



CORAZÓN PULMÓN

Hasta que la muerte los separe

Arturo Orea Tejeda Dulce González Islas Viridiana Peláez Hernández

Rafael de Jesús Hernández Zenteno Patricio Santillán Doherty



CORAZÓN PULMÓN

Hasta que la muerte los separe

Corazón Pulmón: hasta que la muerte los separe

Lic. Georgina González Tovar

Dirección general

Ma. Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Dirección editorial

Dr. Marcelino García Mayol

Revisión médica y cuidado de la edición

Nadia Yazmín Fernández Lujano

Diseño de portada

Lic. Stephanie Valeria Badillo Medina

Diseño y formación de interiores

Trazado de cuadros y gráficas

ISBN: 978-607-97888-4-1

1a edición marzo de 2021

© 2021 Lettr@ G SA de CV

Retorno 55 núm. 2, int. C

Colonia Avante, alcaldía Coyoacán

Ciudad de México, CP04460

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G SA de CV ni de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Impreso en Grupo Impresor Daalsagrafik SA de CV. Pampas núm. 67, col. Moderna, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 03510.

Tiraje: 2000 ejemplares

DEDICATORIA

A...

*Qué larga es la noche, qué fugaz del amor el sueño
bendita la falla de alcanzar olvido,
si con el fracaso,
resucito mil veces lo vivido
Tomás Uriarte*

*El piano toca, el sentimiento
pasa de nota a nota,
por la ventana caen las hojas, las ilusiones.
Antes que la última caiga al suelo
se sellará esta historia,
en tanto, escribo un final que no conozco (?)
Tomás Uriarte*

AGRADECIMIENTOS

Los editores agradecen el apoyo para la realización de este libro a las siguientes empresas:

Patronato del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, muy particularmente al Dr. Jorge Salas Hernández por su apoyo y gestión ante el Patronato.

Chiesi México SA de CV, en especial a la Dra. Itandehui Mejía, por su enorme solidaridad.

AstraZeneca México SA de CV, en especial al Dr. Alberto Hegewisch, por su interés y dedicación y al Dr. Ramsés Hernández por su valiosa participación en todo el proceso.

Editorial Lettr@G, por la edición y publicación del libro, en particular a la Lic. Georgina González, por su empeño y entusiasmo para la culminación del proyecto en tiempo y forma.

De igual manera, nuestro más sincero reconocimiento a todos los autores que participaron en la creación de los capítulos, y a quienes de una forma u otra revisaron, corrigieron o aportaron a los contenidos; sin la participación de todos ellos este libro no hubiera sido posible.



PREFACIO

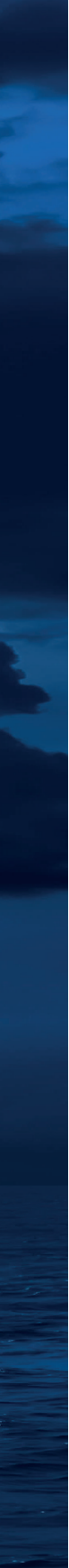
*Brindaré contigo noche
para saber, que si su dormir contemplas,
acerques a su almohada tus estrellas
y al despertar iluminen su mañana.*
Tomás Uriarte

Nuestros hábitos actuales son poco saludables: el consumo de tabaco (uno de los principales factores de riesgo que más contribuyen a la mortalidad total, tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial), marihuana (segunda sustancia más fumada en el mundo, uno de cada 17 estudiantes de preparatoria y uno de cada 13 adultos jóvenes [19-28 años] la consume a diario) y otros inhalantes (cocaína, heroína y solventes), así como la presencia de gases y partículas en el ambiente causan inflamación sistémica celular y humoral, estrés oxidativo, cambios vasomotores, aumento de factores procoagulantes y alteración de la función endotelial que producen daño pulmonar y mayor riesgo de eventos cardiovasculares como infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral.

Además, existe una tendencia poblacional centrada en el interés propio, el placer inmediato y el énfasis en el consumo, en la que los proyectos personales son más importantes que los compartidos, incluso las relaciones amorosas y sexuales se vuelven un objeto más del mercado y los sujetos postmodernos deambulan y se exhiben como en una tienda en los lugares de encuentro. Todo esto convierte a las relaciones amorosas en inestables y de horizonte limitado, condiciones que se extienden al consumo de alimentos denominados palatables, que provocan la liberación de dopamina e inducen a la búsqueda de drogas o comida, pues comparten sustratos neurobiológicos.

A este entorno particularmente peligroso para la salud se le suman los factores de riesgo tradicionales: hipercolesterolemia, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, historia familiar de enfermedad aterosclerótica, condiciones que, constituidas en el llamado síndrome metabólico, no sólo empeoran los síntomas respiratorios, sino que también generan un mayor deterioro de la función pulmonar.

De las enfermedades pulmonares mayormente asociadas con el síndrome cardiometabólico se encuentran el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar y síndrome de apnea obstructiva del sueño, así como también comorbilidades psiquiátricas como



depresión y ansiedad que afectan las funciones cognitivas y procesos como la memoria, lenguaje, orientación, pensamiento abstracto, habilidades constructivas, visuoespaciales y capacidad de aprendizaje, lo que disminuye significativamente la adherencia al tratamiento y, por ende, su eficacia; es entonces que el cuidador se vuelve necesario, pero a la vez se convierte en un “paciente silencioso” y su salud física y mental se ven afectadas, por lo que las intervenciones psicológicas ayudan a regular su estado emocional y respuestas cognitivas.

Cuando se “rompe” el corazón y se “corta” la respiración, también se “rompen” sus emociones, sensaciones, pensamientos, sentimientos y su manera de vivir hasta ese momento. Este libro no descuida este aspecto de los pacientes, ya que es indispensable una evaluación integral; también se analizan otros hábitos, como el consumo del café y el vino, desde la perspectiva fisiológica, con sus efectos favorables, y aquéllos que en la literatura médica están aún en controversia.

De igual modo, la música se convierte en una herramienta en los tratamientos médicos y psicológicos, por lo que en esta obra se muestra una visión integradora de abordaje de factores de riesgo y condiciones que, consideramos, requieren un tratamiento multidisciplinario con un eminente enfoque preventivo en lo físico, pero tanto o más importante que una dolencia física, en “el lado humano del corazón”, cuestión que en este libro tiene un espacio fundamental que no debería soslayarse.

Arturo Orea Tejeda

EDITORES

DR. ARTURO OREA TEJEDA

Médico cirujano especialista en medicina interna, cardiología y cardiología nuclear. Investigador en ciencias médicas, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia Nacional de Medicina de México. Ex-director de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Tutor y profesor de maestría y doctorado en Ciencias Médicas del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México.

DRA. DULCE GABRIELA GONZÁLEZ ISLAS

Epidemióloga. Investigadora en ciencias médicas, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y coordinadora de Proyectos de Investigación de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Tutora del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México.

DRA. VIRIDIANA PELÁEZ HERNÁNDEZ

Doctora en psicología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Coordinadora de Proyectos de Investigación en Psicología del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Experta en psicofisiología clínica y cardiología conductual, docente de licenciatura y postgrado en la Universidad Nacional Autónoma de México.

DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO

Neumólogo con alta especialización en EPOC y fisiología de la vía aérea, maestro en ciencias médicas. Fellow en Laboratorios Meakins-Christie, Universidad de McGill, Montreal, Canadá. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Jefe del Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

DR. PATRICIO JAVIER SANTILLÁN DOHERTY

Médico cirujano. Profesor de cirugía torácica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México, de la Academia Mexicana de Cirugía, del American College of Surgeons y del Sistema Nacional de Investigadores. Director médico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas".

COLABORADORES

DR. CARLOS MANUEL ABOITIZ RIVERA

Cardiólogo pediatra, ecocardiografista. Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría. Adscrito al Laboratorio de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [1]

DR. DELFINO ALONSO MARTÍNEZ

Neumólogo adscrito al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [10]

DR. OCTAVIO GAMALIEL AZTATZI AGUILAR

Maestro y doctor en ciencias en toxicología ambiental, CINVESTAV. Jefe del Departamento de Investigación en Inmunología y Medicina Ambiental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [6]

DRA. FRANCINA VALEZKA BOLAÑOS MORALES

Médica cirujana, especializada en cirugía cardiotorácica. Subdirectora de Cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [20, 44]

DR. MARIO CAMPUZANO MONTOYA

Psiquiatra. Miembro de la Asociación Mexicana de Psicoterapia Analítica AMPAG y de la Federación Latinoamericana de Psicoterapia Analítica FLAPAG. Escritor y articulista. [40, 45]

DR. GUILLERMO CÁRDENAS MEMBRILA

Nefrólogo adscrito al Servicio de Terapia Intensiva de Adultos del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Profesor titular del curso de pregrado de nefrología de la carrera de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. [5]

DR. JESÚS CARRANZA ZARMINA

Médico cirujano residente de cirugía cardiotorácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [20]

DR. JOSÉ GUILLERMO CARRILLO RODRÍGUEZ

Neumólogo adscrito al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [10]

DRA. CARMEN CASTILLO GALINDO

Especialista en medicina interna y endocrinología. Alta especialidad en diabetes y metabolismo. Médica adscrita al Centro Médico Puerta de Hierro, Guadalajara, Jalisco. [2]

DR. JORGE MANUEL CATRIP TORRES

Médico cirujano especializado en cirugía cardiovascular. Adscrito al Servicio de Cirugía del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". [20]

DRA. SILVIA CID JUÁREZ

Especialista en neumología. Alta especialidad en fisiología respiratoria. Maestra en ciencias médicas. Profesora adjunta de la materia de neumología del Instituto Politécnico Nacional. Médica adscrita al Departamento de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [23]

DRA. DORA EDITH CORZO LEÓN

Especialista en medicina interna e infectología. Maestra en ciencias médicas. Master of Research. Doctora en microbiología médica molecular. University of Aberdeen, Wellcome Trust Strategic Award, Reino Unido. [42]

