolesterolemia regula a la alta al SRAA, la densidad de receptores AT1 particularmente vascular, la capacidad de respuesta funcional y la síntesis de péptidos sistémicos de la angiotensina II,[80,81] mientras que el SRAA estimula la acumulación de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en la pared arterial. Estos hallazgos sugieren que estas clases de fármacos antihipertensivos pueden tener efectos vasoprotectores clínicamente importantes, más allá de la reducción de la PA. Esta hipótesis aún no ha sido apoyada por los resultados de ensayos controlados aleatorios.[82]

La evidencia reciente sugiere que un segundo subtipo de receptor de angiotensina II (AT2), que no se expresa en la vasculatura normal, pero parece estar inducido en el ajuste de la inflamación vascular/hipertensión/aterosclerosis, puede oponerse a los efectos del vasoconstrictor, antinatriuréticos y proinflamatorios del receptor AT1.[83] Debido a los efectos vasoprotectores aparentes de la activación del receptor AT2, los agonistas de este han sido considerados para el tratamiento de la hipertensión,[84] pero no hay evidencia de que sean eficaces en el tratamiento de la hipertensión en los seres humanos.

EAC y calcio

Los iones de calcio (Ca 2+) son los principales mediadores intracelulares de la contracción de las células lisas musculares. El Ca 2+ entra en las células de músculo liso vascular, cardiomiocitos y células marcapasos a través de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L y T. En el músculo liso vascular, el tipo canal de voltaje L (que es de acción prolongada y se activa lentamente) permite la entrada de suficiente Ca 2+ para el inicio de la contracción por Ca intracelular inducida por calcio 2+ liberado desde el retículo sarcoplásmico. El aumento de Ca intracelular 2+ también tiene efectos promotores de aterosclerosis.

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) dihidropiridínicos se unen a la subunidad 1-alfa del canal de tipo L y son altamente selectivos para tejidos arteriales/arteriolares, incluyendo las arterias coronarias, donde son vasodilatadores. Los BCC no dihidropiridínicos, incluidas las fenilalquilaminas (verapamilo-similares) y las benzotiazepinas (diltiazem similares), se unen a diferentes sitios de la subunidad 1-alfa y son menos selectivos para el tejido vascular; tienen efecto cronotrópico negativo y efectos dromotrópicos sobre el tejido de conducción nodal sinoauricular y auriculoventricular y los efectos inotrópicos negativos en los cardiomiocitos. Los BCC no dihidropiridínicos tienen mayores efectos en el nodo auriculoventricular que en el nodo sinusal y pueden predisponer a un bloqueo auriculoventricular de alto grado en pacientes con enfermedad preexistente nodal auriculoventricular o cuando se administra con otros agentes, por ejemplo, betabloqueantes, los cuales deprimen el nódulo auriculoventricular. Ambas subclases de BCC están indicadas para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho. Los efectos antianginosos de los BCC resultan de la reducción de la poscarga, es decir, de su capacidad para disminuir la PAS, así como de la vasodilatación coronaria y, en el caso de los BCC no dihidropiridínicos, del enlentecimiento de la frecuencia cardiaca. Los BCC son particularmente eficaces en el tratamiento de la angina de pecho causada por un espasmo coronario, por ejemplo, la variante de Prinzmetal o angina inducida por el frío.[85]

Hipertensión arterial y EAC

Prevención de eventos cardiovasculares

Un metaanálisis de ensayos antihipertensivos ha demostrado que la disminución de la PA es más importante que la clase particular. El tratamiento farmacológico antihipertensivo combinado es típicamente necesario para lograr y sostener un control efectivo de la PA a largo plazo. Por lo tanto, no hay evidencia para apoyar la terapia inicial con cualquier clase de fármaco antihipertensivo sobre otro para la prevención primaria de la CI. Por el contrario, para la protección secundaria en los individuos con enfermedades comórbidas subyacentes, como la CI, la ERC, o el accidente cerebrovascular recurrente, no se ha demostrado que todas las clases de drogas confieran el mismo nivel de beneficio.

Si hay efectos de clase de medicamentos antihipertensivos y si cada medicamento debe ser considerado de forma individual sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos, esto no está claramente definido. Es razonable suponer que no hay efectos de clase para tiazidas, IECA y ARA II, que tienen un alto grado de homogeneidad, tanto en sus mecanismos de acción como en sus efectos secundarios.[13,86,87] Hay grandes diferencias farmacológicas entre las drogas dentro de más clases heterogéneas de agentes como los betabloqueantes y los BCC.[88,89] Por último, las pruebas

más recientes sugieren que la combinación de IECA y ARA II no es beneficiosa para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares,[90,91] mientras que las combinaciones de agentes bloqueantes del SRAA con diuréticos tiazídicos o con los BCC muestran importantes beneficios clínicos.[92]

Tiazidas y diuréticos tipo tiazida

Los diuréticos tiazídicos y los diuréticos tipo tiazida, como la clortalidona o la indapamida, son muy eficaces en la reducción de la PA y en la prevención de eventos vasculares cerebrales, como se demuestra más convincentemente en los estudios de la Administración de Veteranos,[93] y del Consejo de Investigación Médica (MRC),[94] así como en el Programa de la hipertensión sistólica en ancianos (SHEP),[95] y de la hipertensión arterial en la Primera Sala de Muy Ancianos (HYVET).[15] El beneficio de la terapia basada en la clortalidona en el tratamiento de la hipertensión se hace evidente gracias al Estudio antihipertensivo e hipolipemiante para prevenir el ataque cardiaco (ALLHAT).[96] Desde la publicación de los resultados de ALLHAT, ha habido preocupaciones acerca de si la hiperglucemia y la diabetes mellitus inducida por tiazídicos contribuyen al riesgo de CI a largo plazo no medido durante el intervalo de estudio,[97] pero este no parece ser el caso.[98-100]

Betabloqueantes y EAC

Los betabloqueantes constituyen una clase heterogénea de fármacos antihipertensivos con efectos diversos sobre los vasos de resistencia y sobre la conducción cardiaca y la contractilidad. La administración de un betabloqueador sigue siendo el estándar de oro en los pacientes con angina de pecho, los que han tenido un infarto de miocardio y los que tienen disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas de IC a menos que esté contraindicado. Los betabloqueantes carvedilol, metoprolol y bisoprolol han demostrado mejorar los resultados en pacientes con IC.[1]

Inhibidores de la ECA

Los inhibidores de la ECA son eficaces en la reducción de eventos iniciales de CI y se recomiendan para su consideración en todos los pacientes después de IAM. Estos inhibidores han demostrado que previenen y mejoran la IC[101,102] y la progresión de la ERC.[103] Cuando se combinan con diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la ECA reducen la incidencia de accidente cerebrovascular recurrente.[104] Los ensayos importantes han abordado el uso de inhibidores de la ECA en pacientes con CI, pero sin IC o conocido deterioro significativo de la función sistólica del VI.

En el estudio HOPE,[16] 9297 pacientes de alto riesgo, de los cuales el 80% tenía antecedentes de enfermedad coronaria, fueron asignados a recibir ramipril (10 mg una vez por noche) o placebo y seguidos durante una media de 5.0 años. El tratamiento con ramipril se asoció con una reducción del 22% en el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular ($p < 0.001$) y las reducciones comparables significativas en cada uno de los componentes individuales.[105] También hubo reducciones significativas en las tasas de revascularización, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, angina de pecho que empeora y todas las causas de mortalidad con la terapia de ramipril. La reducción media de la PA clínica con el tratamiento activo fue de 2 a 3 mm Hg. En el estudio EUROPA, 12 218 pacientes fueron asignados al azar a perindopril (inhibidor de la ECA) o placebo.[18] A pesar de que solo el 27% de los pacientes fueron clasificados como hipertensos, la definición de la hipertensión se basó en una clínica de la PA > 160/95 mm Hg o tratamiento antihipertensivo al inicio del estudio. El seguimiento medio en el estudio EUROPA fue de 4.2 años. El tratamiento con perindopril (dosis objetivo, 8 mg diarios) se asoció con una reducción del riesgo relativo del 20% en el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o un paro cardiaco ($p < 0.003$). Los investigadores definieron que el beneficio del tratamiento activo con perindopril fue similar en pacientes con o sin hipertensión. La reducción media de la presión arterial en la clínica fue 2 a 5 mm Hg. Al inicio del estudio EUROPA, los pacientes estaban en menor riesgo cardiovascular que los pacientes del estudio HOPE: un tercio eran mayores de 55 años de edad; menos tenían diabetes mellitus (12% frente a 39%), y proporcionalmente más pacientes en el estudio EUROPA tomaron antiplaquetario (92% frente a 76%) y fármacos para la disminución de lípidos (58% frente a 29%).

Los pacientes en los que se buscaba la prevención de eventos con el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (PACE),[106] tenían cardiopatía isquémica estable y función ventricular izquierda normal o ligeramente reducida y se asignaron al azar al trandolapril (dosis objetivo, 4 mg) o placebo. La mediana de seguimiento fue de 4.8 años. No se encontraron diferencias entre los grupos en la incidencia del punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización de la arteria coronaria. Eran hipertensos 46% de los pacientes y el tratamiento con trandolapril se asoció con una reducción media de la presión arterial de 4.4/3.6 mm Hg.

La tasa anualizada de mortalidad por cualquier causa en PACE fue de solo un 1.6 %, tasa similar a la de una cohorte de edad y sexo igualado sin CI. Hubo un relativamente alto uso de revascularización antes de la aleatorización en el estudio PACE, el cual puede haber contribuido a la baja tasa de eventos.

Los investigadores concluyeron que los inhibidores de la ECA pueden no ser necesarios como terapia de rutina en pacientes con CI de bajo riesgo con la función del VI conservada, especialmente aquellos que han recibido tratamiento intensivo con revascularización y agentes hipolipemiantes. Por lo tanto, dos grandes estudios en pacientes de alto riesgo cardiovascular (HOPE y EUROPA) mostraron efectos protectores cardiovasculares de los inhibidores de la ECA, y un estudio en pacientes de bajo riesgo cardiovascular (PACE) no lo hizo.

El uso del telmisartán solo y en combinación con el ramipril se explicó en el Global Endpoint Trial (ONTARGET),[90] el cual asignó al azar 25 620 pacientes, de los cuales 74% tenían antecedentes de EAC. Al IECA se asignó ramipril (10 mg al día), y al ARA II telmisartán (80 mg al día), o la combinación de estos dos fármacos. Tras una mediana de seguimiento de 4.7 años, no hubo diferencia en el resultado primario de muerte cardiovascular, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y la hospitalización por IC entre los tres grupos. En el grupo de tratamiento de combinación hubo un aumento del riesgo de síntomas de hipotensión, síncope y la disfunción renal en comparación con aquellos en el grupo de ramipril. Los investigadores concluyeron que el ramipril y el telmisartán tuvieron beneficios similares, pero que la combinación del inhibidor de la ECA y los ARA II en este grupo de alto riesgo cardiovascular se asocia con más efectos secundarios y sin aumento de los beneficios.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Varios ARA II han demostrado que reducen la incidencia o gravedad de los eventos de CI, la progresión de la enfermedad renal en diabetes mellitus tipo 2 y los eventos cerebrovasculares. Los ARA II son a menudo considerados como una alternativa terapéutica en personas con enfermedad cardiovascular que no toleran los inhibidores de la ECA. El comportamiento del valsartán (un antihipertensivo a largo plazo del estudio VALUE que se usó para proteger contra un compuesto de eventos cardiovasculares que incluyen IAM e IC) fue similar al observado en la amlodipina (BCC).[107] Sin embargo, hubo diferencias importantes en el control de la PA en las primeras etapas del ensayo VALUE (una diferencia significativa a favor de la amlodipina) que pueden haber confundido los resultados de IAM y especialmente del accidente cerebrovascular.[108]

Los resultados cardiovasculares beneficiosos no se demostraron en el estudio con losartán (OPTIMAAL).[109] La falta de beneficio puede haber sido atribuible a dosis inadecuadas de este fármaco. En el estudio: Valsartán en el infarto agudo del miocardio (VALIANT), el ARA II (el mismo valsartán) tenía efectos similares a los del inhibidor de la ECA captopril en la reducción de puntos finales evento cardiovascular.[91] La combinación del ARA II con el inhibidor de la ECA produjo un aumento en los eventos adversos sin beneficio adicional de eventos cardiovasculares.

En el estudio de evaluación aleatoria Telmisartán en sujetos intolerantes a la IECA con enfermedad cardiovascular (TRANSCEND),[110] 5296 pacientes de alto riesgo, de los cuales 75% tenían EAC, fueron aleatorizados para telmisartán (80 mg al día) o placebo durante una media de 4.7 años. La media de la PA en el grupo de telmisartán fue de 4.0/2.2 mm Hg, la cual fue más baja que en los pacientes aleatorizados a placebo. El resultado primario de muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y la hospitalización por IC se produjo en el 15.7% del grupo de telmisartán, y 17.0% del grupo placebo ($p = 0.216$). La combinación de muerte cardiovascular, IAM no fatal y accidente cerebrovascular ocurrió en el 13% de los pacientes tratados con telmisartán en comparación con el 14.8% del grupo placebo ($p = 0.048$) y un menor número de pacientes en el grupo de telmisartán tuvo una hospitalización cardiovascular de 30.3% frente a 33% del grupo placebo ($p = 0.025$). La tolerabilidad al telmisartán fue similar a la del placebo. Los investigadores concluyeron que el telmisartán tenía beneficios modestos en el resultado de punto final compuesto de muerte cardiovascular, IAM y el accidente cerebrovascular y que fue bien tolerado.

Antagonistas de la aldosterona

La espironolactona y la eplerenona son antagonistas de aldosterona y sirven para bajar la PA solos o cuando se añaden a otros agentes antihipertensivos y tienen efectos protectores en pacientes con IC crónica y avanzada (en el estudio de evaluación aleatoria aldactone [RALES]),[111] en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un IAM (estudio de la eplerenona post-infarto de miocardio: eficacia y supervivencia [EFESO]),[112] y en los pacientes con IC crónica y síntomas leves (en el estudio Eplerenona en pacientes leves. Hospitalización y estudio de supervivencia ante la insuficiencia cardiaca [ÉNFASIS-HF]).[113] En tanto en el RALES y en el ÉNFASIS-HF, la mayoría de los sujetos tenían cardiopatía isquémica.

Bloqueadores de canales de calcio (BCC)

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) forman una clase heterogénea de agentes que reducen la PA, pero tienen diferentes efectos sobre la conducción cardiaca y la contractilidad miocárdica. En el estudio ALLHAT, la prevención primaria de eventos cardiovasculares con la amlodipina (BCC dihidropiridínico) era equivalente a la producida por el diurético clortalidona o el inhibidor de la ECA, lisinopril,[96] y su superioridad sobre un betabloqueante se ratificó en el estudio de la Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT).[114] Se demostró que la protección primaria con la terapia a base de verapamil era similar a la de un diurético (hidroclorotiazida) o un betabloqueador (atenolol) en el estudio CONVENCER[115] y en el Estudio Internacional de Verapamil-Trandolapril (INVEST).[116] En el estudio nórdico Diltiazem (NORDIL),[117] las tasas generales de eventos cardiovasculares fueron similares para diltiazem y una combinación de diuréticos y un betabloqueante. Por lo tanto, los BCC son alternativas a betabloqueantes en el tratamiento de la angina de pecho, pero no se recomiendan para la protección cardiaca secundaria a causa de la relativa falta de beneficio de esta clase en la prevención de la IC,[118] sobre todo en comparación con los inhibidores de la ECA[96] o ARA II.[107]

Inhibidores directos de renina

El inhibidor directo de la renina aliskiren disminuye la PA solo o cuando se añade a otros agentes antihipertensivos, pero no se ha demostrado que tenga efectos protectores en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluida la IC.[119] En 2011, el estudio Aliskiren en la diabetes tipo 2 con puntos finales cardiorrenales (ALTITUD) fue detenido por recomendación de su Comité de Monitoreo de Datos.[119] Este estudio estaba comparando placebo con aliskiren de 300 mg una vez al día añadido al inhibidor ECA o terapia con ARA II en pacientes con diabetes mellitus, o bien, el aumento de la excreción urinaria de albúmina o filtración glomerular estimada reducida y ECV establecida. El resultado primario de ALTITUD fue un compuesto de muerte cardiovascular, supervivencia de la muerte súbita, infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca, enfermedad renal terminal, muerte renal, o duplicación de la concentración de creatinina sérica basal, sostenidos durante al menos un mes.