DRA. YAZMÍN DEBRAY GARCÍA

Maestra en ciencias en toxicología ambiental, doctora en ciencias en fisiología celular y molecular, CINVESTAV. Investigadora en ciencias médicas C, adscrita al Departamento de Investigación en Inmunología y Medicina Ambiental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [6]

DR. CARLOS ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ

Neumólogo adscrito al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [9, 41]

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

Especialista en neumología. Subdirectora de Enseñanza del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [10]

LIC. FRANCISCO ALEJANDRO FIGUEROA HERRERA

Licenciado en psicología, especialista en psicofisiología clínica. Investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [36]

M. EN C. LAURA FLORES CISNEROS

Licenciada en nutrición y maestra en epidemiología. Investigadora adscrita al Programa de Cáncer Cervicouterino del Instituto Nacional de Cancerología. [14, 16]

DR. FERNANDO FLORES TRUJILLO

Neumólogo adscrito al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [9, 41]

DRA. AIMEÉ JANETH FLORES VARGAS

Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [26, 29, 42]

DR. GUILLERMO ÓSCAR GARZA JIMÉNEZ

Médico cirujano, residente del Servicio de Cirugía Cardiotorácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [20]

DR. YAEL RAMIRO GASTÉLUM AYALA

Investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [24, 28, 30]

DRA. DULCE GABRIELA GONZÁLEZ ISLAS

Epidemióloga. Investigadora en ciencias médicas. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores y coordinadora de Proyectos de Investigación de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Respiratoria del Instituto Nacional

de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Tutora del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México. [13, 14, 15, 16, 42]

DR. MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ WOGÉ

Médico cirujano adscrito al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [7]

DR. THIERRY HERNÁNDEZ GILSOUL

Internista, intensivista. Maestro en salud pública, ECMO especialista certificado adscrito al Departamento de Áreas Críticas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" y jefe del Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". [43]

DRA. PALOMA ALOISIA HERNÁNDEZ MORALES

Médica radióloga adscrita al departamento de Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [8, 42]

DR. ISRAEL HERNÁNDEZ RAMÍREZ

Médico cirujano residente del Servicio de Cirugía Cardiorácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [20, 44]

DR. LUIS HERNÁNDEZ URQUIETA

Investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [22]

DR. RAFAEL DE JESÚS HERNÁNDEZ ZENTENO

Neumólogo con alta especialización en EPOC y fisiología de la vía aérea, maestro en ciencias médicas. Fellow en Laboratorios Meakins-Christie, Universidad de McGill, Montreal, Canadá. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Jefe del Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [9, 10, 41]

DR. JULIO DE JESÚS HERRERA ZAMORA

Médico cirujano. Coordinador de Órganos y Tejidos con Fines de Trasplante del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [20, 44]

DR. ALAN ALDAIR IBARRA FERNÁNDEZ

Investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [17, 26, 29, 42]

DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA

Especialista en cardiología, ecocardiografía e insuficiencia cardíaca. Maestro en ciencias médicas. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Adscrito a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. [19]

QFB. MARÍA ESTHER JAIME CAPETILLO

Químico-farmacobióloga por la Universidad Autónoma de Nuevo León. Jefa del Departamento de Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Diplomada en sistemas de gestión de la calidad. Maestrante en administración de hospitales. [21]

LIC. ANGELIA JIMÉNEZ VALENTÍN

Licenciada en nutrición. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [13]

DR. RUTILIO DANIEL JIMÉNEZ ESPINOZA

Médico cirujano especialista en cirugía cardiovascular, adscrito al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. [20]

DRA. ALEJANDRA LOAEZA ROMÁN

Médica cirujana, estudiante de maestría en la Escuela Superior de Medicina Instituto Politécnico Nacional, adscrita al Departamento de Investigación en Inmunología y Medicina Ambiental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [6]

LIC. GUADALUPE LIZZBETT LUNA RODRÍGUEZ

Psicóloga egresada de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México con enfoque en neuropsicología. Investigadora del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [31, 36]

DR. EDUARDO MARTÍN NARES

Reumatólogo e internista. Investigador asociado al Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. [3]

DR. LUIS MARTÍNEZ BARRERA

Médico cirujano, especialista en oncología y adscrito al Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [30]

DRA. NATHALIE MARTÍNEZ LUNA

Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [1, 27, 28]

DR. ÓSCAR UBALDO MARTÍNEZ REYNA

Investigador de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [28, 30, 42]

DRA. VALERIA ARIADNA MARTÍNEZ VÁZQUEZ

Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [1, 28]

LIC. JANELLA MORA GALLEGOS

Coordinadora del Programa de Atención a Pacientes y Familiares (PAPyF) y Coordinadora de Donación de Órganos y Tejidos con fines de Trasplante del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [34]

DR. ENRIQUE FLEUVIER MORALES LÓPEZ

Médico residente de medicina interna del Hospital Civil “Dr. Aurelio Valdivieso” de Oaxaca, Oaxaca, México. [9, 10, 41]

DR. ERIC NARCISO DIRCIO

Médico cirujano, residente de cirugía cardiotorácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [20, 44]

DR. ARTURO OREA TEJEDA

Médico cirujano especialista en medicina interna, cardiología y cardiología nuclear. Investigador en ciencias médicas, miembro del Sistema Nacional de Investigadores y de la Academia Nacional de Medicina de México. Exdirector de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. Tutor y profesor de maestría y doctorado en Ciencias Médicas del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México. [17, 18, 22, 24, 26, 29, 30, 42]

DR. JUAN JOSÉ OROZCO GUTIÉRREZ

Médico cirujano especialista en cardiología en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Alta especialidad en cardiología intervencionista. Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petroleos Mexicanos, Ciudad de México. Coordinador del Laboratorio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [27]

LIC. LILIAN VICTORIA PACHICANO ROMERO

Licenciada en psicología. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca con enfoque en neuropsicología. Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [32, 38]

LIC. ADRIANA PAYÁN MONTES

Licenciada en gastronomía y ciencias de los alimentos (CESSA). Actualmente se desempeña en The Mark Nueva York, Estados Unidos. [39]

DRA. VIRIDIANA PELÁEZ HERNÁNDEZ

Doctora en psicología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Coordinadora de Proyectos de Investigación en Psicología del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. Experta en psicofisiología clínica y cardiología conductual, docente de licenciatura y postgrado en la Universidad Nacional Autónoma de México. [31, 32, 33, 35, 36, 37, 38]

DR. JOSÉ ROGELIO PÉREZ PADILLA

Médico cirujano especialista en neumología. Investigador emérito en ciencias médicas. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Jefe del Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [7]

LIC. CASANDRA PINEDA SÁNCHEZ

Licenciada en psicología. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca con enfoque en psicología clínica. Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [35]

DRA. EDITH LILIANA POSADA MARTÍNEZ

Medica Cirujana, especialista en Cardiología y Ecocardiografía. Maestra en Ciencias Médicas. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Adscrita al Laboratorio de ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. [19]

DR. FRANCISCO QUIÑONES FALCÓN

Médico cirujano, especialista en infectología. Adscrito al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [41]

LIC. MÓNICA RIVERA RODRÍGUEZ

Licenciada en psicología. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca con enfoque en psicología clínica. Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [33]

DR. ROBINSON EMMANUEL ROBLES HERNÁNDEZ

Jefe de Residentes de Neumología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. [42]

DRA. SANDRA ILIANA RODRÍGUEZ CARRANZA

Médica cirujana, especialista en medicina interna y endocrinología, adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo y coordinadora de la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. [4]

DRA. MARCELA RODRÍGUEZ FLORES

Internista. Fellow del American College of Physicians. Adscrita a la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". [25]

DR. SEBASTIÁN RODRÍGUEZ LLAMAZARES

Médico cirujano, adscrito al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [7]

DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA

Reumatóloga, internista y maestra en ciencias médicas. Investigadora en ciencias médicas adscrita al Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". [3]

DRA. ROCÍO NAYELI SÁNCHEZ SANTILLÁN

Médica cirujana. Maestra en ciencias. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y coordinadora del Gabinete de Estudios Cardiopulmonares del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [18, 23, 24, 28, 42]

DR. CARLOS ALBERTO SÁNCHEZ SOTO

Médico cirujano, especialista en cirugía general y laparoscopia por la Universidad de Nuevo León. Especialista en cirugía torácica por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [28]

DR. JOSÉ LUIS SANDOVAL GUTIÉRREZ

Especialista en neumología, medicina crítica, medicina interna y cardioneumología. Maestro en ciencias y doctor en investigación médica. Subdirector de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Paramédicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [22]

DRA. CIRA SANTILLÁN DÍAZ

Doctora en epidemiología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Investigadora adscrita a la Unidad de Neumología Intervencionista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [11]

DR. PATRICIO JAVIER SANTILLÁN DOHERTY

Médico cirujano. Profesor de cirugía torácica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México, de la Academia Mexicana de Cirugía, del American College of Surgeons y del Sistema Nacional de Investigadores. Director médico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [20, 44]

DRA. MARTHA PATRICIA SIERRA VARGAS

Médico cirujana. Maestra en ciencias en higiene ocupacional y ambiental por la Universidad de Montreal, Canadá, y doctora en investigación en medicina por la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Subdirectora de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [6]

DR. RUBÉN OSWALDO SILVA TINOCO

Especialista en medicina interna y endocrinología, con alta especialidad en diabetes y metabolismo. Profesor de la Universidad Autónoma del Estado de México. Director de la Clínica Especializada en el Manejo de la Diabetes de la Ciudad de México de la Secretaría de Salud. [2]

DRA. TERESA DE JESÚS SUÁREZ LANDA

Médica cirujana, especialista en neumología. Adscrita al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [10, 41]

DR. KEVIN TERÁN DE LA SANCHA

Médico cirujano adscrito al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [7]

DRA. IRERI ISADORA THIRIÓN ROMERO

Especialista en neumología de adultos, terapia y fisiología respiratoria. Maestra en ciencias médicas. Adscrita al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [7]

DRA. ALEJANDRA VELÁZQUEZ MONTERO

Neumóloga adscrita al Servicio Clínico de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [9, 41]