La base para detener el estudio fue la insignificancia de las preocupaciones de éxito y seguridad, incluyendo la disfunción renal, hiperpotasemia, hipotensión y un exceso de accidentes cerebrovasculares. El número de pacientes que experimentaron un ACV no fatal en el grupo de placebo fue de 85 (2.0%) y en el grupo de aliskiren fue de 112 (2.6%; no ajustado, $p = 0.04$). Teniendo en cuenta los datos anteriores, relativos al uso de la terapia antihipertensiva a una reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus, es posible que el desequilibrio en datos represente un hallazgo casual. Sin embargo, la recomendación general en la actualidad es evitar el uso de aliskiren en combinación con otros agentes bloqueantes del sistema renina-angiotensina en pacientes con hipertensión para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Metas de presión arterial

El objetivo general de la terapia es reducir el exceso de morbilidad y muertes innecesarias. En el caso de la hipertensión, las dislipidemias y la diabetes mellitus, los criterios indirectos de valoración (PA, colesterol y de glucosa en sangre) se han establecido como marcadores de diagnóstico, y los valores discretos de estos marcadores se han establecido como dianas terapéuticas. Un objetivo comúnmente citado para la PA es < 140/90 mm Hg en general y < 130/80 mm Hg en algunos individuos con diabetes mellitus o ERC.[3,22,23] En la primera declaración científica de la AHA en el tratamiento de la hipertensión en la prevención y la gestión de la CI esa asociación también recomendó una meta < 130/80 mm Hg en individuos con EAC establecida, con equivalentes de EAC, o con una puntuación de riesgo de Framingham ≥ 10%.[1]

Algunos metaanálisis recientes han sugerido que la meta más baja de PA para los pacientes de alto riesgo no es apoyada por la evidencia de alta calidad o los ensayos clínicos aleatorios.[120-122] Sí, el objetivo de la PA más baja es apropiado para la prevención de la enfermedad coronaria y debido al tratamiento establecido de esta enfermedad es el objeto de un intenso debate. Hay una tendencia histórica de lograr las metas más bajas de PA, especialmente en aquellos con daño de órgano blanco. La controversia sigue siendo, sin embargo, sobre las metas específicas de tratamiento de PA para los individuos con EAC incipiente o manifiesta. Por un lado, se puede argumentar desde principios fisiopatológicos que los valores de PAS muy bajas (es decir, < 120 mm Hg) pueden ser apropiadas para reducir la carga de trabajo del miocardio.[123] Al mismo tiempo, existe la preocupación de que la disminución excesiva de la PAD pueda incidir en una perfusión coronaria. En la actualidad, y a pesar del estudio ACCORD,[20] no hay consenso sobre la cuestión de cuál debe ser el objetivo más adecuado de la presión

arterial en individuos con EAC latente o manifiesta o factores de riesgo de EAC prominentes. Creemos, sin embargo, que las recomendaciones razonables se pueden desarrollar a partir de una síntesis de los resultados de los estudios epidemiológicos pertinentes, la consideración de la cuestión teórica de la curva J, datos de estudios en animales, los estudios en humanos que involucran criterios indirectos y aleatorios, y ensayos clínicos dirigidos a diferentes objetivos de PA con eventos cardiovasculares como puntos finales.

Estudios epidemiológicos

Aunque las correlaciones epidemiológicas no pueden utilizarse como prueba del valor de tratamiento, son útiles en el establecimiento de expectativas para estrategias de tratamiento razonables. Más específicamente, los datos epidemiológicos no predicen necesariamente resultados cardiovasculares cuando la PA se reduce como resultado del tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, los estudios de población, como la Colaboración de Estudios Prospectivos,[6] el Framingham Heart Study,[124] el de la Iniciativa de Salud en la Mujer,[125] y el Estudio Hisayama,[126] en Japón, proporcionan cierto apoyo a una estrategia «menos es mejor» para el control de la PA. El debate sobre objetivos inferiores de PA gira en torno a la cuestión de la llamada curva J y, más concretamente, se plantea si son apropiados objetivos inferiores de PA o incluso si son seguros para los pacientes con EAC.

La perfusión coronaria, autorregulación, y la curva J

Muchos estudios demuestran que la reducción de la PAS, de la PAD, o la de ambas disminuye el riesgo cardiovascular global. Sin embargo, la preocupación se ha mantenido en que la excesiva reducción de la PAD puede tener consecuencias adversas para el corazón. En casi todos los casos, la reducción de la PAS mejora la función cardiaca y los resultados, probablemente a través de una reducción en el trabajo cardiaco y un balance de oxígeno miocárdico mejorado. Por otro lado, es teóricamente posible que la reducción de la PAD mejore los resultados cardiovasculares solo cuando la perfusión coronaria se mantenga por encima del límite inferior de la autorregulación coronaria.

La perfusión miocárdica se produce casi exclusivamente durante la diástole; por lo tanto, la PAD es la presión de perfusión coronaria. Como la mayoría de lechos vasculares, la circulación coronaria es capaz de la autorregulación, por lo que una disminución en la presión de perfusión se acompaña de la vasodilatación coronaria, que mantiene un flujo sanguíneo coronario bastante constante. El problema que esta capacidad coronaria de los vasos de resistencia se dilate en respuesta a una caída de la presión de perfusión es ciertamente limitado, y en el punto de la vasodilatación máxima, una disminución adicional de la presión de perfusión coronaria se traducirá en una disminución en el flujo. En perros, instrumentados de manera consciente, la función contráctil (engrosamiento de la pared transmural y acortamiento del segmento subendocárdico) está bien mantenida en las presiones coronarias medias de llenado a 40 mm Hg, que corresponde a una PAD de ≈ 30 mm Hg.[127-129] El límite inferior de la autorregulación en perros con hipertrofia del VI se desplaza hacia arriba de 15 a 20 mm Hg, pero pueden ser parcialmente restaurados por inhibición de la ECA, con el acompañamiento de la regresión de la hipertrofia del VI.[129] Estos estudios fueron llevados a cabo en perros con arterias coronarias intramurales normales. No tenemos buenos datos sobre valores equivalentes para la circulación coronaria humana.

En presencia de EAC oclusiva, la hemodinámica es mucho más complicada. Una EAC significativa desplazará el límite autorregulatorio inferior hacia arriba. Sin embargo, como el flujo sanguíneo miocárdico es muy heterogéneo,[130] las consecuencias de hipoperfusión coronaria son impredecibles y pueden depender de la tensión de la pared intramiocárdica (que a su vez se incrementa por una presión arterial alta, pero disminuye en la hipertrofia del VI), de los efectos de los medicamentos antihipertensivos sobre estas variables y, por supuesto, de la gravedad de la enfermedad coronaria oclusiva.

También hay una reserva reducida de flujo coronario (definido como la diferencia entre el flujo de reposo y el flujo a través de una circulación coronaria dilatada máximamente en cualquier nivel de la presión de perfusión) en pacientes con hipertrofia VI, aterosclerosis coronaria, o microangiopatía, con una capacidad funcional o estructural reducida de los vasos de resistencia coronaria a dilatarse.[131] Este potencial de deterioro del suministro de oxígeno del miocardio puede verse agravado por un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio resultante del ejercicio, hipertrofia del VI y el aumento de la impedancia de salida del VI provocado por el aumento de la PAS. Esta combinación de un suministro de oxígeno disminuido y la demanda de oxígeno aumentado, especialmente durante el ejercicio, es particularmente perniciosa para el corazón, dado que se trata de un órgano aeróbico que puede desarrollar solo una pequeña deuda de oxígeno, y la extracción de oxígeno es casi máxima incluso en reposo y puede aumentar poco con el aumento de la demanda.

Es teóricamente posible, por lo tanto, que a pesar de que la reducción de PA mejora los resultados cardiovasculares en pacientes hipertensos (siempre y cuando

la perfusión coronaria se mantiene por encima del límite inferior de autorregulación para el flujo sanguíneo coronario), cualquier reducción adicional de PAD a niveles por debajo del límite inferior autorregulatorio podría reducir el flujo sanguíneo coronario. Esto podría traducirse en un aumento en la incidencia de eventos coronarios conforme la PAD disminuye más allá de este punto, sobre todo cuando el consumo de oxígeno del miocardio se incrementa, como sucede durante el ejercicio.

La relación entre la PAD y los eventos coronarios sería, si esto fuera cierto, una muestra de una curva en forma de J. Una dificultad importante es que no disponemos de datos sobre el nivel de la PAD que corresponde al límite inferior de la autorregulación en la circulación coronaria humana, ya sea en individuos sanos o en pacientes con hipertensión y EAC. También sería razonable suponer que una rápida reducción de la PAD a muy bajos niveles puede ser más peligrosa en pacientes con hipertensión combinada con EAC, aunque no tenemos pruebas de ensayo experimental o clínica para apoyar esta idea. Por tanto, debemos confiar en los estudios clínicos con criterios indirectos y en los pocos ensayos clínicos relevantes con datos de los resultados para tratar de resolver este problema.

Estudios clínicos

Un análisis de los 274 pacientes con EAC que completaron el subestudio: Ultrasonido intravascular de la comparación de amlodipino frente a enalapril para limitar ocurrencias de trombosis (CAMELOT)[132] mostró que aquellos sujetos con una PA normal, de acuerdo con la definición dada en el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial[3] (< 120/80 mm Hg), tuvieron una disminución media del volumen de ateroma coronario de 4.6 mm^3. Los sujetos prehipertensos (120-139 / 80-89 mm Hg) no tenían cambio significativo y los sujetos hipertensisos (≥ 140/90 mm Hg) tuvieron un incremento medio en el volumen de ateroma de 12.0 mm^3. Los autores concluyeron que el estudio sugiere que en pacientes con EAC, el objetivo óptimo de la PA puede ser sustancialmente menor que el nivel < 140/90 mm Hg.

Los resultados de CAMELOT pueden tomarse solo como generadores de hipótesis porque el efecto logrado de PA en volumen de ateroma no fue un resultado preespecificado. Debido a que este fue un análisis post hoc, existe la posibilidad de efectos de confusión residuales, especialmente debido a que los individuos de la cohorte con PA superior eran mayores y tenían más probabilidades de haber sido asignados al grupo de placebo del estudio y, por tanto, no se trataron ni con amlodipino ni con enalapril.

Si la autorregulación coronaria era clínicamente importante, se predijo que debe existir una relación en forma de U o en forma de J entre los eventos de DPA y EAC. Además, se puede esperar la presencia de EAC estructural para afectar las relaciones de presión-flujo en las arterias coronarias, con una tolerancia inferior de la presión diastólica.

El primer estudio retrospectivo en 1979 reportó un incremento de cinco veces del IAM entre los pacientes tratados con valores < PAD (Korotkoff fase IV) 90 mm Hg,[133] o < 80-85 mm Hg usando la fase Korotkoff más universal, la V. Esta observación fue confirmada por un metaanálisis posterior en 1987,[134] y un nuevo análisis del ensayo MRC de 1985 de la hipertensión leve, que informó de un aumento de la prevalencia de IAM en aquellos con PAD lograda < 80 mm Hg.[135] Sin embargo, otros investigadores que utilizan los mismos datos han elaborado conclusiones opuestas acerca de si realmente existe una curva J.[136,137]

Un análisis secundario de los datos de INVEST[138,139] de los pacientes con EAC conocida y la hipertensión mostró una relación en forma de J entre la PA y el resultado primario (por todas las causas de muerte, accidente cerebrovascular no fatal y IAM no fatal), todas las causas de muerte, y el total de IAM, con un nadir a 119/84 mm Hg. Este no fue el caso para el accidente cerebrovascular. Estos resultados post hoc también fueron citados en un análisis realizado por Thune *et al.*[140] y un editorial que lo acompaña[141] como el apoyo a la existencia de una curva J y una advertencia contra la excesiva reducción de la PA. Sin embargo, lo que no se mencionó fue que los pacientes que en el ensayo que tenían una PA < 120/70 mm Hg (el nivel por debajo del cual el riesgo de resultados adversos pareció elevarse) eran mayores y tenían una historia de IAM, cirugía de revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y cáncer, todos factores de confusión. Tras ajustar por estas y otras comorbilidades, no hubo mayor riesgo a una PAD de 50 mm Hg.[139]

Hay mucho debate y desacuerdo sobre los supuestos metodológicos y las trampas, y varios informes han articulado las variables de confusión, especialmente la edad y las comorbilidades, incluyendo la fase tardía de IC, las cuales podrían haber afectado las conclusiones.[142-147] En ninguno de los análisis retrospectivos fue posible controlar adecuadamente las muchas condiciones comórbidas que interactúan y que hacen que la PAD baja sea confusa, o las complejas relaciones entre la edad, la PAD, y el riesgo de ECV. Estos tres factores se asocian positivamente hasta aproximada-

mente los 50 años de edad. Para el resto de la vida, la PAD disminuye y la presión del pulso se ensancha, mientras que el riesgo cardiovascular incrementa de forma exponencial. La edad es, con mucho, el factor de riesgo más importante para el EAC; la prevalencia de eventos isquémicos cardiacos fatales aumenta 64 veces conforme la edad se duplica de 40 a 80 años. Sin embargo, la PAS fue un mejor predictor de los resultados de la presión del pulso.[5,148,149] Por lo tanto, los efectos de una PAD baja o de una ampliación de la presión del pulso no se pueden separar fácilmente de los del envejecimiento en la predicción del riesgo de un IAM fatal. Este importante factor puede explicar gran parte de la confusión sobre la existencia de una curva J en los estudios observacionales.

Estos resultados sugieren que la presión del pulso amplia es un determinante significativo de si la PAD es un importante predictor de riesgo. Por lo tanto, en esos estudios que informaron una curva J, posibles explicaciones incluyen la disminución de la perfusión miocárdica durante la diástole, un aumento relacionado con la edad en la presión del pulso (que refleja grandes arterias más rígidas), o un epifenómeno relacionado con una enfermedad subyacente conocida o no detectada (por ejemplo, cáncer, IC), denominada causalidad inversa en la que la enfermedad preexistente explica tanto la presión arterial baja como el alto riesgo de muerte.

También hay evidencia directa contra el concepto de la curva J. Por ejemplo, en el ensayo CAMELOT,[150] 1991 pacientes habían documentado angiográficamente EAC, y la media de la PA de entrada fue 129/77 mm Hg. El tratamiento con un inhibidor de ECA o un BCC rebajó la PA por un adicional de 5/2 mm Hg, sin evidencia de una curva J en ninguno de los grupos tratados.

Los datos de los ensayos controlados diseñados principalmente para evaluar objetivos de PA mínima en sujetos hipertensos no han mostrado una curva J.

Los estudios poblacionales sugieren que ≈ 45% de los adultos blancos con diabetes mellitus tienen enfermedad cardiaca coronaria en comparación con 25% de individuos no diabéticos.[151]

Esto hace que el estudio ACCORD sea relevante para la cuestión de los objetivos de PA en pacientes con EAC. El ACCORD fue un ensayo para evaluar los efectos globales de control glucémico intensificado, intensa disminución de la PA y reducción de los niveles de triglicéridos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y otros factores de riesgo de ECV. El estudio[20] aleatorizó 4733 pacientes, de los cuales 34% había tenido un evento cardiovascular previo, a un grupo de terapia intensiva, con un objetivo de PAS < 120 mm Hg, o al tratamiento estándar, apuntando a una PAS de < 140 mm Hg. Después de un año, la media de PAS fue de 119.3 mm Hg en el grupo de terapia intensiva y de 133.5 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar, con una diferencia de 14 mm Hg. Durante el seguimiento medio de 4.7 años no hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al resultado primario compuesto (IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte por causas cardiovasculares), IAM no fatal, mortalidad por cualquier causa, muerte por ECV, importante evento de enfermedad coronaria, o HF fatal o no fatal. Sin embargo, el riesgo fue que el punto final primario compuesto fue numéricamente inferior (12%) a los asignados al azar a la meta más baja. Del mismo modo, el riesgo de infarto de miocardio fue menor (13%) en el grupo aleatorizado a la meta más baja de PA, pero esto no fue estadísticamente significativo. Hubo una supuesta incidencia significativamente menor de ictus en el grupo de terapia intensiva (es decir, sin corregir para comparaciones múltiples), pero el número de AVC fue pequeño. La principal conclusión extraída por los investigadores de este estudio es que una PAS < 120 mm Hg en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no está justificada.[20,152] En el contexto del enigma de la curva J discutido anteriormente vale la pena señalar que la media alcanzada de PAD en el grupo de terapia intensiva de los 4 a los 8 años después de la aleatorización fue en el rango de 60 a 65 mm Hg y que no había un aumento significativo en los eventos coronarios en estos, pero en realidad una disminución numérica en este tipo de eventos fue observada. Este hallazgo, junto con la protección significativa de un accidente cerebrovascular visto en ACCORD y en la mayoría de otros ensayos podría sugerir una interpretación diferente de los resultados ACCORD, a saber, que los valores de PAD inferiores son seguros, al menos en el intervalo de 60 a 65 mm Hg, y pueden proteger contra el accidente cerebrovascular. El estudio Intervención de la presión arterial sistólica (SPRINT), actualmente en curso, tiene un diseño de ensayo muy similar al del ACCORD, pero ha matriculado solo sujetos no diabéticos, con una fuerte representación de las personas mayores y los pacientes con ERC.

Los objetivos de la PA y la diabetes mellitus

Además del estudio ACCORD, discutido anteriormente, se han realizado otros estudios pertinentes para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes/hipertensión y enfermedad coronaria. En una cohorte de sujetos diabéticos con hipertensión y EAC en INVEST,[116] el estricto control de la PAS (< 130 mm Hg) no se asoció con mejores resultados cardiovasculares en comparación con el control habitual (130-139 mm Hg), aunque en un prolongado seguimiento de ≈ 9 años, el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue de 22.8% frente a 21.8%, respectivamente, lo que era solo estadísticamente significativo. Esta es una pequeña diferencia y no se sabe si puede considerarse como una contribución a la toma de decisiones clínicas.

En el estudio Control de la presión arterial adecuado en pacientes con diabetes (ABCD), la media PA lograda fue 132/78 mm Hg en el grupo intensivo y 138/86 mm Hg en el grupo de control de la PA moderada. Después de cinco años, no hubo diferencia entre los grupos en la progresión de las complicaciones microvasculares diabéticas o en la tasa de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o IC. Sin embargo, a diferencia del resultado en INVEST, los participantes de ABCD en el grupo intensivo tuvieron una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa.[153]

Las últimas normas de atención médica en la diabetes mellitus (2013)[23] de la Asociación Americana de Diabetes recomienda un objetivo de presión arterial < 140/80 mm Hg; asimismo, valores más bajos (< 130/80 mm Hg) que pueden ser apropiados para ciertos individuos, como los pacientes más jóvenes, si se pueden lograr sin una carga indebida de tratamiento.

Reducir las metas de PA para la prevención de ACV

Los pacientes con ACV aterosclerótico deben incluirse entre los que se consideran de alto riesgo (≥ 20% en 10 años) para tener nuevos eventos cardiovasculares ateroscleróticos.[154]

Además del ACCORD, en el que no hubo exceso de IAM, hubo disminución intensiva de la PA, además de algún beneficio en la prevención de accidentes cerebrovasculares, ha habido otros estudios en los que se han documentado los efectos de la disminución de la PA en los resultados del accidente cerebrovascular. Con alguna excepción, los informes concuerdan con el apoyo a mejores resultados con ictus con PA < 130/80 mm Hg.

La excepción fue un análisis observacional post hoc del estudio Régimen de prevención para evitar efectivamente segundo ACV (PROFESS), con la participación de 20 330 pacientes con ictus isquémico reciente. La hipertensión no fue un criterio de inclusión, aunque la mayoría de los pacientes tenían elevada la PA. Tampoco el PROFESS era un ensayo clínico de terapia antihipertensiva, sino principalmente de los agentes antiplaquetarios. Durante los 2.5 años de seguimiento, la razón de riesgo ajustada para los sujetos con una PAS en el rango de 120 a 129 mm Hg, en comparación con los de la gama de 130 a 139 mm Hg, fue de 1.10 (IC 95%: 0.95-1.28) para el accidente cerebrovascular y el intervalo de confianza de 1.01 (IC 95%: 0.64-1.89) para el accidente cerebrovascular fatal; ambos no fueron estadísticamente significativos con 1.16 (IC 95%: 01.03-01.31) para un punto final compuesto de ACV, IAM, o la muerte vascular.[155]

En un gran metaanálisis de 147 ensayos aleatorios de tratamiento antihipertensivo,156 los porcentajes de reducción en los episodios de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular fueron similares en personas con y sin enfermedad cardiovascular y con independencia de la PA antes del tratamiento (hasta 110 mm Hg de PAS y 70 mm sHg DPA). Un metaanálisis de regresión que incluyó 31 ensayos de intervención de disminución de la PA en ≈ 74 000 pacientes con diabetes mellitus, reportó una disminución del 13% en el riesgo de accidente cerebrovascular por cada 5 mm Hg en la reducción de la PAS, y de 11.5% por cada 2 mm Hg de reducción en la PAD. En contraste, la disminución en el riesgo de IAM se acercó, pero no alcanzó una significación estadística.[157]

En el ONTARGET, los beneficios de la reducción de la PAS a menos de 130 mm Hg fueron impulsados principalmente por una reducción en el accidente cerebrovascular. El IAM no se vio afectado y la mortalidad cardiovascular se mantuvo sin cambios.[90]

No hay consistencia en estos informes, a saber, una intensa disminución de la PA a menos de 130/80 mm Hg no disminuye ni aumenta significativamente la morbilidad o la mortalidad coronaria, pero puede tener un efecto protector contra el accidente cerebrovascular. Sin embargo, los datos del PROFESS son diferentes, por lo que el tema es todavía algo discutible.

Los pacientes de edad avanzada

Se podría predecir que una curva J tendría un efecto más devastador en individuos de edad avanzada, con un nadir a presiones más altas, debido a la mayor probabilidad de que tengan EAC y una reserva coronaria inferior. Muy pocos estudios han abordado esta cuestión, pero los que se han ocupado han producido resultados bastante tranquilizadores. Un subestudio del INVEST[158] mostró una relación en forma de J entre PAD y el resultado primario (por todas las causas de muerte, IAM no mortal o ictus no mortal), pero con un nadir de 75 mm Hg, a excepción de los muy ancianos, para quienes era aún más bajo (de 70 mm Hg). En el HYVET,[15] los pacientes mayores de 80 años de edad con una PA media de 173.0/90.8 mm Hg fueron asignados al azar para recibir tratamiento con indapamida y con perindopril, si era necesario, en comparación con el placebo. En el grupo de tratamiento activo, la PA media cayó en casi 30/13 mm Hg y produjo una reducción del 30% en el accidente cerebrovascular y una reducción del 64% en la IC, pero no tuvo ningún efecto significativo sobre el IAM. Los autores del

HYVET declararon que "Los resultados apoyan un objetivo de PA de 150/80 mm Hg en los pacientes que recibieron el tratamiento, ya que se llegó a esa meta en casi el 50% de estos pacientes después de dos años."[15]

En cuanto al rango de adultos de 65 a 79 años, tomamos nota de la recomendación del documento de consenso de expertos 2011 ACC/Fundación AHA sobre la hipertensión en los ancianos,[159] que establece: "El objetivo general recomendado de PA en personas con hipertensión no complicada es < 140/90 mm Hg. Sin embargo, este objetivo para los pacientes ancianos con hipertensión se basa en la opinión de expertos, más que en los datos de los ensayos clínicos controlados, y no está claro si la PAS objetivo debe ser la misma en los pacientes de 65 a 79 años de edad, frente a los pacientes de edad más avanzada". Por ello, hemos mantenido un objetivo < 140/90 mm Hg para este grupo de edad.

Reflexiones

Los valores más bajos de PAS pueden estar asociados con mejores resultados con ictus, excepto en el caso del estudio PROFESS y la evidencia de los resultados de EAC es inequívoca. La evidencia de que la disminución excesiva de la PAD puede comprometer los resultados cardiacos (la curva J) es inconsistente. Los datos epidemiológicos y las pruebas de ensayos clínicos tanto a favor como en contra hablan de la existencia de una curva J para la PAD, pero no para la PAS, lo que sugiere la presencia de los principales factores de confusión de interpretación de datos, incluyendo el sesgo de selección, comorbilidades y las interacciones no lineales entre la edad, la disminución de la PAD y el aumento del riesgo cardiovascular. La gran mayoría de los individuos hipertensos, incluyendo aquellos con enfermedad cardiaca manifiesta, no experimentará problemas relacionados con la reducción de la PAD cuando se utilizan medicamentos antihipertensivos estándar. Las preocupaciones de que la perfusión coronaria está limitada por un umbral autorregulatorio aún no han sido validadas en seres humanos con coronarias sanas o incluso enfermos, y no existe consenso sobre el nivel de seguridad mínimo de la PAD en estos individuos. Aunque un umbral de autorregulación no se ha definido en los seres humanos, con o sin EAC, es evidente, principalmente de acuerdo con el ACCORD, que los objetivos de PA inferiores, por debajo de los niveles de 120/80 mm Hg, protegen contra el accidente cerebrovascular y no aumentan significativamente los eventos de EAC. La mayoría de los estudios que han abordado los objetivos más bajos de PA han alcanzado valores de PAD en el rango de 70 a 79 Hg mm, lo que parece ser seguro.

Por lo tanto, una recomendación razonable podría ser un objetivo de la PA < 140/90 mm Hg para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC. Sin embargo, hay algunos datos epidemiológicos, varios análisis post hoc de los ensayos clínicos, y una plétora de otros datos que apoyan, pero no prueban, que una meta más baja (< 130/80 mm Hg) puede ser apropiada en algunos individuos con EAC. Aconsejamos que la PA debe bajar lentamente en pacientes con EAC oclusiva con evidencia de isquemia miocárdica y se recomienda precaución en la inducción que disminuye la PAD a menos de 60 mm Hg, particularmente si el paciente es mayor de 60 años de edad. En los individuos hipertensos mayores con presiones de pulso de ancho, hacer que la PAS decrezca puede causar valores muy bajos (PAD < 60 mm Hg). Esto debería alertar al clínico para que evalúe cuidadosamente cualquier signo o síntomas adversos, especialmente los derivados de la isquemia miocárdica. En los pacientes de má de 80 años de edad, un objetivo razonable de PA es < 150/80 mm Hg, aunque no hay datos directos para apoyar este o cualquier otro objetivo específico de PA en este grupo de edad.

Recomendaciones

La meta < 140/90 mm Hg de PA es razonable para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria (clase IIb; nivel de evidencia B).

Una meta más baja de la PA (< 130/80 mm Hg) puede ser apropiada en algunos individuos con EAC, IAM previo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad de la arteria carótida, EAP o aneurisma de aorta abdominal) (clase IIb; nivel de evidencia B).

En pacientes con PAD elevada y EAC con evidencia de isquemia miocárdica, la PA debe ser disminuida lentamente y se recomienda precaución en la inducción de la disminución de la PAD a menos de 60 mm Hg en cualquier paciente con diabetes mellitus o que es mayor de 60 años de edad. En los individuos hipertensos mayores con presiones de pulso de ancho, disminuir la PAS puede causar valores muy bajos (PAD < 60 mm Hg). Esto debería alertar al clínico a evaluar cuidadosamente cualquier signo o síntomas adversos, especialmente los derivados de la isquemia miocárdica (clase IIa; nivel de evidencia C).

Manejo de la hipertensión en pacientes con EAC y angina estable

El manejo de la hipertensión en pacientes con EAC crónica y angina crónica estable se dirige hacia la

prevención de la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; una reducción en la frecuencia y la duración de la isquemia miocárdica; y la mejora de los síntomas. Cambios en la dieta y la adopción de un enfoque saludable para el corazón son críticos, con la habitual atención a la dieta, la ingesta de sodio, la moderación de la ingesta de alcohol, el ejercicio regular, la pérdida de peso, dejar de fumar, el control de la glucemia, el manejo de los lípidos y la terapia antiplaquetaria. El reconocimiento y el tratamiento del hipotiroidismo y la apnea obstructiva del sueño son complementos importantes de los pacientes en riesgo. Inevitablemente se requiere tratamiento farmacológico.

Un objetivo de PA razonable para los pacientes hipertensos con EAC demostrado es < 140/90 mm Hg.[20,155,159-167] Una meta más baja de la PA (< 130/80 mm Hg) puede ser apropiada en algunos individuos con EAC o aquellos con IAM previo, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad de la arteria carótida, PAD, aneurisma de aorta abdominal).

Betabloqueadores

Los betabloqueadores son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con EAC que causa la angina de pecho.[168,169] Alivian la isquemia y la angina principalmente en función de su efecto inotrópico negativo y de acciones cronotrópicas. La frecuencia cardiaca disminuida aumenta el tiempo de llenado diastólico para la perfusión coronaria. Los betabloqueadores también inhiben la liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular. Los agentes cardioselectivos (beta-1) sin actividad simpaticomimética intrínseca se utilizan con más frecuencia. Las contraindicaciones relativas a su uso incluyen bradicardia sinusal significativa o disfunción del nódulo auriculoventricular, hipotensión, IC descompensada y la enfermedad pulmonar bronquial espástica severa.

La EAP rara vez se hace peor sintomáticamente por el uso de estos agentes, y la enfermedad broncoespástica leve no es una contraindicación absoluta. Se debe tener precaución cuando los pacientes diabéticos con antecedentes de episodios de hipoglucemia son tratados, dado que los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Recientemente, ha habido una considerable controversia sobre la conveniencia de utilizar betabloqueantes como tratamiento de primera línea en la hipertensión en los pacientes que no tienen una indicación convincente; sin embargo, su uso en pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio previo o IC tiene una sólida base de datos positivos. Los betabloqueantes deben ser prescritos como tratamiento inicial para el alivio de los síntomas en pacientes con angina estable. Además, los betabloqueantes pueden ser considerados como terapia a largo plazo para el resto de los pacientes con enfermedad vascular coronaria. Recientes directrices (ACC/Fundación AHA)[169,170] han recomendado la terapia de betabloqueantes en pacientes con función normal del VI después de un IAM o síndrome coronario agudo (SCA) (clase I; nivel de evidencia B), específicamente carvedilol, succinato de metoprolol o bisoprolol, en todos los pacientes con disfunción sistólica del VI (fracción de eyección ≤ 40%) o con IC o IAM previo a menos que esté contraindicado (clase I; nivel de evidencia A). El uso de los betabloqueantes debe iniciarse y continuar durante tres años en todos los pacientes con función ventricular izquierda normal después de IAM o SICA (clase I; nivel de evidencia B).[168-170]

Bloqueadores de los canales de calcio

Como clase, los BCC reducen la demanda miocárdica de oxígeno al disminuir la resistencia vascular periférica y la reducción de la PA y aumentar el suministro de oxígeno del miocardio por vasodilatación coronaria. Los agentes no dihidropiridínicos, el diltiazem y el verapamilo, también disminuyen la velocidad de descarga del nódulo sinusal y la conducción nodal auriculoventricular.

Los BCC, o nitratos de acción prolongada, deben ser prescritos para el alivio de los síntomas cuando los betabloqueantes están contraindicados o cuando causan efectos secundarios inaceptables en los pacientes con angina estable (clase IIa; nivel de evidencia B).[168] Los BCC en combinación con betabloqueantes deben ser prescritos para el alivio de los síntomas cuando la terapia inicial con betabloqueantes no tiene éxito en pacientes con angina estable (clase IIa; nivel de evidencia B).[168] Además, los BCC se añaden a, o son sustituidos por, betabloqueantes cuando la PA sigue siendo elevada, cuando la angina persiste, o cuando los efectos secundarios de la droga contraindican su mandato.[171] Se prefieren agentes dihidropiridínicos de acción prolongada sobre los no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) para su uso en combinación con betabloqueantes para evitar la bradicardia excesiva o el bloqueo cardiaco. El diltiazem o el verapamilo no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica del VI,[171] y el nifedipino de acción corta se debe evitar, ya que causa la activación simpática refleja y el empeoramiento de la isquemia miocárdica.[169]

El amlodipino puede tener efectos pleiotrópicos más allá de la reducción de la PA que el favor de estabilización de la placa aterosclerótica.[172,173]

Recomendaciones

La gestión de la EAC sintomática, especialmente la angina de pecho, se dirige al alivio de la angina y a la prevención de la progresión de la EAC y de eventos coronarios. Los pilares del tratamiento de la angina de pecho son los betabloqueantes, los antagonistas del calcio y los nitratos. Las estrategias farmacológicas para la prevención de eventos cardiovasculares en estos pacientes incluyen inhibidores de la ECA, ARA II, diuréticos tiazídicos o tipo tiazida, betabloqueantes (sobre todo después de IAM), BCC, fármacos antiplaquetarios y fármacos para el tratamiento de las dislipidemias. Las recientes directrices de la Fundación ACC/AHA recomiendan los inhibidores de la ECA o betabloqueantes, con la adición de medicamentos como los diuréticos tiazídicos o BCC para el manejo de la HTA en pacientes con cardiopatía isquémica estable.[169]

No existen contraindicaciones especiales en pacientes hipertensos para el uso de nitratos, antiplaquetarios o fármacos anticoagulantes o agentes reductores de lípidos para el tratamiento de la angina y la prevención de eventos coronarios, excepto que en los pacientes con hipertensión grave no controlada que están tomando antiagregantes o anticoagulantes drogas, la PA deba reducirse sin demora para que haya un menor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Los pacientes con hipertensión y la angina de pecho crónica estable deben ser tratados con un régimen que incluye:

- Betabloqueantes en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo.
- Un inhibidor de la ECA o ARA II si hay IAM previo, disfunción sistólica del VI, diabetes mellitus o ERC.
- Un tiazida o diuréticos tiazida-como (clase I; nivel de evidencia A).

La combinación de un betabloqueante, un inhibidor de la ECA o ARA II, y una tiazida o diuréticos tiazida-como también debe ser considerada en la ausencia de un IAM previo, disfunción sistólica del VI, diabetes mellitus, o ERC proteinúrica (clase IIa; nivel de evidencia B).

Si los betabloqueantes están contraindicados o producen efectos secundarios intolerables, un BCC no dihidropiridínico (como diltiazem o verapamilo) puede ser sustituido, pero no si hay disfunción ventricular izquierda (clase IIa; nivel de evidencia B).

Si bien la angina o la hipertensión siguen sin ser controladas, un CCB dihidropiridina de acción prolongada se puede añadir al régimen básico del betabloqueante, inhibidor de ACE, diurético tiazídico y tipo tiazida o similar. La combinación de un betabloqueante y cualquiera de los BCC no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad coronaria sintomática y la hipertensión debido al aumento del riesgo de bradiarritmias significativas y HF (clase IIa; nivel de evidencia B).

Para los pacientes con angina estable, el objetivo de PA es < 140/90 mm Hg (clase I; nivel de evidencia A). Sin embargo, una meta más baja de la PA (< 130/80 mm Hg) se puede considerar en algunos individuos con EAC, con un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o con equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad de la arteria carótida, PAD, aneurisma aórtico abdominal) (clase IIb; nivel de evidencia B).

No existen contraindicaciones especiales en pacientes hipertensos para el uso de antiagregantes o anticoagulantes, salvo que en los pacientes con hipertensión grave no controlada que están tomando antiagregantes o anticoagulantes drogas, el PA deba reducirse sin demora para aminorar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (clase IIa; nivel de evidencia C).