DRA. MARIANA ISABEL VALDÉS MORENO

Licenciada en dietética y nutrición por la Escuela de Dietética y Nutrición del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, maestra en ciencias bioquímicas por la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, investigadora en neurofisiología molecular sobre la relación de la conducta alimentaria y los trastornos del estado de ánimo, así como investigación clínica y genómica en población infantil y adulta. Docente y jefa de la carrera de nutriología en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México. [12]

LIC. LESLIE VERDEJA VENDRELL

Licenciada en nutrición y maestra en epidemiología. Investigadora de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [15]

QC. CARLOS VIRGEN CRUZ

Licenciado en química clínica por la Universidad Veracruzana. Director comercial de laboratorios LICON. [21]

QC. BRENDA SARAI ZÚÑIGA ASCENCIO

Licenciada en química clínica por la Universidad Veracruzana. Certificada en hemostasia y trombosis por el Consejo Europeo de Acreditación de Educación Médica y Continua (EACCME®). Adscrita al laboratorio clínico y encargada del laboratorio de coagulación y trombosis del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". [21]

CORAZÓN PULMÓN: HASTA QUE LA MUERTE LOS SEPARE

PORQUE SOMOS COMO RÍOS, NUEVO INSTANTE, NUEVA EL AGUA

CAPÍTULO 1. SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS	20
Carlos Manuel Aboitiz Rivera, Valeria Ariadna Martínez Vázquez, Nathalie Martínez Luna	
CAPÍTULO 2. EL PULMÓN DEL DIABÉTICO, DIABETES Y ENFERMEDAD PULMONAR	30
Rubén Oswaldo Silva Tinoco, Carmen Castillo Galindo	
CAPÍTULO 3. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA. REPERCUSIONES CARDIOPULMONARES	38
Eduardo Martín Nares, Tatiana Sofía Rodríguez Reyna	
CAPÍTULO 4. HIPERTENSIÓN PULMONAR Y DISTIROIDISMO	47
Sandra Iliana Rodríguez Carranza	
CAPÍTULO 5. CONSECUENCIAS RENALES DE LAS ENFERMEDADES CARDIOPULMONARES	58
Guillermo Cárdenas Membrila	

Y HUBO TANTO HUMO... QUE AL FINAL LLEGÓ EL FINAL

CAPÍTULO 6. EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y CARDIO-PULMONAR. PARTICIPACIÓN DE LA INTERLEUCINA 6 EN LA FISIOPATOLOGÍA	81
Martha Patricia Sierra Vargas, Yazmín Debray García, Alejandra Loaeza Román, Octavio Gamaliel Aztatzí Aguilar	
CAPÍTULO 7. EFECTOS RESPIRATORIOS DE LOS INHALANTES LÚDICOS Y SU IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	92
Ileri Isadora Thirión Romero, Sebastián Rodríguez Llamazares, Kevin Terán de la Sancha, Miguel Ángel González Woge, José Rogelio Pérez Padilla	
CAPÍTULO 8. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. DE LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS A LOS FUNCIONALES	111
Paloma Aloisia Hernández Morales	
CAPÍTULO 9. RIESGO PERIOPERATORIO EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	136
Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Fernando Flores Trujillo, Alejandra Velázquez Montero, Enrique Fleuvier Morales López, Carlos Espinosa de los Monteros Sánchez	

CAPÍTULO 10. ESTRATEGIAS DE LA MEDICACIÓN DE RESCATE EN EL CONTROL DEL ASMA	151
Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Delfino Alonso Martínez, José Guillermo Carrillo Rodríguez, Enrique Fleuvier Morales López, Teresa de Jesús Suárez Landa, Margarita Fernández Vega	

COMER ES UN PLACER, GENIAL, SENSUAL. “...COMIENDO ESPERO LA MUERTE QUE YO QUIERO”

CAPÍTULO 11. EL CAFÉ Y SU RELACIÓN CON EL EJERCICIO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL	166
Cira Santillán Díaz	

CAPÍTULO 12. ADICCIÓN A LA COMIDA	176
Mariana Isabel Valdés Moreno	

CAPÍTULO 13. COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA	183
Angelia Jiménez Valentín, Dulce Gabriela González Islas	

CAPÍTULO 14. ALIMENTOS FUNCIONALES EN ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS	189
Laura Flores Cisneros, Dulce Gabriela González Islas	

CAPÍTULO 15. TRATAMIENTO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA E INSUFICIENCIA CARDIACA	201
Leslie Verdeja Vendrell, Dulce Gabriela González Islas	

CAPÍTULO 16. LA PARADOJA DE LA OBESIDAD, “DISLEXIA CLÍNICA”	211
Dulce Gabriela González Islas, Laura Flores Cisneros	

“NO HAS DE CONFIAR EN LA PIEDRA CON LA QUE PUEDES TOPAR...”

CAPÍTULO 17. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	219
Alan Aldair Ibarra Fernández, Arturo Orea Tejeda	

CAPÍTULO 18. TROMBOEMBOLIA PULMONAR	234
Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Arturo Orea Tejeda	

CAPÍTULO 19. VALORACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO EN EL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO	251
Edith Liliana Posada Martínez, Juan Betuel Ivey Miranda	

CAPÍTULO 20. TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR	262
Francina Valezka Bolaños Morales, Jesús Carranza Zarmina, Guillermo Óscar Garza Jiménez, Julio de Jesús Herrera Zamora, Jorge Manuel Catrip Torres, Rutilio Daniel Jiménez Espinoza, Eric Narciso Dirccio, Israel Hernández Ramírez, Patricio Javier Santillán Doherty	

CAPÍTULO 21. ANTICOAGULANTES ORALES. LO QUE QUERÍAS SABER Y TEMÍAS PREGUNTAR	277
Brenda Saraí Zúñiga Ascencio, María Esther Jaime Capetillo, Carlos Virgen Cruz	

CAPÍTULO 22. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	292
Luis Hernández Urquieta, Arturo Orea Tejeda, José Luis Sandoval Gutiérrez	

CAPÍTULO 23. PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR	314
Silvia Cid Juárez, Rocío Nayeli Sánchez Santillán	

SI EMOCIONA PENSARLO, IMAGINA VIVIRLO

CAPÍTULO 24. EL OBESO EN LA INTIMIDAD DE SU LECHO... CAPILAR	326
Arturo Orea Tejeda, Yael Ramiro Gastélum Ayala, Rocío Nayeli Sánchez Santillán	

CAPÍTULO 25. EFECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA FUNCIÓN CARDIOPULMONAR	337
Marcela Rodríguez Flores	

CAPÍTULO 26. ABORDAJE DEL DOLOR TORÁCICO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS	347
Aimeé Janeth Flores Vargas, Alan Aldair Ibarra Fernández, Arturo Orea Tejeda	

CAPÍTULO 27. SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS	361
Juan José Orozco Gutiérrez, Nathalie Martínez Luna	

“UN POCO MÁS Y A LO MEJOR...”

CAPÍTULO 28. HEMOPTISIS. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	376
Carlos Alberto Sánchez Soto, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Nathalie Martínez Luna, Valeria Ariadna Martínez Vázquez, Óscar Ubaldo Martínez Reyna, Yael Ramiro Gastélum Ayala	

CAPÍTULO 29. TUMORES DEL MEDIASTINO. ABORDAJE DIAGNÓSTICO	388
Alan Aldair Ibarra Fernández, Aimeé Janeth Flores Vargas, Arturo Orea Tejeda	

CAPÍTULO 30. CARDIOONCOLOGÍA	400
Óscar Ubaldo Martínez Reyna, Arturo Orea Tejeda, Yael Ramiro Gastélum Ayala, Luis Martínez Barrera	

“QUÉ TRISTEZA...AGOTAMOS TODAS LAS CONVERSACIONES...”

CAPÍTULO 31. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y SÍNDROME CARDIOMETABÓLICO	411
Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández	

CAPÍTULO 32. DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y CARDIOMETABÓLICAS	424
Lilian Victoria Pachicano Romero, Viridiana Peláez Hernández	

CAPÍTULO 33. ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS	435
Mónica Rivera Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández	

CAPÍTULO 34. VALORACIÓN DE LA ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS	442
Janella Mora Gallegos	

CAPÍTULO 35. CUIDADORES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES. REPERCUSIONES	450
Casandra Pineda Sánchez, Viridiana Peláez Hernández	
CAPÍTULO 36. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y REGULACIÓN EMOCIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIORRESPIRATORIA	460
Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández, Francisco Alejandro Figueroa Herrera	
CAPÍTULO 37. MODULACIÓN AUTONÓMICA A PARTIR DE UNA INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA	471
Viridiana Peláez Hernández	
CAPÍTULO 38. LA MÚSICA, UNA HERRAMIENTA PARA LA SALUD	491
Lilian Victoria Pachicano Romero, Viridiana Peláez Hernández	
CAPÍTULO 39. TRATAMIENTO NUTRICIONAL SENSORIALMENTE ATRACTIVO PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA	502
Adriana Payán Montes	
CAPÍTULO 40. LOS MÉDICOS COMO ESCRITORES	520
Mario Campuzano Montoya	
 “SOLAMENTE, LA MANO DE DIOS PODRÁ SEPARARNOS...”	
CAPÍTULO 41. ENFERMEDADES PULMONARES CRÓNICAS Y VIRUS RESPIRATORIOS PANDÉMICOS	529
Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Enrique Fleuvier Morales López, Carlos Espinosa de los Monteros Sánchez, Alejandra Velázquez Montero, Fernando Flores Trujillo, Teresa de Jesús Suárez Landa, Francisco Quiñones Falcón	
CAPÍTULO 42. INFECCIONES VIRALES EMERGENTES. CONSECUENCIAS CARDIORRESPIRATORIAS	540
Arturo Orea Tejeda, Dora Edith Corzo León, Óscar Ubaldo Martínez Reyna, Dulce Gabriela González Islas, Aimeé Janeth Flores Vargas, Alan Aldair Ibarra Fernández, Paloma Aloisia Hernández Morales, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Robinson Emmanuel Robles Hernández	
CAPÍTULO 43. MEMBRANA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA	554
Thierry Hernández Gilsoul	
CAPÍTULO 44. TRASPLANTE PULMONAR	565
Julio de Jesús Herrera Zamora, Francina Valezka Bolaños Morales, Eric Narciso Dircio Israel Hernández Ramírez, Patricio Javier Santillán Doherty	
 EL LADO HUMANO DEL CORAZÓN	
CAPÍTULO 45. AMORES Y DESAMORES DE HOY	581
Mario Campuzano Montoya	

SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS

Carlos Manuel Aboitiz Rivera, Valeria Ariadna
Martínez Vázquez, Nathalie Martínez Luna

*...y la vida siguió,
como siguen las cosas
que no tienen mucho sentido.
Joaquin Sabina*

RESUMEN

El síndrome metabólico se caracteriza por diversas alteraciones, entre ellas obesidad central, hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipidemia. En un estado de resistencia a la insulina, se aumenta la secreción de esta hormona, provocando un estado hiperinsulinémico, cuya consecuencia impacta a múltiples niveles.

Considerada una patología de la población adulta, actualmente afecta a cada vez más niños, pero los criterios y parámetros para definir el síndrome metabólico en población pediátrica no están bien establecidos, lo que retrasa considerablemente su manejo.

El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de obesidad y resistencia a la insulina, que puede determinarse fácilmente con el índice HOMA-IR.

Debido a las consecuencias implicadas en el síndrome y las que pueden desarrollarse a futuro, es necesario evaluar a la población infantil y, en caso de encontrar un niño con factores de riesgo o alteraciones clínicas, se vuelve imprescindible establecer un tratamiento adecuado, con cambios en el estilo de vida, alimentación saludable y ejercicio.

INTRODUCCIÓN

En 1988, Gerald Reaven¹ describió un síndrome caracterizado por diversas alteraciones metabólicas cuyo origen era la resistencia a la insulina, y lo denominó “síndrome X”. Esta idea evolucionó a lo que hoy se conoce como síndrome metabólico.

En general, el síndrome metabólico se define como el conjunto de alteraciones que predisponen al desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Con base en la clasificación de la NCEP-ATP III, deben cumplirse tres de estas cinco características: obesidad central, hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia e hiperlipidemia; sin embargo, los valores de referencia dependen de cada autor (**Tabla 1**).

Tabla 1.- Comparación de criterios del síndrome metabólico

Autores	Glucosa	HDL	TG	TA	Cintura
IDF 2000	> 100 mg/dl	< 40 mg/dl	> 150 mg/dl	> 130/85	> P90
NCEP-ATP-III 2001	> 110 mg/dl	< 40 mg/dl	> 110 mg/dl	> P90	> P90
Cook 2003	> 100 mg/dl	< 40 mg/dl	> 110 mg/dl	> P90	> P90
Weiss 2004	> 110 mg/dl	< P5	> P95	> P95	NA
De Ferranti 2004	> 110 mg/dl	< 50 mg/dl	> 100 mg/dl	> P90	> P75
Cruz 2004	Intolerancia	< P10	> P90	> P90	> P90
Ford 2005	> 110 mg/dl	< 40 mg/dl	> 110 mg/dl	< 40mg/dl	> P90

SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS

En niños se presentan alteraciones compatibles con el síndrome metabólico; sin embargo, aún no existe un consenso bien definido de los criterios y los parámetros a utilizar para definir esta condición, aunque se considera que cualquiera de las definiciones debe incluir un parámetro de resistencia a la insulina² como característica fundamental del síndrome metabólico.

En los valores de referencia deben tomarse en cuenta el crecimiento y la pubertad, ya que se necesitan diversos puntos de corte; otra opción es enfocarse más en los factores de riesgo establecidos que en el diagnóstico del síndrome.³

También se ha cuestionado el desarrollo posterior de diabetes y enfermedad cardiovascular, aunque se han demostrado cambios ateroscleróticos tempranos en estos pacientes.⁴

En niños, la obesidad es la causa principal de la resistencia a la insulina y, por ende, el síndrome metabólico, por lo que es indispensable centrarse en su diagnóstico.⁵

RESISTENCIA A LA INSULINA

Aunque el estándar de oro para realizar el diagnóstico de resistencia a la insulina es el “Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico”, su uso rutinario está limitado por ser una técnica invasiva, costosa y difícil de realizar.⁶ El índice HOMA-IR es más usado,⁷ su cálculo se basa en la determinación de niveles de insulina y glucosa en ayuno (**Cuadro 1**).

Cuadro 1.- Modelo homeostático de resistencia a la insulina⁸

$$\text{HOMA-IR} = \text{glucemia de ayuno mgdL} \times \text{insulinemia basal uUmL405}$$

En donde 2.28 es el punto de corte para niños y 2.67 para niñas.

Existen diversos mecanismos que inducen resistencia a la insulina, uno de los más probables es la acumulación de grasas a nivel hepático, principalmente diacilglicerol (DAG), acil CoA y ceramidas,⁹ éstas desencadenan la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la fosforilación de serina/treonina del sustrato receptor de insulina-1 (IRS-1), que atenúa la transducción de la señal de insulina hepática. Las funciones normales de la insulina se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Acciones de la insulina

Acciones de la insulina

Promueve la introducción y utilización celular de glucosa a través del transportador GLUT 4
 Aumenta la síntesis de glucógeno e inhibe la gluconeogénesis
 Promueve la síntesis de ácidos grasos
 Inhibe la lipasa intracelular
 Promueve la síntesis de proteínas

Otras acciones de la insulina

Promueve la supervivencia y proliferación celular
Disminuye la autofagia
Disminuye el tono arterial en el músculo e incrementa el flujo
Retención renal de sodio
Promueve la entrada de potasio a las células

Las acciones de la insulina están mediadas por un receptor tetramérico con dos subunidades α y dos β . Una vez activado el receptor, la mayor parte de las acciones se realizan a través de cascadas de señalización molecular, siendo una de las principales vías la de la PI3K/AKT, fosfoinositol 3 kinasa (PI3K) y proteína kinasa B (AKT).

OBESIDAD

El sobrepeso y la obesidad están íntimamente ligadas al desarrollo del síndrome metabólico, los niveles elevados de insulina determinan el flujo energético hacia la acumulación de grasa, el aumento de grasa a nivel visceral determina el aumento de riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

HIPERGLUCEMIA

Los niveles de glicemia suelen mantenerse a expensas de altos niveles de insulina, y eventualmente se presenta hiperglucemia, ya sea por aumento de la resistencia o disminución de la producción de insulina.

DISLIPIDEMIA

La incapacidad de los adipocitos resistentes a la insulina para almacenar triglicéridos (TG) es probablemente el paso inicial para el desarrollo de la dislipidemia. La absorción de ácidos grasos por los adipocitos disminuye y su liberación aumenta, confrontando al hígado con mayor disponibilidad de energía.

El aumento en el flujo de los ácidos grasos libres lleva a la acumulación de grasa a nivel hepático, con el consiguiente desarrollo de hígado graso no alcohólico (HGNA), además de estimular el ensamblaje y la secreción de VLDL en los hepatocitos, que contribuye a la hiperlipidemia postprandial, al competir con las vías de eliminación de quilomicrones. La hipertrigliceridemia conduce a un colesterol HDL bajo y a un aumento de las partículas

pequeñas y densas de LDL, debido principalmente a las acciones de la proteína de transferencia de éster colesterol (CETP).¹⁰

HIPERTENSIÓN

Aproximadamente, el 50% de los pacientes hipertensos son insulinoresistentes, la insulina por vía intravenosa causa vasodilatación y esta respuesta es deficiente en pacientes obesos, insulinoresistentes y con diabetes tipo II.

La hiperinsulinemia puede provocar aumento en la reabsorción de sodio y agua por las células tubulares e hipertensión relacionada con el volumen. La evidencia sugiere que el sistema simpático es hiperactivo en individuos obesos con resistencia a la insulina, lo que contribuiría a este proceso.

OTRAS ALTERACIONES

El síndrome metabólico también se acompaña de alteraciones como la hiperuricemia y el hígado graso, además del aumento de un estado proinflamatorio y protrombótico.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existe una relación clara entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el síndrome metabólico; se ha demostrado que el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede prevenir el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. También se ha demostrado la presencia de receptores AT1 en adipocitos, que puede relacionarse con una adipogénesis alterada.¹¹

Péptidos natriuréticos. Son moléculas producidas en el cuerpo, A y B en el corazón y C se deriva del endotelio. Tienen diversas funciones, la más conocida es la de producir natriuresis y son antagonistas al sistema renina-angiotensina-aldosterona; sin embargo, existen abundantes receptores de estas moléculas en el tejido graso, donde su función es inducir la lipólisis,¹² razón por la que participan en la génesis del síndrome metabólico; los pacientes con síndrome metabólico y resistencia a la insulina tienen niveles disminuidos de estas sustancias.¹³

DESARROLLO DE LA OBESIDAD

El modelo carbohidratos-insulina¹⁴ explica el desarrollo de la obesidad con base en los cambios observados en nuestros patrones de consumo a partir de los años setenta del siglo XX, con un aumento tanto del consumo de carbohidratos en la dieta, como del número de ingestas al día,¹⁵ con el consiguiente incremento de la liberación de insulina y del consumo de fructosa, que produce las alteraciones metabólicas que se revisarán a continuación.

EL CONSUMO DE FRUCTOSA

La fructosa es la molécula responsable de todas las alteraciones observadas en el síndrome metabólico, esto debido a su metabolismo exclusivo y sin restricciones en el hígado.