Hipertensión arterial sistémica en pacientes con SCA

Si no hay ninguna contraindicación para el uso de betabloqueantes en pacientes con SCA, el tratamiento inicial de la hipertensión debe incluir un betabloqueante de acción corta, selectivo y sin actividad simpaticomimética intrínseca (tartrato de metoprolol o bisoprolol). La terapia con betabloqueador normalmente debe iniciarse por vía oral dentro de las 24 horas de la presentación (clase I; nivel de evidencia A). Para los pacientes con hipertensión grave o isquemia en curso, un betabloqueante intravenoso (esmolol) puede ser considerado (clase IIa; nivel de evidencia B). Para los pacientes hemodinámicamente inestables, o cuando existe HF descompensada, el inicio de la terapia con betabloqueador debe retrasarse hasta que la estabilización se haya logrado (clase I; nivel de evidencia A).

En los pacientes con SCA e hipertensión, los nitratos se deben considerar para bajar la PA o para aliviar la isquemia en curso o una congestión pulmonar (clase I; nivel de evidencia C). Los nitratos se deben evitar en pacientes con sospecha de infarto del ventrículo derecho y en aquellos con inestabilidad hemodinámica. Se prefiere la nitroglicerina sublingual o intravenosa para el tratamiento inicial y se puede hacer una transición posterior a una preparación de acción más prolongada si está indicado.

Si hay una contraindicación para el uso de un betabloqueador o efectos secundarios intolerables, un BCC

no dihidropiridínico, como el verapamilo o el diltiazem, puede ser usado para los pacientes con isquemia en curso, a condición de que la disfunción LV o HF no esté presente. Si la angina de pecho o la hipertensión no es controlada solo con un betabloqueante, un BCC como la dihidropiridina de acción prolongada se puede añadir después del uso óptimo de un inhibidor de la ECA (clase IIa; nivel de evidencia B).

Un inhibidor de la ECA (clase I; nivel de evidencia A) o un ARB (clase I; nivel de evidencia B) deben ser añadidos si el paciente tuvo un IAM antes, si la hipertensión persiste, si el paciente tiene evidencia de disfunción del VI o HF, o si el paciente tiene diabetes mellitus. Para los pacientes con SCA de bajo riesgo con fracción de eyección del VI conservada y sin diabetes mellitus, los inhibidores de la ECA pueden considerarse un agente de primera línea para el control de la PA (clase IIa; nivel de evidencia A).

Los antagonistas de la aldosterona están indicados para pacientes que ya están recibiendo betabloqueantes y los inhibidores de la ECA después de un IAM y con disfunción del VI, o bien HF o diabetes mellitus. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse. Estos agentes deben evitarse en pacientes con niveles de creatinina sérica elevada (más de 2.5 mg/dL en los hombres, más de 2.0 mg/dL en mujeres) o niveles elevados de potasio (≥ 5.0 mEq/L) (clase I; nivel de evidencia A).

Los diuréticos de asa son preferibles a los diuréticos tiazídicos y de tipo tiazida para los pacientes con SCA que tienen HF (NYHA clase III o IV) o para pacientes con ERC y una tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL por minuto. Para los pacientes con hipertensión persistente no controlada con un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, y un antagonista de la aldosterona, una tiazida o diurético tipo tiazida puede añadirse en pacientes seleccionados para el control de la PA (clase I; nivel de evidencia B).

El objetivo de la PA es < 140/90 mm Hg en los pacientes con SICA que están hemodinámicamente estables (clase IIa; nivel de evidencia C). Un objetivo de la PA < 130/80 mm Hg en el momento del alta hospitalaria es una opción razonable (clase IIb; nivel de evidencia C). La PA debe bajar lentamente y se recomienda precaución para evitar la disminución de la PAD a menos de 60 mm Hg, ya que puede reducir la perfusión coronaria y empeorar la isquemia.

Manejo de la hipertensión en la IC

Recomendaciones

El tratamiento de la hipertensión en pacientes con IC debe incluir la gestión de los factores de riesgo, como, por ejemplo, las dislipidemias, la obesidad, la diabetes mellitus, el tabaquismo, el sodio en la dieta y un programa de ejercicio supervisado de cerca (clase I; nivel de evidencia C).

Los fármacos que han demostrado mejorar los resultados para los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida también pueden reducir la PA. Los pacientes deben ser tratados con inhibidores de la ECA (o BRA), betabloqueantes (carvedilol, succinato de metoprolol, bisoprolol o nebivolol) y antagonistas del receptor de aldosterona (clase I; nivel de evidencia A).

Los diuréticos tiazídicos o tipo tiazida deben utilizarse para el control de la PA y para revertir la sobrecarga de volumen y los síntomas asociados. En los pacientes con insuficiencia cardiaca grave (NYHA clase III y IV) o aquellos con severa insuficiencia renal (tasa estimada de filtración glomerular < 30 mL por minuto), los diuréticos del asa se deben utilizar para el control de volumen, pero son menos eficaces que los de tipo tiazida o que los diuréticos de la reducción de la PA. Los diuréticos deben usarse junto con un inhibidor de la ECA o ARA II y un betabloqueante (clase I; nivel de evidencia C).

Los estudios han demostrado la equivalencia de los beneficios de los inhibidores de la ECA y los ARA II, del candesartán o valsartán en la IC con fracción de eyección reducida. Estos son eficaces en la reducción de la PA (clase I; nivel de evidencia A).

Los antagonistas de aldosterona espironolactona y eplerenona han demostrado ser beneficiosos en HF y deben ser incluidos en el régimen si hay insuficiencia cardiaca (NYHA clase II-IV) con fracción de eyección reducida (menos del 40%). Podrán ser sustituidos por un diurético tipo tiazida en pacientes que requieran un agente ahorrador de potasio. Si un antagonista del receptor de aldosterona se administra con un inhibidor de la ECA o un BRA o en presencia de insuficiencia renal, el potasio sérico se debe supervisar con frecuencia. Estos medicamentos no se deben utilizar, sin embargo, si el nivel de creatinina sérica es ≥ 2.5 mg/dL en hombres o ≥ 2.0 mg/dL en mujeres, o si el nivel de potasio en suero es ≥ 5.0 mEq/L. La espironolactona o eplerenona se pueden usar con un diurético tiazídico o tipo tiazida, sobre todo en pacientes con hipertensión resistente (clase I; nivel de evidencia A).

Debe añadirse hidralazina más dinitrato de isosorbida al régimen de diuréticos, IECA o BRA y betabloqueantes en pacientes con NYHA clase III o IV HF con fracción de eyección reducida (clase I; nivel de evidencia A). Otros pueden beneficiarse de manera similar, pero esto aún no ha sido probado.

En los pacientes que tienen hipertensión e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, las recomendaciones son para controlar la hiperten-

sión sistólica y diastólica (clase I; nivel de evidencia A), la frecuencia ventricular en presencia de fibrilación auricular (clase I; nivel de evidencia C) y congestión pulmonar y edema periférico (clase I; nivel de evidencia C).

El uso de agentes betaadrenérgico-bloqueantes, IECA, ARA II, o BCC en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada e hipertensión puede ser eficaz para reducir al mínimo los síntomas de la IC (clase IIb; nivel de evidencia C).

En la CI, los principios de la terapia para la hipertensión aguda con edema pulmonar son similares a los de IAMCEST y SCASEST, como se describió anteriormente (clase I; nivel de evidencia A). Si el paciente está hemodinámicamente inestable, el inicio de estas terapias debe retrasarse hasta que se haya logrado la estabilización de la IC.

Los medicamentos para evitar en pacientes con hipertensión la IC con fracción de eyección reducida son los BCC no dihidropiridínicos (como verapamilo y diltiazem), clonidina, moxonidina y hidralazina sin nitrato (clase III daño; nivel de evidencia B). Los alfaadrenérgicos bloqueadores, como la doxazosina, deben utilizarse solamente cuando otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión y HF son insuficientes para lograr el control de la PA en las dosis máximas toleradas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos también deben utilizarse con precaución en este grupo (clase IIa; nivel de evidencia B).

El objetivo de la PA es < 140/90 mm Hg, pero se puede considerar la reducción de la presión arterial aún más, hasta < 130/80 mm Hg. En pacientes con PAD elevada que tienen EAC e IC con evidencia de isquemia miocárdica, la PA debe bajar lentamente. En los individuos hipertensos mayores con presiones de pulso de ancho, reducir la PAS puede causar valores muy bajos (PAD < 60 mm Hg). Esto debería alertar al clínico a evaluar cuidadosamente cualquier signo o síntomas adversos, especialmente los causados por la isquemia miocárdica y el empeoramiento de la IC (clase IIa; nivel de evidencia B). En los octogenarios debe comprobarse la presencia de cambios ortostáticos y debe evitarse la PAS < 130 mm Hg y una PAD < 65 mm Hg.

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. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007;115:2761-2788.
2. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension. 2005;45:142-161.
3. Chobanian AV, Bakris GI, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al; The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42: 1206-1252.
4. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. JAMA. 2002;287:1003-1010.
5. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation. 2001;103:1245-1249.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in Lancet. 2002;361:1060]. Lancet. 2002;360:1903-1913.
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2012 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 2012.
8. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:315-353.
9. Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Arch Intern Med. 2001; 161:1501-1508.
10. Yusuf S. Preventing vascular events due to elevated blood pressure. Circulation. 2006;113:2166 -2168.

11. Lackland DT, Keil JE, Gazes PC, Hames CG, Tyroler HA. Outcomes of black and white hypertensive individuals after 30 years of follow-up. Clin Exp Hypertens. 1995;17:1091-1105.
12. Gazes PC, Lackland DT, Mountford WK, Gilbert GF, Harley RA. Comparison of cardiovascular risk factors for high brachial pulse pressure in blacks versus whites (Charleston Heart Study, Evans County Study, NHANES I and II Studies). Am J Cardiol. 2008;102:1514–1517.
13. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000;356:1955-1964.
14. Van Bemmel T, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Blauw GJ. In a population based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. J Hypertens. 2006;24: 287–292.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-1898.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342:145-153.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al.; SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial: the SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327:669-677.
18. Fox KM; EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362:782-788.
19. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al.; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med. 2006;354:1685-1697.
20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010:362: 1575-1585.
21. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. Am J Cardiol. 1976;37: 269-282.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3:5-14.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. Diabetes Care. 2013;36 (suppl.1):S11-S66.
24. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. Circulation. 2002;106:3143-3421.
25. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2010;56:1506-1512.
26. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2005;162:33-41.
27. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(suppl 2):S49-S53.
28. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(suppl 2):S76-S99.
29. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(suppl 2): S102-S138.
30. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(suppl 2):S1-S45.
31. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2009;26: 142-148.
32. US Department of Health and Human Services. 2004 Surgeon General's Report: The Health Conse-

quences of Smoking. Atlanta, GA; US Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
33. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A et al.; Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. Arch Intern Med. 2003;163:2301-2305.
34. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
35. US Office of the Surgeon General. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services PHS; 1989:89-8411.
36. Isles C, Brown JJ, Cumming AM, Lever AF, McAreavey D, Robertson JI et al. Excess smoking in malignant-phase hypertension. BMJ. 1979;1:579-581.
37. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2005;142:233-239.
38. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. JAMA. 2010;303:235-241.
39. Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and hypertension: A review. Circulation. 1969;39: 403-421.
40. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA. 1999;282:1523-1529.
41. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162:1867-1872.
42. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289:76-79.
43. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Am J Hypertens. 2010;23:1170-1178.
44. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007;25:1751-1762.
45. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, Scholze J. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? J Hypertens. 2001;19: 667-674.
46. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007;369:201-207.
47. Frohlich ED. Clinical management of the obese hypertensive patient. Cardiol Rev. 2002;10:127-138.
48. Wenzel UO, Krebs C. Management of arterial hypertension in obese patients. Current Hypertens Rep. 2007;9:491-497.
49. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2007;50:563-572.
50. Anderson JL, Halperin JL, Albert N, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127: 1425-1443.
51. Coffman JD. Vasodilator drugs for peripheral vascular disease. N Engl J Med. 1979;301:159-160.
52. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. Lancet. 1987; 2:650-653.
53. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. BMJ. 1991;303: 1100-1104.
54. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1991; 151:1769-1776.
55. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary: A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). Circulation. 2006;113:1474-1547.
56. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009.
57. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New Engl J Med. 2004;351:1296-1305.
58. Khouri Y, Steigerwalt SP, Alsamara M, McCullough PA. What is the ideal blood pressure goal for patients

with stage III or higher chronic kidney disease? Curr Cardiol Rep. 2011;13:492-501.
59. Karohi C, Raggi P. Approach to cardiovascular disease prevention in patients with chronic kidney disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2012;14: 391-413.
60. Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S. Pathogenesis of hypertension. In: Black H, Elliott W, eds. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Sanders; 2012:12-26.
61. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006;6:772-783.
62. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. Circ Res. 2007;101:27-39.
63. Ding K, Kullo IJ. Genome-wide association studies for atherosclerotic vascular disease and its risk factors. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:63-72.
64. Abd El-Aziz TA, Hussein YM, Mohamed RH, Shalaby SM. Renin angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease. Gene. 2012;498:270-275.
65. Konopka A, Szperl M, Piotrowski W, Roszczynko M, Stępińska J. Influence of renin-angiotensin system gene polymorphisms on the risk of ST-segment-elevation myocardial infarction and association with coronary artery disease risk factors. Mol Diagn Ther. 2011;15:167-176.
66. Tanner RM, Lynch AL, Brophy VH, Eckfeldt JH, Davis BR, Ford CE et al. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension. PLoS One. 2011;6: e23609.
67. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature. 2009;461: 747-753.
68. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Cardiology. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. 3rd ed. Etiology and Pathogenesis of Systemic Hypertension. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009:511-522.
69. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. Hypertension. 2007;49:1202-1206.
70. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. Cardiovasc Res. 2005;66: 307-317.
71. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. Circulation. 1997;96: 308-315.
72. Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. Nat Rev Cardiol. 2012;9:286-296.
73. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1-13.
74. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27:2588-2605.
75. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Cockroft JR, Wilkinson IB. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. Hypertension. 2007;50:228-233.
76. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994;24:1468-1474.
77. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. Am. J. Hypertens. 2004;17:314-320.
78. Endtmann C, Ebrahimian T, Czech T, Arfa O, Laufs U, Fritz M et al. Angiotensin II impairs endothelial progenitor cell number and function in vitro and in vivo: implications for vascular regeneration. Hypertension. 2011;58:394-403.
79. Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. Trends Pharmacol Sci. 2003;24: 471-478.
80. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. Circulation. 1997;95:473-478.
81. Daugherty A, Rateri DL, Lu H, Inagami T, Cassis LA. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to aterosclerosis through the AT1A receptor. Circulation. 2004;110: 3849-3857.
82. Singh BM, Mehta JL. Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2003;163:1296-1304.
83. Lemarié CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2010;11:19-31.
84. Ali Q, Hussain T. AT2 receptor non-peptide agonist C21 promotes natriuresis in obese Zucker rats. Hypertens Res. 2012;35:654-660.
85. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:687-689.
86. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:639-643.
87. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy and safety. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011:13:677-686.
88. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;11:CD002003.
89. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist

subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int. 2004;65:1991-2002.
90. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.
91. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349:1893-1906.
92. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-2428.
93. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. JAMA. 1970;213: 1143-1152.
94. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results: Medical Research Council Working Party. BMJ (Clin Res Ed). 1985;291:97-104.
95. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991;265:3255-3264.
96. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-2997.
97. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension. 2004;43:963-969.
98. Black HR, Davis B, Barzilay J, Nwachuku C, Baimbridge C, Marginean H et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Diabetes Care. 2008;31:353-360.
99. Cushman WC, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PA, Ford CE et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14:20-31.
100. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PT, Black HR et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:153-162.
101. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.
102. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327:685-691.
103. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensinconverting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993;329:1456-1462.
104. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358: 1033-1041.
105. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. Hypertension. 2001;38:E28-E32.
106. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;351: 2058-2068.
107. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al.; VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363:2022-2031.
108. Sica DA. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation trial: a study in contrasts. Hypertension. 2006;48:362-363.
109. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2002;360:752-760.
110. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:1174-1183.
111. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341:709-717.
112. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348: 1309-1321.
113. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364: 11-21.
114. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-PALA): A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
115. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB et al.; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA. 2003;289:2073-2082.
116. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:2805-2816.
117. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet. 2000;356:359-365.
118. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction: the Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation. 1991;83:52-60.
119. McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K, Køber L, Massie BM, Krumb H. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. Eur J Heart Fail. 2012;14:341-343.
120. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD004349.
121. Elliott WJ. What should be the blood pressure target for diabetics? Curr Opin Cardiol. 2011;26:308-313.
122. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med. 2011;154:541-548.
123. Izzo JL Jr, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. Med Clin North Am. 2004;88:1257-1271.
124. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2001;345:1291-1297.
125. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, Wenger NK, Allison M, Wu L et al.; Women's Health Initiative Investigators. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. Circulation. 2007;115:855-860.
126. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. J Hypertens. 2012;30: 893-900.
127. Canty JM Jr. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. Circ Res. 1988; 63:821-836.
128. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, Cooper SM, Marcus ML. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. Circulation. 1988;77:1108-1115.
129. Rouleau JR, Simard D, Blouin A, Kingma JG Jr. Angiotensin inhibition and coronary autoregulation in a canine model of LV hypertrophy. Basic Res Cardiol. 2002;97:384-391.
130. Hoffman JI. Heterogeneity of myocardial blood flow. Basic Res Cardiol. 1995;90:103-111.
131. Strauer BE. The concept of coronary flow reserve. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;19(suppl 5):S67-S80.
132. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;48:833-838.
134. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. Lancet. 1979;1:861-865.
135. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet. 1987;1:581-584.
136. Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. Hypertension. 2000;36:907-911.
137. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? JAMA. 1991;265:489-495.
138. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990; 335:765-774.
139. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM et al. Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). Am J Cardiol. 2010;106:498-503.
140. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med. 2006;144:884-893.
141. Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, Velasquez EJ, McMurray JJV, Califf RM et al. Effect of antecedent

hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. Hypertension. 2008;51:48-54.
142. Denardo SJ, Anderson RD, Pepine CJ. Blood pressure targets after high-risk myocardial infarction; is it time to update the guidelines? Hypertension. 2008; 51:26-27.
143. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, La Rosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. Eur Heart J. 2010;31:2897-2908.
144. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ; Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. Hypertension. 2012;59:14-21.
145. Waller PC, Isles CG, Lever AF, Murray GD, McInnes GT. Does therapeutic reduction of diastolic blood pressure cause death from coronary heart disease? J Hum Hypertens. 1988;2:7-10.
146. Fletcher A, Beevers DG, Bulpitt CJ, Butler A, Coles EC, Hunt D et al. The relationship between a low treated blood pressure and IHD mortality: A report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). J Hum Hypertens. 1988;2:11-15.
147. Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. J Hypertens. 1990;8:547-555.
148. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. Hypertension. 1994;23:395-401.
149. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB, Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. Am J Cardiol. 2004;94: 380-384.
150. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP; INDANA Project Steering Committee, Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individualpatient data. Ann Intern Med. 2002;136:438-448.
151. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2217-2225.
152. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MS, Boyko EJ, Reiber GE, Bennett PH, eds. Diabetes in America. 2nd ed. Washington, DC: National Institutes of Health; 1995:429-448.
153. Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;362:1628-1629.
154. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23 (suppl 2): B54-B64.
155. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R, Dhamoon MS, Goff DC Jr, Higashida RT et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43:1998-2027.
156. Ovbiagele B, Diener H-C, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R et al.; PROFESS Investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA. 2011;306:2137-2144.
157. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338:b1665.
158. Psaty BM, Furburg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. Arch Intern Med. 2001; 161:1183-1192.
159. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-DeHoff RM et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. Am J Med. 2010;123:719-726.
160. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al.; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on Hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2011;123: 2434-2506.
161. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP; PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. Circulation. 2010;122:2142-2151.
162. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA. 2010;304:61-68.
163. Banach M, Bhatia V, Feller MA, Mujib M, Desai RV, Ahmed MI et al. Relation of baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure. Am J Cardiol. 2011;107:1208-1214.
164. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Scmieder R, Jennings G et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011;124:1727-1736.
165. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J et al.; ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes. Subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial. J Am Coll Cardiol. 2012;59:74-83.
166. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension. 1997;29:641-650.
167. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;365:939-946.
168. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31: 1281-1357.
169. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al.; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2011;124:2458-2473.
170. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al.; American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012;126:3097-3137.
171. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2014; 130:1749-1767.
172. Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, Williams S, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. Ann Intern Med. 2012;157:735-743.
173. Rosendorff C. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease. Expert Opin Pharmacother. 2003;4:1535-1541.
174. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: Review of the evidence. Atherosclerosis. 2002;165:191-199.

Síndrome de Morgagni-Stewart-Morel. Reporte de caso y revisión de la literatura

Abraham Edgar Gracia-Ramos[a]

Morgagni-Stewart-Morel Syndrome. Case report and review of the literature

Background: Hyperostosis frontalis interna (HFI) is a bone overgrowth on the inside of the frontal bone. This alteration can occur in isolation or together with neuropsychiatric symptoms, metabolic and endocrine manifestations which together form the Morgagni-Stewart-Morel syndrome. In this regard, the case of a patient who meets criteria for this syndrome is presented and a review of the literature is performed with focus on its pathophysiology.
Case report: A 74 years old female with a history of exposure to wood smoke, vitiligo, type 2 diabetes mellitus, hypertension and cognitive impairment who enters the hospital by malaise, dizziness, anxiety, confusion, disorientation and difficulty walking. In she were performed imaging of the skull where was observed the presence of extensive hyperostosis frontalis interna, cortical atrophy and a left thalamic lacunar infarction. During this hospital stay the presence of grade I obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia and hyperuricemia was documented.
Conclusions: The patient met the criteria of Morgagni-Stewart-Morel syndrome to manifest the presence of hyperostosis frontalis interna with metabolic, endocrine and neuropsychiatric manifestations. The pathophysiological origin of the syndrome is unknown, although it has been postulated that an endocrine imbalance motivated by genetic and environmental factors may be the cause.

Keywords	Palabras clave
Hyperostosis Frontalis Interna	Hiperostosis Frontal Interna
Frontal Bone	Hueso Frontal
Obesity	Obesidad
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus

Recibido: 23/03/2015 **Aceptado:** 10/09/2015

La hiperostosis del cráneo hace referencia a un grupo de hallazgos patológicas endocraneales, cada una de ellos con una etiología independiente, con diferentes características histopatológicos y localización.[1] En 1964, Perou definió la hiperostosis frontal interna (HFI) como una proliferación ósea bilateral, displásica, de crecimiento lento, habitualmente autolimitada y benigna, pero ocasionalmente progresiva y agresiva, que involucra primariamente la tabla interna del cráneo, con o sin participación del diploe, y con predilección por el hueso frontal,[2] aunque ocasionalmente puede extenderse a los huesos temporales, parietales y al occipital.[3] La línea media del cráneo está respetada en la mayoría de los casos.[1] Histológicamente, presenta componentes óseos normales, incluyendo sistemas Haversianos, y el hueso lamelar no muestra evidencia de células neoplásicas.[3] El diagnóstico diferencial de esta entidad debe hacerse con los osteofitos del embarazo, el osteoma osteoide, la enfermedad de Paget, la acromegalia, la hiperostosis senil, y otras condiciones tumorales. No obstante, la HFI es fácil de diferenciar por su apariencia única y distribución.[4,5] La prevalencia y severidad de esta enfermedad se han incrementado a través del tiempo: rara vez es descrita en poblaciones históricas pero es común en las poblaciones modernas.[5] Además, afecta más frecuentemente a mujeres, y la severidad del fenómeno se incrementa con la edad.[2,6]

La HFI puede aparecer de forma aislada, usualmente es encontrada de forma incidental en estudios de rayos X, de tomografía computada de cráneo o en imágenes de resonancia magnética,[7] aunque también puede acompañarse por diversas manifestaciones metabólicas, endocrinológicas, neuropsiquiátricas y vasculares, formando diferentes síndromes, tales como el síndrome de Morgagni (HFI, obesidad, virilismo), el síndrome de Stewart-Morel (HFI, obesidad, alteraciones mentales), el síndrome de Troell-Junet (HFI, acromegalia, gota, diabetes mellitus), el síndrome de Frölich (HFI, obesidad, retraso del crecimiento, hipocratismo hipofisario) y el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber (hipertrofia de tejidos blandos y óseos que incluyen HFI, venas varicosas y hemangioma plano).[1,8,9] Actualmente, varias de estas manifestaciones se agrupan en el síndrome de Morgagni-Stewart-Morel (o síndrome de Morgagni-Stewart-Morel-Moore), el cual se define por la presencia de HFI asociada a diversas alteraciones metabólicas, endocrinológicas y neuropsiquiátricas.[10] A este respecto, se informa el caso de una paciente quien cumple con los criterios para considerarse portadora de tal síndrome, el cual, aunque es poco descrito, cobra relevancia porque sus principales componentes son habituales y, de acuerdo a lo reportado en la literatura, muestran una relación fisiopatológica.

[a]Departamento de Medicina Interna, Subdirección de Servicios Clínicos, Hospital Regional de Alta Especialidad "José María Morelos y Pavón", Zumpango de Ocampo, Estado de México, México

Comunicación con: Abraham Edgar Gracia-Ramos
Teléfono: (591) 917 7190, extensión 98201
Correo electrónico: aegr_1982@outlook.com

Resumen

Introducción: La hiperostosis frontal interna (HFI) es un sobrecrecimiento óseo en la parte interna del hueso frontal. Dicha alteración puede ocurrir de forma aislada o acompañada de síntomas neuropsiquiátricos, manifestaciones metabólicas y endocrinológicas que en conjunto forman el síndrome de Morgagni-Stewart-Morel. A este respecto, se presenta el caso de una paciente que cumple criterios para tal síndrome y se realiza una revisión de la literatura médica con especial atención en su fisiopatología.
Caso clínico: Mujer de 74 años con historia de exposición a humo de leña, vitíligo, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y deterioro cognitivo, quien ingresa al hospital por malestar general, mareo, ansiedad, confusión, desorientación y dificultad para la marcha. Se realizaron estudios de imagen de cráneo donde se observó la presencia de hiperostosis frontal interna extensa, atrofia cortical y un infarto lacunar talámico izquierdo. Durante su estancia hospitalaria se documentó la presencia de obesidad grado I, hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia.
Conclusiones: La paciente cumplió con los criterios del síndrome de Morgagni-Stewart-Morel al manifestar la presencia de hiperostosis frontal interna con manifestaciones metabólicas, endocrinológicas y neuropsiquiátricas. El origen fisiopatológico del síndrome se desconoce, aunque se ha postulado que un desbalance endocrinológico motivado por factores genéticos y ambientales puede ser la causa.

Caso clínico

Mujer de 74 años con antecedente de exposición crónica a humo de leña, vitíligo de 20 años de evolución sin tratamiento, hipertensión arterial sistémica identificada hace 15 años y bajo control con enalapril, diabetes mellitus tipo 2 de 8 años de diagnóstico en tratamiento con glibenclamida y metformina, e historia de deterioro en la memoria anterógrada referida por sus familiares de 6 meses de evolución. Inició su padecimiento actual 24 horas antes de su ingreso a hospitalización con la presencia de malestar general, mareo, ansiedad, confusión, desorientación y dificultad para la marcha.

A su ingreso al área de Admisión Continua se documentó una cifra de tensión arterial de 190/100 mm Hg. En la exploración física se encontró con alteración en las funciones mentales superiores, así como hemiparesia derecha. Se realizó una tomografía computada simple de cráneo donde se reportó con parénquima cerebral homogéneo y normal, atrofia cortical y ventriculomegalia compensatoria pero con múltiples nódulos en la superficie interna del hueso frontal y de ambos parietales (figura 1). La resonancia magnética de cráneo documentó un infarto lacunar talámico izquierdo reciente y corroboró la presencia de la enostosis craneal (figura 2). El electroencefalograma realizado resulto normal para la edad de la paciente, sin actividad epileptiforme ni datos compatibles con encefalopatía.

La paciente fue hospitalizada en el departamento de Medicina Interna, donde recibió tratamiento para la enfermedad vascular cerebral por parte del servicio de Neurología a base de atorvastatina y ácido acetilsalicílico. También, recibió tratamiento antihipertensivo inicialmente a base de prazosin y posteriormente con amlodipino. Sin embargo, por los antecedentes y los hallazgos en los estudios de imagen se ahondo en el estudio de su estado metabólico y endocrinológico. Su peso era de 68 kg y su talla de 1.48 m, con un índice de masa corporal de 31.04 kg/m^2 de superficie corporal. Sus exámenes de laboratorio reportaron: glucosa 115 mg/dL (normal 70-100); hemoglobina glucosilada de 7.6% (normal 4.0-6.0); ácido úrico 6.48 mg/dL (normal 2.0-6.0), y triglicéridos de 272 mg/dL (normal 50-150). La biometría hemática, la determinación de azoados y el colesterol total junto con sus subunidades resultaron normales. En el perfil hormonal, la determinación de 1,24 dihidroxicolecalciferol, la hormona paratiroidea, la hormona del crecimiento, la hormona luteinizante, la hormona folículo estimulante, el estradiol, la prolactina, la hormona estimulante de tiroides, la tiroxina, la tiroxina libre, la triyodotiroxina, la hormona adrenocorticotrópica y el cortisol matutino resultaron normales. Únicamente la testosterona total se reportó en 0.03 ng/dL (normal 1.42-9.23).

Luego de 6 días de hospitalización, la paciente presentó recuperación del estado confusional agudo, aunque con persistencia de la hemiparesia derecha como secuela de la enfermedad vascular cerebral. Fue egresada y hasta el momento continúa en seguimiento por el servicio de Neurología de nuestra unidad.

Discusión

El presente caso se trata de una mujer de la octava década de la vida con antecedente de exposición a humo de leña, vitíligo, hipertensión arterial, diabetes

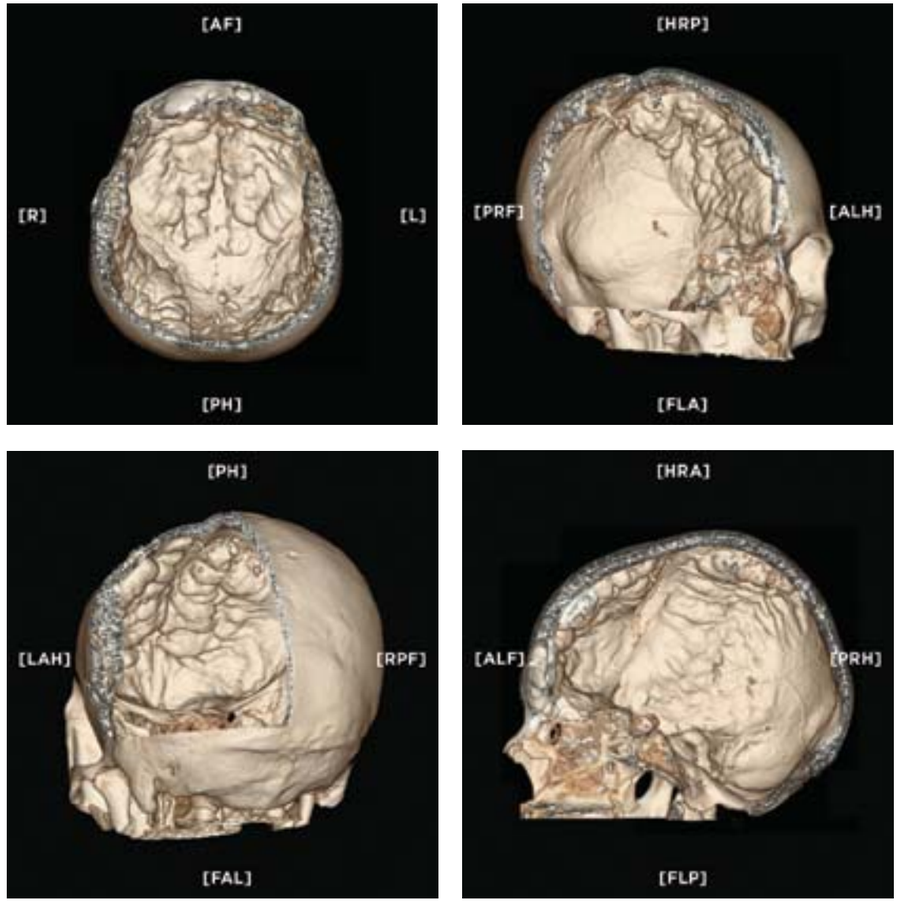


Figura 1 Imágenes de reconstrucción digital de cráneo mediante tomografía computada. Se observan múltiples nódulos que afectan la totalidad de la parte interna del hueso frontal con extensión los parietales y que respetan la línea media

mellitus y deterioro cognitivo en quien se documentó la presencia de HFI asociada también a obesidad, hipertrigliceridemia e hiperuricemia, integrándose con ello el diagnóstico de síndrome de Morgagni-Stewart-Morel. La HFI se caracteriza por la presencia de uno, o más frecuentemente, múltiples nódulos localizados de forma bilateral en la tabla interna del hueso frontal, aunque puede extenderse a los huesos temporales, parietales y al occipital y que respetan la línea media.[1,3] Esta entidad es encontrada de forma aislada en estudios de esqueletos arqueológicos previos al siglo 18,[11,12] con excepción de algunos estudios en poblaciones históricas aisladas como los realizados en la ciudad ancestral de Qatna, Siria, y en Pueblo Bonito, Nuevo México, donde se reporta una alta prevalencia.[13,14] Actualmente, la prevalencia va del 0.8 al 12.8%.[12,15]

Se considera que el periodo de la revolución industrial fue el punto de cambio en la prevalencia de la HFI, donde las condiciones económicas, la disponibilidad de alimentos, y la ingesta calórica mejoró dramáticamente en una gran proporción de la población, llevando consigo un incremento de la esperanza de vida, pero también con un incremento en la incidencia de alteraciones metabólicas y endocrinológicas, las cuales se sugiere juegan un papel en el desarrollo de la HFI.[15] Es 4 a 5 veces más frecuente en mujeres, con la mayor prevalencia en la postmenopausia (40-60%),[15] y su presencia en los hombres se ha asociado a alteraciones gonadales, donde se ha documentado una relación positiva entre la HFI y la supresión androgénica,[16] lo cual ha postulado la hipótesis de que la estimulación estrogénica prolongada durante el

periodo reproductivo pudiera explicar su predominio en el sexo femenino.[1,2]

La severidad de la HFI varía ampliamente en forma y tamaño, y puede clasificarse usando métodos radiológicos (indirecto) o morfológicos (directo).[1] Con base en las observaciones radiológicas, la HFI puede ser clasificada en 3 categorías: positiva, negativa e inconclusa. En los casos positivos, la HFI es vista en las radiografías del cráneo y se caracteriza por una irregularidad amplia en la superficie endocraneal del hueso frontal con densidad aumentada de forma variable; en los casos clasificados como negativos, no hay alteraciones identificables en las radiografías; en los casos inconclusos, hay cambios mínimos positivos identificables.[3] Los criterios radiológicos para graduar la HFI son: grado 0, sin neoformación ósea; grado I, neoformación ósea inicial en el endocraneo; grado II, engrosamiento óseo prominente y de apariencia redondeada en la tabla interna; grado III, el engrosamiento del cráneo es extenso con irregularidad en los nódulos.[17] La clasificación morfológica e histopatológica de la enfermedad la divide en 4 grados de severidad: tipo A, una o múltiples elevaciones óseas aisladas de menos de 10 mm de diámetro localizadas en la superficie endocraneal del hueso frontal; tipo B, formación ósea nodular que ocupa menos del 25% del hueso frontal; tipo C, formación ósea nodular que afecta menos del 50% el frontal; tipo D, sobrecrecimiento óseo nodular continuo que involucra más del 50% del frontal.[15] Esta clasificación ha sido modificada añadiéndose el tipo E, la cual se designa como la HFI severa con expansión a los tejidos blandos.[1] La clasificación morfológica ha sido adaptada para su uso en imágenes de tomografía computada de cráneo con una sensibilidad del 84%, una especificidad del 90.5% y un valor predictivo positivo del 91.3%.[5] De acuerdo a las características morfológicas encontradas en las imágenes de la reconstrucción digital de la tomografía de cráneo y de la resonancia magnética, nuestra paciente fue estadificada con un tipo D.