El uso del jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF) (mezcla de los monosacáridos glucosa y fructosa) aumenta de forma considerable su consumo a través de refrescos, bebidas endulzadas y alimentos procesados en general. Algunas características de la fructosa se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Algunas características de la fructosa

Algunas características de la fructosa
Metabolismo exclusivo en el hígado
Sabor más dulce que la glucosa y la sacarosa
No induce saciedad
No eleva los niveles de insulina
Induce elevación de los triglicéridos y ácido úrico
Es más barato que el azúcar y por eso es el favorito de la industria

HIPERGLICEMIA

Se inhibe la fosforilación de FoxO1 que promueve su actividad y aumenta la gluconeogénesis e hiperglicemia.¹⁶

HIPERTENSIÓN

La fructosa se introduce al hígado por un proceso de fosforilación y es convertida en fructosa 1 fosfato, lo cual implica el consumo de ATP, el cual se convierte progresivamente en ADP, AMP e inosin monofosfato, acumulando ácido úrico.^{17,18} Este aumento inhibe la síntesis de óxido nítrico a nivel del endotelio y puede inducir hipertensión arterial, además de estimular la proliferación de células vasculares del músculo liso y la liberación de sustancias quimiotácticas e inflamatorias, con quimiotaxis de monocitos; inhibe la proliferación y migración de células endoteliales y provoca estrés oxidativo en los adipocitos, lo que resulta en la secreción alterada de adiponectina.¹⁹ También induce disfunción endotelial

y favorece directamente el desarrollo de enfermedad renal. Se ha demostrado experimentalmente el aumento de la secreción de endotelina 1, angiotensina II y tromboxano A₂.²⁰

DISLIPIDEMIA E HÍGADO GRASO

Durante el metabolismo de la fructosa se genera acetil coenzima A, la cual produce glicerol y ácidos grasos que, al concentrarse a nivel hepático en forma de TG originan el hígado graso no alcohólico; parte de la producción de estos ácidos grasos pasa a la circulación generando hipertrigliceridemia, responsable del aumento de VLDL y de la disminución de los valores de HDL, lo cual corresponde a las características de la dislipidemia del síndrome metabólico.

La fructosa también favorece la producción de especies reactivas de oxígeno que promueven un estado inflamatorio.¹⁹

EVALUACIÓN DEL NIÑO CON RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO

La revisión clínica completa debe incluir somatometría con peso, talla, Índice de masa corporal, medición de la circunferencia de la cintura,²¹ circunferencia de la cadera, cálculo del índice cintura-cadera²² y cintura-estatura,²³ además de toma de la presión arterial. La detección de acantosis nigricans es frecuente en pacientes con resistencia a la insulina y obesidad.²⁴

Los estudios de laboratorio que se sugieren para el paciente con riesgo de síndrome metabólico se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Estudios de laboratorio sugeridos en el paciente con riesgo de síndrome metabólico

Factor de riesgo	Estudios de laboratorio
Resistencia a la insulina	HOMA-IR (insulina/glucosa)
Glucemia	Glucosa, hemoglobina A1c
Dislipidemia	HDL, LDL, VLDL, colesterol total, triglicéridos
Esteatosis hepática	AST/ALT, transferrina, ultrasonido hepático
Estado inflamatorio	Proteína C reactiva (PCR)

HDL= lipoproteínas de alta densidad, LDL= lipoproteínas de baja densidad, VLDL= lipoproteínas de muy baja densidad, AST = aspartato aminotransferasa, ALT= alanina aminotransferasa, PCR= proteína C reactiva.

TRATAMIENTO

Es importante una intervención temprana para prevenir o revertir el problema. Es fundamental el cambio de hábitos como una estrategia de éxito a largo plazo en los casos de síndrome metabólico infantil, además de que se sugiere adecuar estos cambios a todos los miembros de la familia.

La reducción del peso corporal ha probado mejorar la resistencia a la insulina. Las dietas bajas en carbohidratos están indicadas en el tratamiento de la diabetes²⁵ y resultan más adecuadas al ser el problema un inadecuado procesamiento de los carbohidratos; en específico, las dietas con bajo contenido de fructosa han probado beneficios a la salud y revertir las alteraciones del síndrome metabólico en niños.²⁶ Se recomienda limitar el número de comidas al día para evitar generar picos constantes de insulina y favorecer la pérdida de grasa. Es importante la supervisión constante, sobre todo al principio de la intervención terapéutica.

EJERCICIO

El ejercicio ha probado ser útil para revertir la resistencia a la insulina y ayuda al desarrollo de hábitos saludables de los pacientes; sin embargo, no ayuda a inducir la disminución de peso corporal debido a que sólo contribuye al 10 o el 30% del gasto calórico total,²⁷ incluso, en una sola sesión puede aumentar la síntesis de glucógeno en el músculo hasta tres veces, además de disminuir la síntesis de triglicéridos hepáticos y la lipogénesis de novo.²⁸

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico está reservado sólo para aquellos pacientes que no responden a las modificaciones del estilo de vida; sin embargo, debe mantenerse una dieta adecuada y la realización de actividad física junto con el tratamiento farmacológico.

Se han evaluado múltiples fármacos para el tratamiento del síndrome metabólico, entre ellos la metformina a dosis desde 500 mg/12 h, hasta 850 mg/12 h. Este fármaco controla la hiperglicemia al reducir la producción hepática de glucosa e incrementar la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Adicionalmente, la metformina puede tener un efecto en la supresión del apetito y, por consiguiente, reducir el peso.²⁹

El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que puede emplearse en niños a partir de los 12 años. Se espera una pérdida de peso de 3% a seis meses de tratamiento y sus principales efectos colaterales son esteatorrea y flatulencia.³⁰

Se ha descrito el uso de inhibidores de hipoxantina oxidasa en el tratamiento de pacientes hipertensos, el alopurinol ha probado tener efectos benéficos en la función endotelial sobre todo en pacientes adolescentes con hipertensión recientemente diagnosticada.³¹

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), al igual que los inhibidores de receptores de angiotensina (ARA), mejoran la tensión arterial, inhiben el desarrollo de diabetes y mejoran el patrón de lípidos y la resistencia a la insulina, por lo que pueden ser usados en estos pacientes.³²

El uso de estatinas puede iniciar a partir de los 10 años de edad, pero no existe una indicación clara en niños. En el caso de aumento de triglicéridos, los fibratos también pueden utilizarse, sin olvidar que el pilar principal del tratamiento es el cambio en el estilo de vida.

CONCLUSIONES

Nuestra labor está en informar y educar para inducir cambios con respecto a nuestros hábitos nutricionales para poder revertir el problema, así como promover una vida saludable basada en argumentos científicamente validados.

FUENTES CONSULTADAS

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988 Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Peña-Espinoza BI, Granados-Silvestre MÁ, Sánchez-Pozos K, Ortiz-López MG, Menjivar M. Metabolic syndrome in Mexican children: low effectiveness of diagnostic definitions. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64(7):369-376.
3. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9.
4. Civilibal M, Duru NS, Elevli M. Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(11):2197-2204.
5. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med* 2004;350(23):2362-2374.
6. De Boer IH, Mehrotra R. Insulin resistance in chronic kidney disease: a step closer to effective evaluation and treatment. *Kidney Int* 2014;86(2):243-245.
7. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152(2).
8. Van der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A de, Van der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(2):123-131.
9. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2012;129(3):557-570.
10. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106(4):453-458.
11. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):59-70.
12. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, Cocci G, Bordicchia M. Cardiac natriuretic peptides, hypertension and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24(2):115-126.
13. Santhekadur PK, Kumar DP, Seneshaw M, Mirshahi F, Sanjal AJ. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2017;92:826-835.
14. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "calories in, calories out." *JAMA Intern Med* 2018;178(8):1098-1103.
15. Popkin BM, Duffey KJ. Does hunger and satiety drive eating anymore? Increasing eating occasions and decreasing time between eating occasions in the United States. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1342-1347.
16. Lustig RH. Fructose: It's "alcohol without the buzz". *Adv Nutr* 2013;4(2):226-235.
17. King C, Lanaspá MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol Vol* 192. S. Karger AG; 2018:88-102.
18. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013;62(10):3307-3315.
19. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab* 2013;2013.
20. Klein AV, Kiat H. The mechanisms underlying fructose-induced hypertension: a review. *J Hypertens* 2015;33(5):912-920.

21. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children, *Acta Paediatr* 2002;91(12):1307-1312.
22. Moore LM, Fals AM, Jennelle PJ, Green JF, Pepe J, Richard T. Analysis of pediatric waist to hip ratio relationship to metabolic syndrome markers. *J Pediatr Health Care* 29(4):319-324.
23. Lo K, Wong M, Khalehelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17(12):1258-1275.
24. González-Villalobos CG, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Fajardo P et al. Síndrome metabólico y aterosclerosis carotídea subclínica en niños y adolescentes mexicanos con acantosis nigricans. *Gac Med Mex* 2018;154(4):462-467.
25. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31(1):1-13.
26. Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity* 2016;24(2):453-460.
27. Hills AP, Mokhtar N, Byrne NM. Assessment of physical activity and energy expenditure: an overview of objective measures. *Front Nutr* 2014;1.
28. Rabøl R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(33):13705-13709.
29. Pacifico L, Anania C, Martino F et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(6):455-466.
30. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics* 2017;140(2).
31. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab* 2013;2013:1-12.
32. Çelebi Bitkin E, Boyraz M, Taşkin N et al. Effects of ACE inhibitors on insulin resistance and lipid profile in children with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(3):164-169.

EL PULMÓN DEL DIABÉTICO, DIABETES Y ENFERMEDAD PULMONAR

Rubén Oswaldo Silva Tinoco, Carmen Castillo Galindo

Por ti,
se han vuelto llaga el sol y el dolor,
se han vuelto mal la flor y el amor,
Se ha vuelto mal la flor
Óscar Chávez

RESUMEN

Las complicaciones crónicas de la diabetes ocurren como consecuencia del daño vascular y suelen clasificarse como complicaciones macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular) o microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía periférica); sin embargo, existen cambios patológicos a nivel tisular que van más allá del daño vascular y de los órganos “clásicos” hasta ahora reconocidos como blanco de daño.

La microangiopatía puede afectar órganos no clásicos como el pulmón, que ha sido poco estudiado, y su inclusión como “órgano blanco de daño” por diabetes ha ganado interés sólo en años recientes; estas anomalías pulmonares pueden cursar subclínicas o progresar a patologías restrictivas u obstructivas.