La HFI usualmente no produce ningún síntoma, pero, si los nódulos óseos protruyen extensamente (*bullet-like*), o si son demasiado grandes, el tejido blando subyacente como la dura o el cerebro pueden ser comprimidos o afectados.[1,9,10,18] Algunos estudios han señalado la presencia de atrofia cerebral en relación con la HFI,[18,19] aunque no está claro si la HFI causa atrofia cerebral a través de la compresión cerebral crónica o si el crecimiento nodular ocupa el espacio creado por la degeneración cerebral.[12] Las manifestaciones neurológicas que han sido relacionadas con la compresión cerebral en pacientes afectados por la HFI incluyen: deterioro cognitivo,[19,20] cefalea,[21] afasia motora transcortical, parkinsonismo,[22] demencia, epilepsia[23,24] e hipertensión intracraneal.[25] También se ha asociado a manifestaciones psiquiátricas tales como alteraciones de conducta y depresión.[10,12] En relación a lo anterior, se considera que el deterioro cognitivo referido en la paciente con 6 meses de evolución y manifestado por alteración en la memoria anterógrada puede deberse a la compresión encefálica efectuada por la HFI y, en cambio, el déficit neurológico agudo que motivo su atención médica puede explicarse por el descontrol hipertensivo y la lesión isquémica en el tálamo izquierdo identificada en el estudio de resonancia magnética del encéfalo.

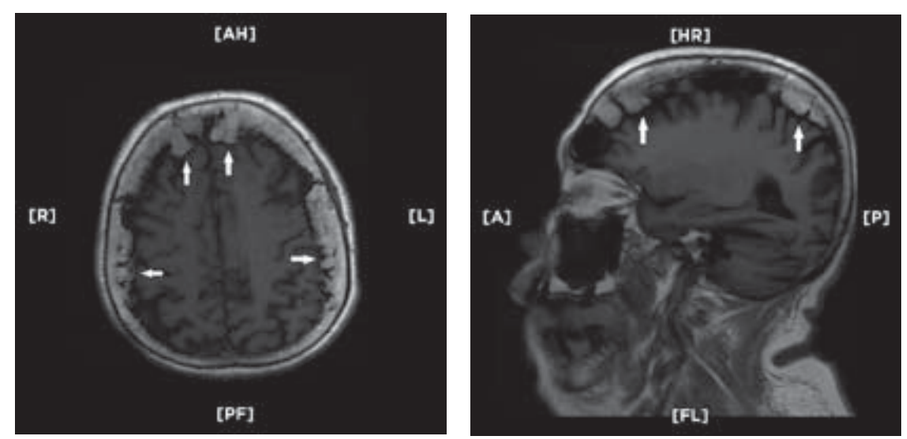


Figura 2 Imágenes de resonancia magnética de cráneo en modo T-1, corte axial (izquierda) y parasagital (derecha). Se observa sobrecrecimiento óseo nodular irregular que involucra a hueso frontal y ambos parietales (flecas) así como atrofia cortical

Por otro lado, la presencia de HFI junto con alteraciones neuropsiquiátricas, metabólicas y endocrinológicas definen el síndrome de Morgagni-Stewart-Morel (o síndrome de Morgagni-Stewart-Morel-Moore).[10,16] Esta condición fue descrita por primera vez en 1719 por Giovanni Battista Morgagni, quien notó una asociación entre la HFI, la obesidad y el hirsutismo (síndrome de Morgagni).[1,8-10] En 1928 Stewart y en 1929 Morel, documentaron su relación con síntomas psiquiátricos y cefalea persistente (síndrome de Stewart-Morel).[1,3,10] En 1955, al notar la asociación entre la HFI, la obesidad y la diabetes mellitus, Moore denominó a esta condición *craneopatía metabólica*.[13] En la actualidad, el síndrome de Morgagni-Stewart-Morel se ha asociado con diversos trastornos metabólicos y hormonales como: obesidad, diabetes mellitus, hirsutismo, hipercolesterolemia, hiperuricemia,[10] acromegalia,[9] hiperprolactinemia,[26] alteraciones menstruales[27] y alteraciones tiroideas;[9,10] así como alteraciones neuropsiquiátricas tales como: depresión,[10] cefalea, deterioro cognitivo, alteraciones de conducta,[12,20,28] alteraciones vestibulares,[27] esquizofrenia[28] y crisis convulsivas.[29] A este respecto, la paciente cumplió con los criterios necesarios para ser considerada portadora de este síndrome al manifestar la presencia de HFI con obesidad, diabetes mellitus, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y deterioro cognitivo, todos ellos componentes referidos en la literatura que lo integran.

El origen fisiopatológico del síndrome de Morgagni-Stewart-Morel se desconoce, aunque se ha postulado que un desbalance endocrinológico motivado por factores genéticos y ambientales puede ser la causa.[8,29] Se considera que factores ambientales, tales como una alta ingesta calórica, originan obesidad e hiperglucemia. Esto a su vez, ocasiona disfunción en la producción hormonal de los adipositos, causando un incremento en la concentración de leptina, la cual podría estimular el sobrecrecimiento óseo.[1,4,10] Se piensa que los estrógenos intervienen en la formación de HFI al estimular el crecimiento óseo en el hueso frontal, y tal alteración puede ser favorecida por la exposición estrogénica prolongada durante el período reproductivo, así como por el consumo de fitoestrógenos de la dieta.[1,2] Además, el predominio de la HFI por el hueso frontal pudiera explicarse por la presencia de un angiosoma separado compuesto por numerosas anastomosis vasculares con aspecto de domo.[1] Finalmente, la presencia de HFI, de acuerdo a su severidad, produce compresión de los tejidos blandos subyacentes (meninges, cerebro), originando las manifestaciones neuropsiquiatritas.[1,9,10,18] Con lo anterior, podemos establecer la interrelación que hay entre las manifestaciones clínicas de la paciente: las alteraciones metabólicas y endocrinológicas (obesidad, diabetes mellitus tipo 2) condicionaron una mayor producción de leptina que, junto con la mayor producción de estrógenos propia del género femenino, motivaron el desarrollo de la HFI, el cual por su severidad, originó el deterioro cognitivo encontrado.

Conclusión

El presente caso cumple los criterios para el diagnóstico de síndrome de Morgagni-Stewart-Morel, al presentar varias de las características clínicas documentadas en la literatura que lo integran (HFI, obesidad, diabetes mellitus, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y deterioro cognitivo). Dicho síndrome es uno de los menos entendidos y reportados, sin embargo, su diagnóstico diferencial es importante por la relevancia de cada una de las manifestaciones que lo integran, ya que no deben ser interpretadas de forma aislada, puesto que, con lo expuesto en la bibliografía hasta el momento, parecen tener una relación fisiopatológica.

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. Raikos A, Paraskevas GK, Yusuf F, Kordali P, Meditskou S, Al-Haj A, et al. Etiopathogenesis of hiperostosis frontal interna: A mystery still. Ann Anat. 2011;193(5):453-458.
2. Nikolic S, Djonic D, Zivkovic V, Babic D, Jukovic F, Djuric M. Rate of ocurrente, gross appearance, and age relation of hyperostosis frontalis interna in females. A prospective autopsy study. Am J Forensic Med Pathol. 2010;31(3):205-207.
3. Hajdu T, Fóthi E, Bernert Z, Molnár E, Lovász G, Kovári I, et al. Appearance of hyperostosis frontalis interna in some osteoarcheological series from Hungary. Homo. 2009;60(3):185-205.
4. Rühli FJ, Henneberg M. Are hyperostosis frontalis interna and leptin linked? A hypothetical approach about hormonal influence on human microevolution. Med Hypotheses. 2002;58(5):378-381.
5. May H, Peled N, Dar G, Hay O, Abbas J, Masharawi Y, et al. Identifying and classifying hiperostosis frontalis interna via computerized tomography. Anat Rec. 2010;293(12):2007-2011.
6. May H, Peled N, Dar G, Abbas J, Hershkovitz I. Hyperostosis frontalis interna: whats does it tell us about our health? Am J Hum Biol 2011;23(3):392-397.
7. Waclawik AJ. Hyperostosis frontalis interna. Arch Neurol. 2006;63(2):291.

8. She R, Szakacs J. Hyperostosis frontalis interna: case report and review of literature. Ann Clin Lab Sci. 2004;34(2):206-208.
9. Chaljub G, Johnson RF 3rd, Johnson RF Jr, Sitton CW. Unusual exuberant hyperostosis frontalis interna: MRI. Neuroradiology. 1999;41(1):44-45.
10. Attanasio F, Granziera S, Giantin V, Manzato E. Full penetrance of Morgagni-Stewart-Morel syndrome in a 75-year-old woman: case report and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2): 453-457.
11. Antón SC. Endocranial hyperostosis in Sangiran 2, Gibraltar 1, and Shanidar 5. Am J Phys Anthropol. 1997;102(1):111-122.
12. Devriendt W, Piercecchi-Marti MD, Adalian P, Sanvoisin A, Dutuor O, Leonetti G. Hyperostosis frontalis interna: forensic issues. J Forensic Sci. 2005;50 (1):143-146.
13. Flohr S, Witzel C. Hyperostosis frontalis interna – A marker of social status? Evidence from the Bronce-Age "high society"of Qatna, Syria. Homo. 2011;62 (1):30-43.
14. Mulhern DM, Wilczak CA, Dudar JC. Brief communication: unusual finding at Pueblo Bonito: multiple cases of hyperostosis frontalis interna. Am J Phys Anthropol. 2006;130(4):480-484.
15. Herskovitz I, Greenwald C, Rothschild BM, Latimer B, Dutour O, Jellema LM, et al. Hyperostosis frontalis interna: an anthropological perspective. Am J Phys Anthropol 1999;103(3):303-325.
16. May H, Peled N, Dar G, Abbas J, Medlej B, Masharawi Y, et al. Hyperostosis frontalis interna and androgen suppression. Anat Rec. 2010;293(8):1333-1336.
17. Barber G, Watt I, Rogers J. A comparison of radiological and palaeopathological diagnostic criteria for hyperostosis frontalis interna. Int J Osteoarchaeol. 1997;7(2):157-164.
18. Talarico EF Jr, Prather AD, Hardt KD. A case of extensive hyperostosis frontalis interna in a 87-years-old female human cadaver. Clin Anat. 2008;21(3): 259-268.
19. De Zubicaray GI, Chalk JB, Rose SE, Semple J, Smith GA. Deficits on self ordered tasks associated with hyperostosis frontalis interna. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63(3):309-314.
20. Paulus KS, Magnano I, Aiello I, Sechi GP, Rosati G, Casu AR, et al. P300 and executive function alterations: possible links in a case of Morgagni-Stewart-Morel syndrome. Neurol Sci. 2002;22(6):459-462.
21. Ramchandren S, Liebeskind DS. Headache in a patient with Klinefelter´s syndrome and hyperostosis frontalis interna. J Headache Pain. 2007;8(6): 342-344.
22. Brodoehl S, Klingner C, Mentzel H, Bar KJ. Transcortical motor aphasia and unilateral parkinsonism in a case of hyperostosis frontalis. Neurology. 2013; 80(16):1536-1537.
23. Kocabas H, Sezer I, Melikoglu MA, Gurbuz U, Illeez O, Ozbudak IH, et al. Hyperostosis frontalis interna in a patient with giant cell arteritis. Mod Rheumatol. 2008;18(2):181-183.
24. Sohmiya M, Tanaka M, Sotomatsu A, Aihara Y, Okamoto K. Three elderly cases of hyperostosis cranii with various clinical symptoms. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2001;38(2):218-223.
25. Elliott C, Johnson E, Chow M. Hyperostosis frontalis interna requiring craniotomy for intracranial hypertension. Can J Neurol Sci. 2014;41(1):109-111.
26. Pawlikowski M, Komorowski J. Hyperostosis frontalis, galactorrhoea/hyperprolactinaemia, and Morgagni-Stewart-Morel syndrome. Lancet. 1983;1 (8322):474.
27. Nallegowda M, Singh U, Khanna M, Yadav SL, Choudhary AR, Thakar A. Morgagni Stewart Morel syndrome - Additional features. Neurol India. 2005; 53:117-119.
28. Yamakawa K, Mizutani K, Takahashi M, Matsui M, Mezaki T. Hyperostosis frontalis interna associated with hypogonadism in an elderly man. Age Ageing. 2006;35(2):202-203.
29. Koller MF, Papassotiropoulos A, Henke K, Behrends B, Noda S, Kratzer A. Evidence of a genetic basis of Morgagni-Stewart-Morel syndrome. A case report of identical twins. Neurodegener Dis. 2005;2(2)56-60.

Hidrocistoma apocrino asociado con tofo gotoso en pabellón auricular

Tamara Gracia-Cazaña,[a] Ievgenia Pastushenko,[a] Marta Lorda,[a]
Esteban Padgett,[b] Ana Luisa Morales-Moya[a]

Apocrine hidrocystoma associated with gouty tophi of the pinna

Background: Apocrine hidrocystomas, also known as apocrine cystadenomas, are bening cystic tumours derived from the secretory portion of apocrine sweat glands.
Case report: A 78-year old female was referred to our division for assesment an asymptomatic translucent, well-defined cystic lesion located on the upper helix. The histological features were consistent with apocrine hidrocystoma coexisting with gouty tophi.
Conclusions: We report the second case of apocrine hydrocystoma located in the pinna, outside of ear canal and the first case of its association with gouty tophi described. It is difficult to know which lesion was first established and if the tophi may lead to ductal obstruction and subsequent cystic retention.

Keywords	Palabras clave
Gout	Gota
Hidrocystoma	Hidrocistoma
Neoplasms	Neoplasias
Apocrine Glands	Glándulas Apocrinas

Recibido: 03/01/2015 **Aceptado:** 13/07/2015

Los hidrocistomas apocrinos, también conocidos como cistoadenomas apocrinos, son dilataciones quísticas benignas de las glándulas sudoríparas apocrinas, muchos de estos quistes anexiales se relacionan con la oclusión de las glándulas. Clínicamente suelen presentarse de manera solitaria como pápulas o nódulos traslúcidos,[1] siendo su localización más frecuente, y la más se reportada en la literatura, en los párpados inferiores, aunque también se han descrito casos en otras partes de la cara, cabeza, tronco e incluso en dedos.[2] Por el contrario, los casos descritos en la oreja, hasta el momento actual, son cuatro y de estos, solo dos, se localizaban fuera del canal auditivo externo.[3,4]

Presentamos el caso de una mujer de 78 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e hiperuricemia con niveles de ácido úrico en sangre de 8.1 mg/dL sin haber presentado ningún episodio de gota tofácea, en tratamiento antihipertensivo y con alopurinol, que acude a las consultas externas de Dermatología para valorar una lesión en parte superior del hélix de oreja derecha de aproximadamente cuatro años de evolución, pero que había aumentado en los últimos tres meses, en ocasiones dolorosa. A la exploración física se observaba una lesión nodular de color rosado traslúcido, de 1.3 cm en hélix de diámetro mayor y con superficie lisa, con diagnóstico de sospecha de gota tofácea. Se realizó una biopsia excisional en la que se apreciaba en dermis papilar y reticular una lesión quística que no se encontraba a tensión, la pared estaba revestida por células con signos de diferenciación apocrina, secreción por decapitación, con gránulos PAS positivos (figura 1), rodeando la lesión se observaban grandes depósitos de material amorfo eosinófilo que se correspondían a cristales de urato junto con una reacción inflamatoria (figura 2). Con estos hallazgos se llegó al diagnóstico de hidrocistoma apocrino asociado a tofo gotoso. Se solicitaron radiografías de manos, codos, rodillas, tobillos y pies sin signos sugestivos de gota tofácea.