La fisiopatología de la enfermedad pulmonar por diabetes (EPD) es compleja y multifactorial, además de pobremente comprendida e investigada, pero su estudio puede contribuir a mejorar la atención y la calidad de vida de las personas que viven con diabetes, con una enfermedad pulmonar o con ambas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes y sus complicaciones son consideradas un problema de salud pública global. Distintas proyecciones indican que la prevalencia global seguirá incrementándose en las próximas décadas y que su carga será aún mayor en países y entornos de bajos y medianos ingresos.

La afectación multiorgánica que causa la hiperglucemia crónica es bien conocida. Se clasifica en complicaciones microvasculares y macrovasculares, en donde la afectación cardiovascular, la enfermedad renal, la retinopatía y la neuropatía diabética son bien reconocidas como objetivos de estudio científico y clínico.

Al tratarse de una condición sistémica con afectación prácticamente generalizada, la diabetes difícilmente excluiría a un órgano tan ricamente vascularizado que alberga la red más grande de capilares de todo el cuerpo; sin embargo, la inclusión del pulmón como “órgano blanco de daño” ha ganado interés apenas hace algunos años.

EXPRESIÓN CLÍNICA

Poco habría que decir si la afectación orgánica a nivel pulmonar no tuviera una traducción clínica, manifestada en síntomas, o que contribuyera al agravamiento de otras enfermedades en otros órganos, o al pronóstico y calidad de vida de las personas que viven con diabetes. Probablemente la amplia reserva fisiológica del pulmón condicione la, al parecer, pobre expresión clínica de su participación en una amplia proporción de personas con diabetes, o que ésta quede subregistrada, o sólo sea que se manifiesta de manera tardía, en presencia de enfermedades pulmonares primarias o en contextos de multimorbilidad.

Cuando se evalúa de forma dirigida la presencia de síntomas respiratorios en población abierta, las personas con diabetes sufren una mayor prevalencia de disnea significativa y tos crónica.¹ Por otro lado, inclusive un discreto descontrol glucémico en pacientes con diabetes se traduce en una capacidad limitada para el ejercicio físico.²

La fisiopatología de la enfermedad pulmonar por diabetes (EPD) es compleja y multifactorial, además de pobremente comprendida e investigada. Sin embargo, existe evidencia científica que sugiere que mecanismos fisiopatológicos presentes en otras complicaciones por diabetes son compartidos por la EPD, a los cuales se suman más potenciales mecanismos, estos incluyen: la hiperglucemia, hiperinsulinemia, neuropatía autonómica, estrés oxidativo, micro/macroangiopatía de los capilares alveolares y las arteriolas pulmonares, glicación de proteínas tisulares, daño en colágeno y elastina, alteración del tejido conectivo, disfunción del surfactante y disfunción de los músculos respiratorios.³

La diabetes ha sido asociada con neumopatías caracterizadas por patrones de función pulmonar alterados, tanto restrictivos como obstructivos, que incluyen la disminución del volumen espiratorio forzado en el segundo 1 (FEV1), la capacidad vital forzada (FVC), la

capacidad de difusión pulmonar (DLCO)^{4,5} y la elastancia pulmonar,⁶ sobre todo en pacientes con antecedente de mal control glucémico.

Está demostrada la disfunción del endotelio pulmonar y el engrosamiento del intersticio pulmonar generado por el estado crónico de inflamación sistémica, aunado a la presencia de estrés oxidativo y de la pérdida de la capacidad antioxidante que ocurre en los pacientes con diabetes.^{7,8}

La neuropatía pulmonar autonómica condiciona una respuesta anormal a estímulos centrales y periféricos, una respuesta ventilatoria a la hipoxia alterada y disminución del aclaramiento mucociliar que incrementa el riesgo de infecciones pulmonares.^{9,10}

En los pacientes con diabetes disminuye la fuerza y disfunción de los músculos respiratorios provocado por un metabolismo muscular alterado,¹¹ que junto con la neuropatía del nervio frénico reducen los volúmenes pulmonares y contribuyen al desarrollo y agravamiento de condiciones pulmonares de patrón restrictivo.

DIABETES Y TUBERCULOSIS

De gran interés para la salud pública se ha convertido el estudio del binomio diabetes-tuberculosis, debido sobre todo a la potencial sinergia que desarrollan en la génesis y morbilidad asociadas. También es relevante su estudio por el alto impacto que ambas pandemias tienen en entornos y países de bajos y de medianos ingresos, en donde por lo general se adolece del acceso a estrategias efectivas de abordaje y tratamiento de estas dos entidades, juntas o por separado, y en donde adversos determinantes sociales de la salud desempeñan un papel fundamental.

Los pacientes con diabetes tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar tuberculosis activa, así como de cursar con falla al tratamiento antituberculoso, recaída de la enfermedad y mortalidad incrementada.¹²⁻¹⁴ Por otro lado, y en sentido inverso, se estima que del 10 al 30% de los pacientes con tuberculosis tienen diabetes, y otro porcentaje similar prediabetes.^{15,16}

Este comportamiento y asociación bidireccional justifican el escrutinio de tuberculosis en personas con diabetes o prediabetes y de diabetes en las personas con tuberculosis. De igual forma, es recomendable que los sujetos con este binomio, cursen con un control glucémico óptimo, ya que el riesgo de falla al tratamiento/muerte y el riesgo de desarrollar presentaciones clínicas más severas es aún mayor en pacientes con control glucémico pobre.^{17,18}

DIABETES Y NEUMONÍA

Es bien reconocida la presencia de alteraciones de la inmunidad celular y humoral en diabetes, que condicionan el aumento en la susceptibilidad a infecciones en diferentes órganos y tejidos del cuerpo.¹⁹ A nivel pulmonar se suman la alteración del surfactante-D como meca-

nismo de defensa local, y la fuga de glucosa hacia la vía aérea a través de la unión epitelial alterada, lo que favorece el crecimiento bacteriano pulmonar.^{20,21} Por lo anterior, los pacientes con diabetes cursan con neumonía por especies oportunistas como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*; infecciones por hongos como las especies *Mucorales* y *Aspergillus*; así como por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y virus influenza.¹⁹

Por otro lado, el control glucémico desempeña un papel importante en la incidencia, severidad, requerimiento de hospitalización y riesgo de muerte de la neumonía adquirida en la comunidad.^{22,23} Lo anterior refuerza la relevancia de intentar un control glucémico óptimo en pacientes con diabetes, aún más en pacientes con alguna enfermedad pulmonar de base.

DIABETES Y EPOC

Es reconocido el vínculo negativo entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes. La presencia de diabetes incrementa el riesgo de desarrollar EPOC y empeora la calidad de vida, aumenta la tasa de exacerbaciones, su severidad y mortalidad en los pacientes.^{19,24-26}

En cambio, la presencia de EPOC como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes es menos claro, diversos estudios han mostrado resultados contradictorios. El uso de metformina en pacientes con EPOC y diabetes ha llamado la atención, ya que ha sido asociado a números reducidos de visitas a servicios de urgencias y hospitalizaciones, así como una disminución en la mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC estable o exacerbado.²⁷

DIABETES Y ASMA

Es bien reconocida la asociación de diabetes¹ y asma, principalmente en ciertos países y entornos, en los cuales se asume que existen ciertos factores que promueven la susceptibilidad para la aparición de ambas entidades, como: factores genéticos, exposición a ciertos factores ambientales en etapas tempranas o asociados al estilo de vida.²⁸⁻³⁰ La asociación entre diabetes tipo 2 y asma es más inconsistente, aunque se reconoce que en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad existe un riesgo tres veces mayor de desarrollar asma, comparado con sujetos sin obesidad.³¹ Además, se identifica ampliamente que la obesidad en pacientes con asma representa un perfil de peor pronóstico, ya que la efectividad del tratamiento para asma es menor y la tasa de hospitalizaciones por asma es hasta cinco veces mayor en los pacientes con obesidad.³²

DIABETES E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Estudios epidemiológicos han demostrado que la diabetes confiere un mayor riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar y menor sobrevida.^{33,34} En pacientes con esta patología

vascular pulmonar es común encontrar comorbilidades como resistencia a la insulina y diabetes no diagnosticada previamente, lo que sugeriría un vínculo potencial entre ambas entidades que no ha quedado registrado en la práctica clínica.³⁵ Los mecanismos propuestos para esta asociación incluyen falla ventricular derecha, aumento en concentraciones de endotelina, producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas, mayor expresión de factor de crecimiento similar a la insulina y menor expresión del receptor de peroxisoma proliferador activado gamma, disminución en la producción de óxido nítrico y menor producción de prostaciclina.

A pesar de que se ha demostrado una relación entre la hipertensión pulmonar y diabetes e hiperinsulinemia, aún se requieren más estudios para poder entender más a fondo los posibles efectos perjudiciales y su relevancia clínica en la vasculatura pulmonar.

DIABETES ASOCIADA CON FIBROSIS QUÍSTICA

La diabetes asociada con fibrosis quística (CFRD) es consecuencia de insuficiencia pancreática y alteraciones en la secreción de insulina. Se ha visto disminución en la supervivencia y aumento de la mortalidad en pacientes con CFRD, comparado con pacientes con fibrosis quística que no tienen diabetes.³⁶ A pesar de que la fisiopatología en CFRD difiere de la de diabetes tipo 1 y 2, la prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares es similar, a excepción de la enfermedad cardiovascular.³⁷ Además, la CFRD afecta de manera directa la función pulmonar reduciendo la FEV1, y su severidad tiene una correlación positiva con el grado de deficiencia de insulina; inclusive se ha postulado que el tratamiento con insulina mejora la función pulmonar e incrementa la FEV1,³⁸ sin embargo, se requieren de más estudios que validen esta asociación.

Por otra parte, la presencia de diabetes también conlleva una mayor frecuencia de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar y un aumento en la tasa de co-infecciones por *S. aureus* y *P. aeruginosa*.³⁹

DIABETES Y FIBROSIS PULMONAR

Existen estudios de casos y controles en diferentes poblaciones en los que se observa la relación entre fibrosis pulmonar y diabetes. La diabetes es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas con fibrosis pulmonar, junto con la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial sistémica.