El hidrocistoma apocrino fue descrito por primera vez por Mehregan, en 1964, como dilataciones quísticas benignas de las glándulas apocrinas.[5] Suelen manifestarse de manera solitaria y cuando se presentan de manera múltiple pueden ser marcadores de dos síndromes el de Schopf-Schulz-Passarge, un trastorno

[a]Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, España
[b]Servicio Aragonés de Salud, Hospital de Barbastro, Huesca, España

Comunicación con: Tamara Gracia-Cazaña
Teléfono: (52) 6575 71403
Correo electrónico: tamgracaz@gmail.com

Resumen

Introducción: los hidrocistomas apocrinos, también conocidos como cistoadenomas apocrinos, son lesiones quísticas benignas derivadas de la porción secretora de las glándulas apocrinas.
Caso clínico: remiten al servicio de Dermatología a una mujer de 78 años para valorar una lesión asintomática translúcida, bien definida, localizada en la porción superior del hélix. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con un hidrocistoma apocrino asociado a tofo gotoso.
Conclusiones: reportamos el segundo caso de hidrocistoma apocrino localizado en el pabellón auricular externo y el primer caso asociado a tofo gotoso. Es difícil de conocer qué lesión se estableció primero, y si el tofo gotoso pudo provocar una obstrucción ductal con la subsiguiente retención quística.

autosómico recesivo, cosiderado una rara variante de displasia ectodérmica que, además de hidrocistomas apocrinos múltiples perioculares, asocia hipodontia, hipoplasia de uñas, hipotricosis y queratodermia palmoplantar, y el síndrome de Goltz-Gorlin o síndrome de carcinoma basocelular nevoide caracterizado principalmente por carcinomas basocelulares, múltiples queratoquistes y anomalías esqueléticas.[6]

Histológicamente, el hidrocistoma apocrino se presenta como una lesión quística localizada en la dermis reticular, que puede estar a tensión, o no, con un epitelio de revestimiento constituido por una doble capa celular con signos de diferenciación apocrina, como es la secreción por decapitación; las células secretoras son PAS positivas con gránulos en su interior diastasa resistentes.[2]

Por el otro lado, los tofos gotosos son una manifestación clínica de la gota debida al depósito de cristales de urato monosódico en el tejido conectivo. La gota es la artritis inflamatoria más frecuente en los hombres, y aunque los datos de incidencia son escasos, los resultados de varios estudios epidemiológicos de una amplia gama de países sugieren que la prevalencia de la gota ha aumentado en las últimas décadas.[7] Se manifiestan clínicamente como nódulos o pápulas, generalmente solitarias, de consistencia firme, siendo una localización muy frecuente la oreja, particularmente en el hélix.[8] En la histología, los depósitos de cristales de urato monosódico dérmicos y subcutáneos, si la muestra se fija con formol, los cristales se disuelven dejando áreas eosinófilas rodeados de células gigantes a cuerpo extraño, linfocitos, pero si se fija con alcohol, los cristales presentan forma de aguja y son refractarios bajo la luz polarizada. Su etiopatogenia está bien establecida por el aumento mantenido de los niveles en sangre de ácido úrico por encima de 6.8 mg/dL.[9]

Por el contrario la etiología del hidrocistoma apocrino es desconocida, se cree que el estímulo que lo puede ocasionar es la oclusión ductal de la glándula, provocando una retención de la secrección que conlleva a una dilatación quística de la misma, como en el caso descrito por Agarwal *et al.*,[10] en el que se

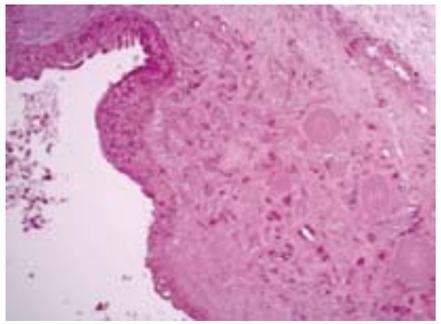


Figura 1 Revestimiento de pared del quiste por un epitelio con células PAS positivas y con secreción por decapitación. (PAS x 10)

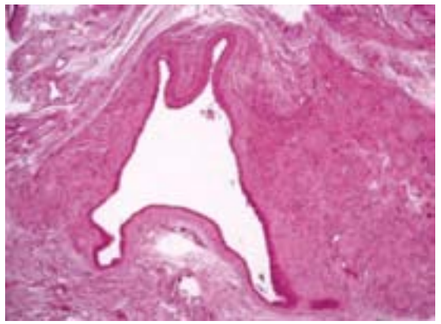


Figura 2 Hidrocistoma apocrino que no se encuentra a tensión, rodeado por depósitos de material amorfo eosinófilo junto con una reacción inflamatoria. (H&E x 5)

produjo una retención quística apocrina por hidrogel de silicona. Otras son las asociaciones descritas con el hidrocistoma apocrino, como su asociación con el siringocistoadenoma papilifero y con verrugas virales,[11] sin poderse establecer su relación causal.

Presentamos el segundo caso de hisdrocistoma apocrino localizado en la oreja fuera del conducto auditivo externo y el primer caso descrito de asociación de un tofo gotoso con un hidrocistoma apocrino, difícil de conocer cuál se estableció primero y si el tofo gotoso pudo provocar una obstrucción glandular y su subsiguiente formación.

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. Vashi N, Mandal R. Giant multi-loculated apocrine hidrocystomas. Dermatol Online J. 2010;16(11):16.
2. Sarabi K, Khachemoune A: Hidrocystomas - a brief review. MedGenMed. 2006;8(3):57.
3. Anderson PJ. Apocrine hydrocysadenoma of the ear. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133(6):981-982.
4. del Pozo J, García-Silva J, Peña-Penabad C, Fonseca E. Multiple apocrine hidrocystomas: treatment with carbon dioxide laser vaporization. J Dermatolog Treat. 2001;12(2):97-100.
5. Mehregan AH. Apocrine cystadenoma: a clinicopathologic study with special reference to the pigmented variety. Arch Dermatol. 1964;98:274-279.
6. Vani D, T R D, H B S, M B, Kumar HR, Ravikumar V. Multiple Apocrine Hidrocystomas. J Clin Diagn Res. 2013;7(1):171-172.
7. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(2):155-75.
8. Bernat García J, Barberá Montesinos E, Soriano Sarrio P. Whitish papules on the hands. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(4):349-350.
9. Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. Clin Rheumatol. 2012(1);31:13-21.
10. Agarwal PK, Ahmed TY, Diaper CJ. Retained soft contact lens masquerading as a chalazion: a case report. Indian J Ophthalmol. 2013;61(2):80-81.
11. Arias-Santiago S, Aceituno-Madera P, Aneiros-Fernández J, Gutiérrez-Salmerón MT, Naranjo-Sintes R. Syringocystoadenoma papilliferum associated with apocrine hidrocystoma and verruca. Dermatol Online J. 2009;15(11):9.

Estimado suscriptor, como usted sabe, existe una tendencia cada vez mayor para que las revistas periódicas de difusión científica sean distribuidas por vía electrónica. Debido a ello, iniciaremos una disminución de la producción impresa. Si usted nos manda su dirección electrónica, le haremos llegar puntualmente sus ejemplares por correo electrónico y usted conservará la colección de la revista. Además, usted puede consultar el material en el sitio web de la publicación. Si nos hace llegar la opinión que la revista le merece cuando nos mande su dirección, vamos a estar muy agradecidos.

Carcinoma escamocelular y liquen plano frente a lesiones liquenoides en boca. Reporte de caso

Lilly Esquivel-Pedraza,[a] Laura Fernández-Cuevas,[b] Ana Lilia Ruelas-Villavicencio,[a] Brenda Guerrero-Ramos,[a] Amparo Hernández-Salazar,[a] María del Pilar Milke-García,[c] Silvia Méndez-Flores[a]

Oral squamous cell carcinoma and lichen planus *vs.* lichenoid lesions. Case report

Background: The development of squamous cell carcinoma from oral lichen planus is controversial. We report a case of intraoral squamous cell carcinoma, which presents together with lesions of oral lichen planus. The aim of this report was to analyze the problem to distinguish between the incipient changes of squamous cell carcinoma from the features described in oral lichen planus, in order to establish an accurate diagnosis of both entities.
Case report: A 57-year old man with a history of smoking and chronic alcohol intake, who had an ulcerated tumor mass located in the tongue, and bilateral white reticular patches on buccal mucosa and borders of the tongue. The histopathological report was moderately differentiated invasive squamous cell carcinoma and lichen planus respectively.
Conclusions: The premalignant nature of OLP is still indeterminate and controversial, this is primarily due to inconsistency in the clinical and histological diagnostic criteria used to differentiate cases of oral lichen planus from lichenoid reactions or other lesions causing intraepithelial dysplasia with high potentially malignant transformation. Oral lichenoid reactions are possibly most likely to develop malignant transformation as compared to the classic OLP lesions.

Introducción: el desarrollo de carcinoma escamocelular a partir del liquen plano bucal es controversial. Describimos un caso con carcinoma escamocelular intrabucal, que cursa con lesiones de liquen plano bucal y se analizan las dificultades para distinguir los cambios incipientes del carcinoma escamocelular de las lesiones por liquen plano intrabucales que lleven a establecer un diagnóstico certero de ambas entidades.
Caso clínico: hombre de 57 años, con antecedente de tabaquismo y hábito alcohólico crónico, que presenta lesión tumoral ulcerada en borde lateral izquierdo de lengua y placas blancas reticulares bilaterales en mucosa yugal, bordes laterales y vientre de lengua. El reporte histopatológico fue de carcinoma escamocelular invasor moderadamente diferenciado y liquen plano respectivamente.
Conclusiones: la naturaleza premaligna del liquen plano bucal es controvertida, esto por inconsistencia en los criterios diagnóstico clínicos e histológicos que permitan diferenciar los casos de liquen plano bucal de otras lesiones como las reacciones liquenoides o displasias intraepiteliales con alto potencial de malignización. Posiblemente las reacciones liquenoides bucales tienen un mayor riesgo de transformación maligna al compararse con el clásico liquen plano bucal.

Keywords
Carcinoma, Squamous Cell
Mouth Neoplasms
Lichen Planus

Palabras clave
Carcinoma de Células Escamosas
Neoplasias de la Boca
Liquen Plano

[a]Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
[b]Departamento de Patología Bucal, Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua"
[c]División de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Comunicación con: Lilly Esquivel-Pedraza
Correo electrónico: lillyep@yahoo.com.mx
Teléfono: (55) 5487 0900, extensiones 2435 y 2419

Recibido: 11/03/2015 **Aceptado:** 16/06/2015

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria relativamente común que afecta piel, anexos cutáneos y/o mucosas bucales u otras. Aproximadamente del 1.4-3.2% de la población puede desarrollar LP. La prevalencia del LP bucal (LPB) se ha estimado en un 2%.[1] Su etiología es aún desconocida, sugiriéndose una patogénesis autoinmune mediada por células T, en la que los linfocitos T citotóxicos inducen la apoptosis de las células epiteliales. La enfermedad se caracteriza por inflamación crónica con infiltración de linfocitos T a nivel subepitelial o subepidérmica en mucosas y piel, respectivamente.

Clínicamente, el LPB puede manifestarse de diversas formas: en placa blanca, reticulada, atrófica o erosiva, pigmentada, ampollar y papular.[2] La variante reticular es la más común, presentándose en forma de placas blancas constituidas por una serie de líneas ligeramente elevadas, que al entrelazarse adquieren el característico patrón de encaje. También puede adoptar un aspecto anular con finas estrías que irradian desde la periferia hacia el exterior de la lesión. Se localiza principalmente en la mucosa vestibular y aproximadamente el 10% de los casos de LPB se manifiesta únicamente en la mucosa de la encía y es generalmente asintomática. Por el contrario, en las formas atrófica, erosiva y ampollar del LPB, la sintomatología es frecuente y de intensidad variable. El LP erosivo es la presentación más agresiva de la enfermedad, siendo generalmente doloroso. Esta variante se caracteriza por presentar áreas eritematosas, erosivas o francamente ulcerativas superficiales, localizadas predominantemente en mucosa yugal, dorso lingual y mucosa gingival, esta última comúnmente referida como gingivitis descamativa. Su asociación con VHC y diabetes mellitus ha sido descrita.[3,4]

El diagnóstico diferencial del LPB incluye una variedad de lesiones como la queratosis friccional, la variante crónica hiperplásica de la candidosis, la leucoplasia vellosa, la leucoplasia idiopática o asociada a tabaquismo, las reacciones liquenoides por diversas causas, el lupus eritematoso, la enfermedad de injerto contra huésped, el pénfigo vulgar, el penfigoide, enfermedades carenciales o las aftas recurrentes, entre otros.[3,4]

En 1910 se describió el primer caso de carcinoma escamocelular (CEC) concomitante con LPB,[5] desde entonces, se han descrito algunos estudios[6] y casos aislados[7] sobre esta relación.

Se ha observado que los pacientes con LPB pueden cursar CEC bucal con más frecuencia que la población en general,[6] afectando primordialmente al sexo femenino e involucrando las áreas de la mucosa yugal.[8] Ciertos investigadores han determinado su porcentaje de transformación maligna anual, que oscila entre el 0.04-4.9%,[9,10] y se ha descrito un riesgo de desarrollo de CEC en las lesiones de LPB en placa reticular en un 33%, en placa homogénea del 29%, atróficas 13% y ulcerativas-erosivas 25%; sin embargo, investigaciones recientes contradicen lo anterior, detectándose que la variante en placa, ha sido sobrerrepresentada entre estos estudios.[9,11] En contra de las estimaciones realizadas sobre el potencial de malignización del LPB, se sabe que la frecuencia del LPB es variable en distintos lugares del mundo,[12] por lo que sería difícil establecer cifras reales de CEC bucal asociado a LPB, cuando los datos de prevalencia de LPB en la mayoría de las poblaciones mundiales se presumen o desconocen.

Se ha descrito también que en la población general, la incidencia de CEC bucal en pacientes con LPB no es muy distinta de la observada en los estudios de referencia. Por el contrario, se ha calculado que si cerca del 1-5% del LPB desarrollara una transformación maligna, el LPB por tanto, debería ser el origen principal de cáncer bucal en muchos países del mundo;[13] sin embargo, se ha observado que esto no es así, e incluso algunos autores han detallado que esto es improbable.[14] Además, los reportes en los cuales la tasa de transformación maligna del LPB ha sido estimada, por diversas razones no corresponden a los datos de prevalencia real; la principal de estas causas es porque los cálculos en la mayoría de los estudios al respecto, han sido efectuados en cohortes de sujetos con LPB derivados de centros especializados de enfermedades bucales; en consecuencia, imperan sesgos importantes de referencia en las estimaciones de las cifras publicadas, así como el sesgo de LPB de tipo sintomático, el de detección, el de atención y manejo, entre otros.

En este artículo presentamos el caso de un paciente que cursó con lesiones que comparten los criterios diagnósticos para LPB y la presencia simultánea de un CEC bucal, con la finalidad de ilustrar, analizar y discutir la sincronía de estas entidades y enfatizar en la dificultad de su diagnóstico, de acuerdo a los parámetros tanto clínicos como histopatológicos actuales.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 57 años de edad, que presenta lesión asintomática en la lengua, de un mes de evolución, detectada por el paciente, posterior a trauma y manejada previamente por facultativos con antibióticos (ciprofloxacino), antisépticos tópicos (yodopovidona) y prednisona (20 mg/día) sin mejoría. El paciente tiene antecedente de hábito alcohólico intenso de 20 años de evolución y tabaquismo de 40 cigarrillos/día, por 12 años, suspendido desde hace 6 años (índice tabáquico de 24). Los exámenes de laboratorio de sangre periférica, biometría hemática y química sanguínea no mostraron alteraciones,

con excepción de niveles de hemoglobina glucosilada de 7.6.

A la exploración física se observó xerostomía moderada, con presencia de placas blancas reticulares bilaterales en mucosa yugal, bordes laterales y vientre lingual (figuras 1 y 2), paladar blando y pilares anteriores; con eritema generalizado de mucosas exacerbado en el dorso tercio medio de la lengua, en asociación con candidosis eritematosa. Además, una lesión tumoral, ulcerada (figura 3), con moteado milimétrico blanco-amarillento, infiltrada e indurada, dolorosa a la palpación, en el borde lateral izquierdo de la lengua, extendiéndose hacia vientre lingual, sin adenomegalias. Se tomaron dos biopsias; una con impresión diagnóstica de liquen plano frente a lesiones liquenoides de mucosa yugal derecha, y otra como carcinoma escamocelular del borde lateral izquierdo de la lengua. Se administró antimicótico tópico (clotrimazol) por 15 días, con desaparición de las lesiones reticulares.

El estudio microscópico mostró las características histológicas de liquen plano (figura 4) de la muestra tomada del vestíbulo, con hifas del hongo *Candida sp*, así como la presencia de CEC invasor moderadamente diferenciado de la lesión nodular, de la región del borde lingual izquierdo (figura 5). Con estos hallazgos, el paciente fue referido a oncología para su manejo.

Discusión

Los reportes aislados de pacientes con LPB y CEC bucal sincrónicos, han sugerido la posibilidad de transformación maligna del LPB, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) le ha clasificado como una "condición potencialmente maligna". Sin embargo, el carácter premaligno atribuido al LPB ha sido objeto de constante polémica,[15,16] particularmente porque se ha considerado que su vinculación con el cáncer es, a la práctica, casi inexistente, lo que sugiere fuertemente la posibilidad de un diagnóstico inicial de LPB erróneo en aquellos casos que describen su transformación en CEC.

Diversos estudios se han desarrollado con el objetivo de valorar el potencial de malignización del LPB, considerando que el diagnóstico del LP es complejo cuando afecta exclusivamente la mucosa bucal. Los criterios clínicos e histológicos establecidos por la OMS para su identificación son poco claros, insuficientes y, consecuentemente, insatisfactorios.[17] Desde el punto de vista clínico se debe considerar que existe una amplia gama de lesiones bucales que comparten características morfológicas con el LPB y que dificultan su distinción. En años recientes, esta problemática ha tratado de resolverse por expertos en patología bucal, a través de la instauración de criterios clínicos e histológicos, que estrictamente deban cumplirse para establecer el diagnóstico de un "verdadero" LPB o lo más cercano posible y que además, puedan ser aplicables en la investigación.[18]

De acuerdo con los criterios clínicos sugeridos recientemente para sustentar el diagnóstico de LP, las lesiones bucales deben ser imperiosamente bilaterales y simétricas, conformarse por líneas blanquecinas ligeramente elevadas y anastomosantes, formando un patrón en red. Estas características en patrón reticulado deben estar siempre presentes, incluso en los otros tipos morfológicos de LPB, para ser considerado como tal.[5] Sin embargo, estos criterios son inadecuados al no considerar los demás patrones clínicos del LPB, cuando las lesiones reticulares están ausentes; en consecuencia, pueden verse excluidos del diagnóstico de LPB algunas presentaciones clínicas, siendo verdaderos LPB. Además, los criterios clínicos para LPB se basan solo en el aspecto físico de las lesiones y, por tanto, pueden incluirse en el diagnóstico de LPB, otras lesiones con la misma imagen clínica, sin corresponder realmente a un LPB. Por otra parte, tampoco se toman en cuenta en estos criterios los agentes causales

Figura 1 Placas blancas reticulares afectando mucosa vestibular derecha características de liquen plano bucal

Figura 2 Placas blancas reticulares en vientre lingual y piso de boca del lado derecho compatibles con liquen plano bucal

Figura 3 Lesión tumoral ulcerada infiltrada e indurada en borde lingual izquierdo correspondiente a carcinoma escamocelular

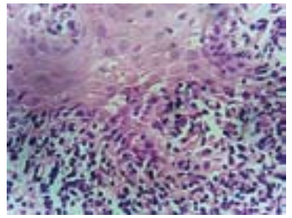


Figura 4 Imagen histológica de lesión en mucosa yugal, se observa licuefacción de la capa basal e intenso infiltrado linfocitario subyacente, correspondiente a liquen plano. (H&E, 40x)

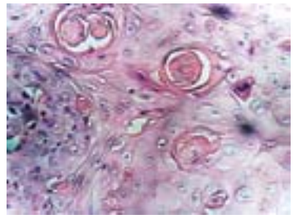


Figura 5 Microfotografía que muestra carcinoma escamocelular invasor. (H&E, 40x)

diversos, que igualmente, pueden dar origen a lesiones de la mucosa bucal con una imagen en placa blanca reticular bilateral, que se asemeje al LPB.

Es ampliamente conocido que los hallazgos característicos clínicos del LPB, como las estriaciones blancas reticulares y/o pápulas blancas, particularidad esencial de esta enfermedad, así como las variantes tipo placa atrófica, ulcerativa y/o bulosa, pueden estar presentes al momento del diagnóstico o pueden ocurrir durante el curso de la enfermedad.[19] Pero ninguno de estos hallazgos clínicos son exclusivos o están limitados al LPB, por el contrario, un gran número de lesiones de la mucosa bucal cursan con la misma imagen clínica del LPB, como parte de su presentación, durante algún momento de la enfermedad o por condiciones específicas del medio bucal en ciertos pacientes. Consecuentemente, estas características clínicas definidas para el LPB no son lo suficientemente útiles para distinguirlo categóricamente de otras enfermedades. Incluso, algunos especialistas han tratado de validar el criterio o criterios clínicos e histológicos del LPB, a través de su aplicación práctica en estudios cegados, sin lograr un éxito hasta el momento, en la distinción con otras lesiones reticuladas. Por tanto, los criterios clínicos e histológicos actuales son vistos como herramientas particularmente importantes, que nos ayudan para hacer grupos de pacientes que llenen un criterio diagnóstico definido, pero aún inadecuados para establecer radicalmente el diagnóstico de LPB.[20,21]

Algunos autores han sostenido que los casos de LPB que desarrollaron cáncer, en realidad no eran LPB, sino lesiones displásicas con hallazgos clínicos liquenoides. La implicación de esta premisa es que los pacientes con displasia liquenoide representan un grupo de riesgo diferente, que puede ser identificado con el uso apropiado de métodos diagnósticos disponibles por especialistas en el área y como tal, deben ser distinguidos de los pacientes con LPB no relacionado a displasia. Cuando se emplea el término liquenoide, este se refiere a lesiones que típicamente muestran las características clínicas, pero no completan los criterios histológicos o viceversa. El término "compatible" con LPB se refiere a aquellas lesiones que parcialmente reúnen los criterios tanto clínicos como histológicos.[5] Por ello, hoy en día el diagnóstico del LPB y su diferenciación de las lesiones liquenoides, continúa siendo difícil y controvertido.

Algunos clínicos han establecido que el LP lleva un potencial maligno inequívoco con un riesgo no especificado; pero otros mencionan que el LPB y las lesiones liquenoides tienen un aspecto clínico e histológico característico, pero no patognomónico, que usualmente permite, en ambos casos, la distinción con la leucoplasia bucal. Sin embargo, el tipo de liquen plano en placa puede a menudo, semejar clínicamente a la leucoplasia. Existen además, dificultades para distinguir clínicamente entre el liquen plano de algunas lesiones liquenoides (o por contacto, entre otras); lo que enfatiza la importancia de la biopsia en el diagnóstico.

Se ha intentado también, en algunos estudios, conformar el criterio o criterios histológicos que establezcan el diagnóstico del LPB con especialistas en patología bucal cegados de la imagen física clínica durante la visualización de la imagen histológica, sin lograr tampoco un éxito hasta el momento en la correlación de las lesiones por LPB, tanto histológica como clínicamente.[22,23] A diferencia del LP cutáneo cuyo diagnóstico, por lo general, se establece con base en las características morfológicas de las lesiones, en el LPB es indispensable el estudio microscópico del tejido que identifique los criterios histológicos requeridos.[24] Estos incluyen, entre otros, el infiltrado linfocítico con patrón en banda a nivel subepitelial, es decir, limitado a las capas papilar y reticular superficial de la lámina propia de la mucosa, con licuefacción de la capa basal del epitelio. Por la posibilidad de malignidad, la presencia de displasia epitelial histológicamente excluye el diagnóstico de LPB, aún cuando los cambios celulares epiteliales observados sean secundarios al proceso inflamatorio y no por transformación maligna.[25] Pero, nuevamente, estas características histológicas también pueden compartirse con diversas alteraciones. A pesar de las deficiencias ya mencionadas, el diagnóstico definitivo de LPB se establece solo si se reúnen satisfactoriamente tanto los parámetros clínicos como los histológicos.

La biopsia es obviamente una herramienta importante en el proceso del diagnóstico del LPB, pero un diagnóstico de LPB basado exclusivamente en la histopatología nos lleva frecuentemente a un resultado erróneo. Por otra parte, la malinterpretación del estudio microscópico de una muestra de tejido de la

mucosa bucal por parte del patólogo, puede también ser a menudo una fuente de equivocación,[25] más aún si se carece de una correlación clínica adecuada. Un error común entre los facultativos poco experimentados en las enfermedades bucales es el relacionado con la selección de la muestra de tejido más representativa de las características de un LPB y es una de las razones importantes por las que el especialista debería observar en lo posible, tanto la imagen clínica del paciente como la histopatología. En algunos casos, como por ejemplo en la lesión liquenoide por contacto causada por componentes metálicos restaurativos, puede ser prácticamente imposible distinguirla histológicamente del LPB.[26] Tales lesiones pueden ser distinguidas con base en otros parámetros clínicos [27] y no exclusivamente en la imagen física; y considerando que las lesiones liquenoides no son ampliamente conocidas por su transformación maligna, su inclusión en los estudios de LPB podría estar originando la obtención de cifras alteradas en la tasa relacionada al potencial maligno del LPB.[28]

Más aún, recientemente se han realizado y divulgado estudios de seguimiento de casos que no cumplían satisfactoriamente los criterios diagnósticos actuales de LPB, categorizándolos como lesiones "liquenoides", distinguiéndolos de aquellos que sí reunían todos los criterios de LPB, observándose que la transformación maligna ocurrió exclusivamente en las lesiones liquenoides y no en el LPB, calculándose una tasa de transformación maligna del 0.65% por año para las lesiones liquenoides, con un incremento en el riesgo 219 veces mayor.[9] La aplicación rigurosa de los criterios clínicos e histológicos en estos estudios, permitió realizar grandes diferencias entre las denominadas lesiones "liquenoides" del considerado como "liquen plano".[5]

Por otra parte, la coexistencia de LPB y la presencia de factores que predisponen al cáncer bucal como el hábito tabáquico y alcohólico, son elementos a considerar como variables que pueden directamente estar afectando la mucosa bucal y hacerla susceptible al desarrollo de una lesión premaligna, independientemente de las lesiones por LPB. La evaluación de la influencia de otros factores asociados al desarrollo de cáncer bucal sobre la mucosa bucal entre los pacientes con LPB aún no ha sido analizada profundamente.

Más aún, la presencia de factores potencialmente causales del desarrollo de imágenes clínicas e histológicas de LPB no ha sido descrita ampliamente. Las lesiones blancas en placa reticular bilaterales observadas en nuestro paciente, corresponden completamente con las características clínicas e histológicas de un LPB de acuerdo con las nuevas definiciones clínicas propuestas en años recientes. Sin embargo, el sujeto cursaba también con candidosis eritematosa de larga evolución, probablemente asociada más estrechamente a la xerostomía secundaria por su hábito tabáquico intenso. En este caso, por definición clínica estrictamente de LPB, no puede distinguirse entre la posibilidad de lesiones liquenoides relacionadas a esta micosis, que cursan con las características clínicas similares al LPB, demostrándose con este caso, una de las deficiencias en los criterios clínicos. El reticulado de la mucosa bucal en pacientes con semejantes características y antecedentes, suele desaparecer después del manejo antimicótico; por tanto, sería recomendable considerar en próximos consensos, la inclusión de criterios etiológicos tanto en el diagnóstico de LPB, como de las lesiones liquenoides.

Por lo anterior, es dudoso el desarrollo de cáncer bucal observado en cohortes en las que el LPB ha sido diagnosticado con base en criterios diversos. Además, debe considerarse que en la mayoría de los casos asociados al CEC, el diagnóstico de LPB no ha sido realizado por expertos en patología bucal, ni con criterios bien definidos.

Por otra parte, un factor importante a considerar en los estudios de seguimiento, sobre el desarrollo del cáncer bucal en el LPB, es el uso continuo y prolongado de medicamentos inmunosupresores tópica o sistémicamente utilizados en su manejo, que podrían estar influyendo per se en el desarrollo de esta neoplasia, independientemente del LP, o bien actuar sinérgicamente.

En nuestro caso, el paciente presentaba los factores más comúnmente asociados con el desarrollo de CEC bucal, el tabaco y el alcohol, de manera intensa; con tratamiento inmunomodulador sin mejoría del reticulado, mismo que desapareció posterior a la administración de antimicótico. En nuestro paciente, la muestra histológica de las áreas que clínicamente correspondían a LPB, reunió los requisitos microscópicos para considerársele LP. Sin embargo, la presencia del hongo *Candida sp*, también fue evidente, lo que sugiere que la placa reticulada fue una manifestación secundaria de la candidosis más que producto del LPB, al desaparecer ante el manejo antimicótico. Nuevamente, las deficiencias en los criterios histológicos también son demostradas en este caso.

Estudios sobre el potencial maligno del LPB se han distinguido por inconsistencias en los criterios diagnósticos utilizados específicamente para establecer el LP, por deficiencias en el criterio adoptado para identificar un verdadero caso de transformación maligna en el LPB, por excluir otros factores de riesgo para la transformación maligna y por ausencia en el manejo óptimo de los pacientes para asegurar un diagnóstico temprano de transformación maligna. El consenso permanece evasivo al respecto, llevando a los investigadores en este campo a publicar trabajos

recientes conflictivos sobre el potencial maligno del LPB y sobre el cuestionamiento respecto a aconsejar la exclusión de pacientes con displasia epitelial o sobre la consideración de un hábito tabáquico en los estudios sobre LP y su potencial de malignización.[11]

Conclusiones

La naturaleza premaligna del LPB es controvertida y aún discutida. La polémica sobre el potencial de malignización del LPB se basa fundamentalmente en su definición intrabucal.[19] El problema inicial surge de la duda sobre cuál es la definición estricta que se ajusta al LPB y por tanto, a qué se le va a denominar como un verdadero LPB.[16,19,29] Se ha sustentado que el LPB conlleva un pequeñísimo pero significativo riesgo de desarrollo de cáncer bucal. El que algunos pacientes con LPB puedan desarrollar CEC no es imposible, pero sí es extremadamente infrecuente; incluso ante la mayor estimación en las cifras, se corre el riesgo de causar preocupación innecesaria al paciente con LP y por otra parte, sobresaturar a los oncólogos con lesiones que no les competen. Es posible, además, que el diagnóstico erróneo del LP haya influido en esta percepción.[30] Posiblemente las reacciones liquenoides bucales sean las lesiones más propensas a formar las bases de la transformación maligna al compararse con el clásico LPB, por lo que es recomendable que estas lesiones sean valoradas por profesionales con amplia experiencia en el diagnóstico de las enfermedades bucales, considerando que existen lesiones bucales que, a pesar de no corresponder a un verdadero LPB, comparten características clínicas e histológicas con esta entidad. Por ahora, el consejo radica en llevar a cabo exámenes de seguimiento bianuales, por expertos en el campo y particularmente importante en aquellos pacientes con lesiones liquenoides.

El caso presentado en este trabajo, comparte características clínicas e histológicas de liquen plano bucal de acuerdo a la definición estándar que prevalece en la actualidad, pero presenta factores no considerados en la definición que debieran descartarlo y refleja la necesidad de establecer criterios diagnósticos más estrictos, que favorezcan la distinción entre el liquen plano y las lesiones liquenoides en boca.

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. Axéll T, Rundquist L. Oral lichen planus- demographic study. Community Dent Oral Epidemiol. 1987; 15(1): 52-6.
2. Van der Meij E, Mast H, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. Oral Oncol. 2007; 43 (8): 742-8.
3. Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L. Gastroenterología y boca. En: Villalobos Pérez JJ, Olivera Martínez MA, Valdovinos Díaz MA, eds. Gastroenterología. México. Méndez Editores; 2006. p. 97-108.
4. Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. Crit Rev Oral Biol Med 2003. 14(2): 115-127.
5. Van Der Meij EH, Van Der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. J Oral Pathol Med. 2003; 32(9):507-1
6. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. Oral Oncol. 1998; 34(4): 239-246.
7. Abbate G, Foscolo AM, Gallotti M, Lancella A, Mingo F.Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006; 26(1):47-52.
8. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 1993; 22(9): 421-4.
9. Shen ZY, Liu W, Feng JQ, Zhou HW, Zhou ZT. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011; 112(5): 592-6.
10. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003; 96(2):164-171.
11. Silverman S. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58:1286-88.
12. Mignogna MD, Lo Muzio LL, Lo Russo LL, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. Oral Oncol. 2001; 37(3): 262-7.
13. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med. 1998; 9(1): 86-122.
14. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999; 88(3): 307-10.
15. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58(11):1278-85.
16. Mattsson, Ulf, Jontell M., Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? Crit Rev Oral Biol Med. 2002; 13(5): 390-6.
17. Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, Izadi N. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107(6): 796-800.
18. Laeijendecker R, van Joost T, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HA. Premalignant nature of oral lichen planus. Acta dermato-venereologica. 2005; 85(6): 516-20.
19. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. J Oral Pathol. 1988; 17(5): 213-18.
20. Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. Head Neck Pathol. 2012; 6(2):178-83.
21. Fernández-González F, Vázquez-Álvarez R, Reboiras-López D, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011; 16(5): 641-6.
22. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A, Bostrom A, Lozada-Nur F, Weintraub J. Validation of instruments to measure the symptoms and signs of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 105(1):51-8.
23. Al-Hashimi I1, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et.al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103 :S25.e1- S25.e12.
24. Juneja M, Mahajan S, Rao NN, George T, Boaz K. Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. J Oral Sci. 2006; 48(4):185-193.
25. Bornstein MM1, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. Quintessence Int. 2006; 37(4):261-7.
26. Bolewska J, Reibel J. T lymphocytes, langerhans cells and HLA-DR expression on keratinocytes in oral lesions associated with amalgam restorations. J Oral Pathol Med. 1989; 18(9): 525-8.
27. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. J Dent. 1996; 248(1-2): 41-5.
28. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. Oral Dis 2008; 14(3): 229-43.
29. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. 2008; 37(1):1-10.
30. Cortés-Ramírez DA, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: The controversies and the unknown. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009; 14(3):118-22.