En población mexicana se demostró que la diabetes tipo 2 era el factor de riesgo independiente más importante relacionado con fibrosis pulmonar.⁴⁰ También se ha reportado que este riesgo es mayor entre los usuarios de insulina,⁴¹ y que la mortalidad asociada con fibrosis pulmonar idiopática es mayor en pacientes con diabetes.⁴²

En estudios post-mortem de pacientes con diabetes se han visto cambios histopatológicos relacionados con fibrosis pulmonar, como el engrosamiento de capilares alveolares y

paredes de arteriolas pulmonares y de la membrana basal capilar. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de esta complicación pulmonar no están del todo entendidos; sin embargo, por estudios en modelos animales se ha concluido que se debe a acumulación de productos finales de glicación avanzada, estrés oxidativo, especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, lo anterior derivado de la hiperglucemia; así como infiltración pulmonar de células inflamatorias y activación en la señalización del TFG- β .

Si se consideran estos hallazgos, se concluye que la diabetes es una de las principales comorbilidades en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, lo cual sugiere la relevancia del tratamiento y el control adecuado para limitar la progresión de la enfermedad y mejorar la sobrevida en estos pacientes.

DIABETES Y CÁNCER PULMONAR

La hiperinsulinemia y la hiperglucemia presentes en la diabetes son reconocidos mecanismos asociados con fenómenos biológicos vinculados al desarrollo de diferentes tipos de cáncer (colorrectal, mama, endometrial, renal y pancreático). Sin embargo, debido a que la diabetes y el cáncer pulmonar comparten factores de riesgo, como edad, hábito tabáquico y consumo de alcohol, ha sido difícil dilucidar una asociación causal, así como el efecto en el control glucémico en el riesgo de cáncer pulmonar y el impacto en el pronóstico y la sobrevida en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar, ya que los reportes que intentan establecer una asociación han sido contradictorios.^{3,43-45} De la misma manera, el efecto antineoplásico de fármacos antidiabéticos como la metformina han generado interés, pero de igual forma existen resultados que apoyan o contradicen este efecto.^{46,47}

CONCLUSIONES

Resulta difícil establecer una relación causal por la multimorbilidad.

Existe una afectación tisular, dinámica respiratoria/circulatoria.

Es una entidad subdiagnosticada y subregistrada.

El comportamiento subclínico favorece la insuficiencia cardiaca/hipertensión pulmonar.

Existe evidencia que muestra la relación entre el control glucémico y las comorbilidades y la función pulmonar, y viceversa.

FUENTES CONSULTADAS

1. De Santi F, Zoppini G, Locatelli F et al. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):101.
2. Brassard P, Ferland A, Bogaty P, Desmeules M, Jobin J, Poirier P. Influence of glycemic control on pulmonary function and heart rate in response to exercise in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55(11):1532-1537.
3. Kolahian S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? *Rev Endocr Metab Disord* 2019;20(3):303-319.
4. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. *Chest* 2008;134(4):712-718.
5. Fontaine-Delaruelle C, Viart-Ferber C, Luyton C, Couraud S. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Rev Pneumol Clin* 2016;72(1):10-16.
6. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 1975;24(10):902-904.
7. Forgiarini LA, Kretzmann NA, Porowski M, Dias AS, Marroni NAP. Experimental diabetes mellitus: oxidative stress and changes in lung structure. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia* 2009;35(8):788-791.
8. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I, Baroni MC, Delsignore R. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3(4):455-458.
9. Bottini P, Scionti L, Santeusano F, Casucci G, Tantucci C. Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13(3):165-172.
10. Vojtková J, Ciljaková M, Michnová Z, Turčan T. Chronic complications of diabetes mellitus related to the respiratory system. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012;18(3):112-115.
11. Fuso L, Pitocco D, Longobardi A et al. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(4):370-375.
12. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008;5(7):e152.
13. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009;9(12):737-746.
14. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M et al. Association of pulmonary tuberculosis and diabetes in Mexico: analysis of the national tuberculosis registry 2000-2012. *PLoS One* 2015;10(6):e0129312.
15. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One* 2017;12(4):e0175925.
16. Viswanathan V, Kumpatla S, Aravindalochanan V et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India. *PLoS One* 2012;7(7):e41367.
17. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2015;10(3):e0121698.
18. Yoon YS, Jung J-W, Jeon EJ et al. The effect of diabetes control status on treatment response in pulmonary tuberculosis: a prospective study. *Thorax* 2017;72(3):263-270.
19. Muller LM, Gorter KJ, Hak E et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41(3):281-288.
20. Fernández-Real JM, Valdés S, Manco M et al. Surfactant protein d, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2010;33(4):847-853.
21. Baker EH, Baines DL. Airway glucose homeostasis: a new target in the prevention and treatment of pulmonary infection. *Chest* 2018;153(2):507-514.
22. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*; 128(5):3233-3239.
23. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang H-H, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008;31(8): 1541-1545.
24. Ehrlich SF, Quesenberry CP, Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care* 2010;33(1):55-60.
25. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32(4):962-969.
26. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, Lane S, Calverley PMA. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax* 2009;64(10):857-862.
27. Yen F-S, Chen W, Wei JC-C, Hsu C-C, Hwu C-M. Effects of metformin use on total mortality in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease: A matched-subject design. *PLoS One* 2018;13(10):e0204859.
28. Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet Lond Engl* 2001;357(9256):607-608.

29. Hsiao Y-T, Cheng W-C, Liao W-C et al. Type 1 diabetes and increased risk of subsequent asthma: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Balt.)* 2015;94(36):e1466.
30. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The «Hygiene hypothesis» and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2013;121(6):478-493.
31. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-666.
32. Pradeepan S, Garrison G, Dixon AE. Obesity in asthma: approaches to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(5):434-442.
33. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128(5):3568-3571.
34. Benson L, Brittain EL, Pugh ME et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2014;4(2):311-318.
35. Belly MJ, Tiede H, Morty RE et al. HbA1c in pulmonary arterial hypertension: a marker of prognostic relevance? *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2012;31(10):1109-1114.
36. Lewis C, Blackman SM, Nelson A et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(2):194-200.
37. Van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HGM. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2008;7(6):515-519.
38. Hameed S, Morton JR, Field PI et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch Dis Child* 2012;97(5):464-467.
39. Limoli DH, Yang J, Khansaheb MK et al. Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2016;35(6):947-953.
40. García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Pérez-Padilla R et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* 2010;104(2):305-309.
41. Kim YJ, Park J-W, Kyung SY et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with diabetes mellitus: the national survey in Korea from 2003 to 2007. *J Korean Med Sci* 2012;27(7):756-760.
42. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014;108(4):647-653.
43. Hall GC, Roberts CM, Boulis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care* 2005;28(3):590-594.
44. Lee J-Y, Jeon I, Lee JM, Yoon J-M, Park SM. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2013;49(10):2411-2423.
45. Dankner R, Boker LK, Boffetta P et al. A historical cohort study on glycemic-control and cancer-risk among patients with diabetes. *Cancer Epidemiol* 2018;57:104-109.
46. Tsai M-J, Yang C-J, Kung Y-T et al. Metformin decreases lung cancer risk in diabetic patients in a dose-dependent manner. *Lung Cancer Amst Neth* 2014;86(2):137-143.
47. Smiechowski BB, Azoulay L, Yin H, Pollak MN, Suisa S. The use of metformin and the incidence of lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(1):124-129.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA. REPERCUSIONES CARDIOPULMONARES

Eduardo Martín Nares, Tatiana Sofía Rodríguez Reyna

*De vez en cuando la vida
afina con el pincel,
se nos eriza la piel, y faltan palabras
para nombrar lo que ofrecen
a los que saben usarlas
Joan Manuel Serrat*

RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune en la cual convergen inflamación, autoinmunidad y daño vascular que ocasionan daño tisular y fibrosis de varios órganos como la piel, articulaciones, tendones, tracto gastrointestinal, pulmón, corazón, vasos sanguíneos y riñón.

El endotelio es un tejido metabólicamente activo que regula el flujo sanguíneo regional, el transporte de nutrientes, la coagulación y fibrinólisis y la migración de células sanguíneas y que, al mismo tiempo, tiene una función antitrombótica.

La disfunción endotelial en la esclerosis sistémica se debe a diversos mecanismos, es un fenómeno temprano que se evidencia por el fenómeno de Raynaud, alteraciones capilares-cópicas y edema de manos, y también puede conducir a daño cardiopulmonar.

La principal afección cardíaca en esclerosis sistémica se caracteriza por fibrosis miocárdica en parches, probablemente secundaria a daño microvascular crónico y, junto con la enfermedad pulmonar intersticial, la hipertensión arterial pulmonar aislada es la manifestación de peor pronóstico en la enfermedad y también existe evidencia de que tiene un origen microvascular.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica en la cual convergen inflamación, autoinmunidad y daño vascular que ocasionan daño tisular y fibrosis de varios órganos como la piel, articulaciones, tendones, tracto gastrointestinal, pulmón, corazón, vasos sanguíneos y riñón.¹

El daño vascular es probablemente el primer paso en la patogénesis de la ES, manifestándose con el clásico fenómeno de Raynaud, o el cambio de coloración episódico en extremidades en respuesta al frío, que ocurre en aproximadamente el 95% de los pacientes.²

Otras expresiones del daño vascular son manifestaciones que definen a la ES y forman parte de los criterios de clasificación actuales, tales como: úlceras en pulpejos, cicatrices puntiformes, telangiectasias, alteraciones capilaroscópicas e hipertensión arterial pulmonar (HAP).³

La evidencia sugiere que el síndrome de Raynaud secundario en ES es ocasionado por daño en la circulación microvascular y por disfunción endotelial.⁴ Se ha demostrado que la disfunción endotelial comienza desde etapas tempranas de la ES y en pacientes con ES difusa temprana es la función endotelial de los lechos vasculares pequeños la que está afectada, no la de los lechos de medianos y gran calibre.⁵

El endotelio es un tejido metabólicamente activo que normalmente regula el flujo sanguíneo regional, el transporte de nutrientes, la coagulación y la fibrinólisis, así como la migración de células sanguíneas y que al mismo tiempo, tiene una función antitrombótica.⁶ La disfunción endotelial en ES puede deberse a diversos mecanismos, entre ellos el control ineficiente del tono vascular, activación endotelial, neoangiogénesis ineficiente, vasculogénesis ineficaz, apoptosis de células endoteliales y transdiferenciación endotelio-mesénquima.^{6,7}

CONTROL INEFICIENTE DEL TONO VASCULAR

El funcionamiento anormal del endotelio resulta en desequilibrio entre factores vasoactivos como la sobreproducción del vasoconstrictor endotelina-1 (ET-1) en piel, pulmón y suero, así como y la disminución en la producción del vasodilatador óxido nítrico (ON) y prostaciclina en pacientes con ES.⁶

En particular, la ET-1 participa en la regulación del tono vascular a través de sus receptores ETA y ETB. El receptor de ETA predomina en el músculo liso vascular y media la vasoconstricción, mientras que el receptor de ETB, cuando está presente en el endotelio, media la vasodilatación mediante la liberación de ON.⁷ Se ha demostrado que, en pacientes con ES, la ET-1 se encuentra aumentada en piel, pulmón y plasma, lo que sugiere que interviene en la vasculopatía característica de la enfermedad.^{7,8}

El ON es el biomarcador más estudiado en la vasculopatía por ES; sin embargo, su utilidad como biomarcador es controversial, ya que existen estudios que reportan metabolitos del nitrato tanto aumentados como disminuidos.⁷

La alteración sostenida del tono microvascular es un desencadenante dañino para la barrera endotelial que provoca apertura de las uniones endoteliales, aumento en la permeabilidad capilar que ocasiona fuga y facilita la migración de células inflamatorias.⁹

Este fenómeno de fuga microvascular progresiva causa microhemorragias y edema local, lo cual se puede observar clínicamente en la capilaroscopia del lecho ungueal y en el edema de manos, uno de los signos clínicos más tempranos de la ES (**Figura 1**).

Aunque la piel es el órgano más estudiado en la ES, análisis en autopsias sugieren que la microvasculatura de todos los órganos está afectada y el fenómeno de fuga capilar se refleja en hallazgos imagenológicos como el vidrio deslustrado en enfermedad pulmonar intersticial temprana observado en tomografía de alta resolución y el edema miocárdico observado en resonancia magnética nuclear cardiaca.¹⁰⁻¹²

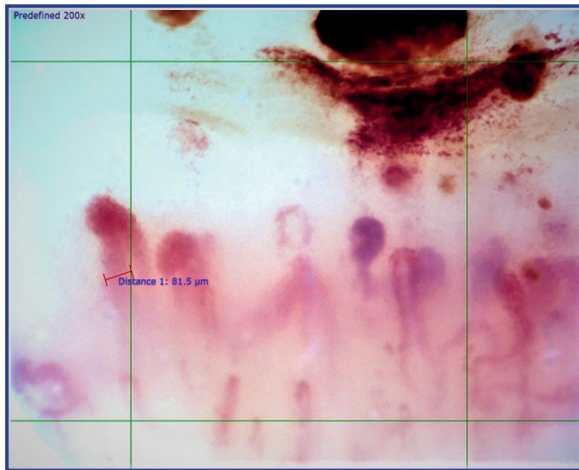


Figura 1. Imagen de videocapilaroscopia que muestra dilatación capilar y hemorragias de lecho capilar asociadas con alteraciones en la angiogenesis (patron activo)

ACTIVACIÓN ENDOTELIAL

En las etapas tempranas de la ES, el daño en la microvasculatura se asocia con infiltración perivascular de células mononucleares compuesta por linfocitos B, T y monocitos en los tejidos afectados.

La interacción entre las células endoteliales y estas subpoblaciones celulares es primordial para la inducción de la permeabilidad en el endotelio, lo cual contribuye a la vasculopatía en ES. Este proceso depende de la expresión y función de moléculas de adhesión que perpetúen la migración transendotelial.^{7,9}

Algunas de las moléculas de adhesión que se han encontrado aumentadas en suero de pacientes con ES son la proteína 1 de adhesión al endotelio (VCAM1), molécula de adhesión intercelular (ICAM), E-selectina, molécula de adhesión de unión (JAM) y molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria (PECAM).⁷

NEOANGIOGÉNESIS INEFICIENTE

La pérdida de capilares en pacientes con ES ocasiona hipoxia tisular, lo que normalmente promovería la formación de nuevos capilares gracias a la producción de factores proangiogénicos. La angiogénesis se realiza mediante la generación de endotelio a partir de células endoteliales preexistentes e involucra la proliferación y migración de células endoteliales maduras. Pero en la ES la angiogénesis es ineficiente, debido a mediadores proangiogénicos ineficientes, sobreproducción de inhibidores de angiogénesis y alteración de transcritos implicados en vías de señalización.^{7,13}

En la ES aumenta la producción de factores proangiogénicos como la ET-1 y el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A);¹⁴ sin embargo, a pesar de este incremento en las concentraciones de VEGF-A en piel y suero de pacientes con ES, existe evidencia de una respuesta angiogénica insuficiente.¹⁵

Actualmente se sabe que esto se debe a que existen dos isoformas del VEGF-A: la isoforma VEGF175 que es pro-angiogénica y la isoforma VEGF165b que es antiangiogénica. La isoforma antiangiogénica VEGF165b se encuentra sobreexpresada en la dermis de pacientes con ES en diferentes células, como endoteliales, mononucleares y fibroblastos y su presencia se asocia con la severidad de los cambios videocapilares.^{16,17}

Cuando el VEGF165 se une al receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) provoca la proliferación, supervivencia y migración de las células endoteliales y permite el proceso de angiogénesis. Por lo contrario, la unión del VEGF165b al mismo receptor causa su fosforilación y activación, además de una señalización deficiente.⁶ Estudios *in vitro* han demostrado que el bloqueo con anticuerpos neutralizantes contra VEGF165b mejora la angiogénesis.¹⁶

Llevado a la clínica, la presencia de niveles aumentados de VEGF se relaciona con un patrón tardío en la capilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con ES (**Figura 2**).^{17, 18}

Además, se ha descrito que la endostatina, un inhibidor de la angiogénesis, está aumentado en pacientes con ES y que los niveles de esta molécula son mayores en pacientes con afección cardiovascular.¹⁹

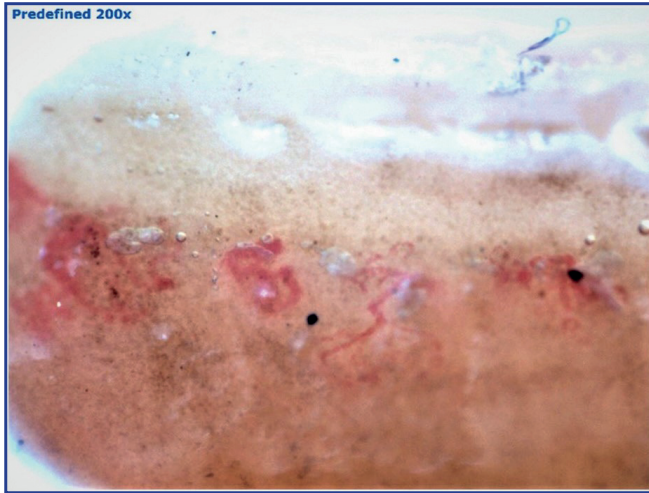


Figura 2. Imagen de videocapilaroscopia que muestra pérdida de capilares y neoangiogénesis ineficiente, asociado con daño microvascular en piel y con hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica (patrón tardío)

VASCULOGÉNESIS INEFICAZ

Las células endoteliales progenitoras (CEP) tienen normalmente la habilidad de convertirse en células endoteliales maduras y contribuir en la neovascularización en sitios donde hubo daño endotelial.⁷ Las CEP son una subpoblación celular heterogénea que se origina de un progenitor celular pluripotente en la médula ósea y se pueden identificar en sus diferentes etapas de maduración, ya sea como un fenotipo temprano (CD133+/VEGFR2+) o maduro (CD34+/VEGFR2+).²⁰ Las CEP en el contexto de ES han sido extensamente estudiadas, encontrándose sobre todo concentraciones reducidas de CEP circulantes, lo que se ha relacionado con manifestaciones clínicas reflejo de una vasculogénesis ineficaz, como un patrón tardío en la capilaroscopia, presencia de úlceras digitales o HAP.^{18,21,22}

APOPTOSIS DE CÉLULAS ENDOTELIALES

La desregulación de la apoptosis desempeña un papel importante en la remodelación vascular asociada con la vasculopatía fibroproliferativa en ES. La apoptosis de células endoteliales es un componente importante de la respuesta al daño endotelial. Múltiples estudios han demostrado que la inducción de apoptosis mediante la vía de Fas debido a citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos podría iniciarse por la presencia de anticuerpos dirigidos contra las células endoteliales.²³

Los anticuerpos anticélulas endoteliales tienen la capacidad de inducir apoptosis en células endoteliales en modelos *in vitro*.²⁴ Además, un estudio italiano demostró la capacidad de estos anticuerpos para inducir apoptosis en células endoteliales progenitoras de pacientes con esclerosis sistémica.²⁵

TRANSFERENCIACIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA

El proceso denominado transdiferenciación endotelio-mesénquima une los procesos de daño microvascular, disfunción endotelial y fibrosis. En resumen, se ha propuesto que las células endoteliales de un sujeto susceptible se exponen a un daño inicial, que podría ser la presencia de autoanticuerpos, especies reactivas de oxígeno, hipoxia, antígenos virales o neoantígenos propios; esto llevaría a las células endoteliales a una activación anormal y a su posterior transformación en células productoras de colágeno similares a miofibroblastos.

Durante este proceso, las células endoteliales pierden sus uniones intercelulares y cambian su polaridad, pierden sus marcadores de superficie y expresan diferentes marcadores (por ejemplo, actina α de músculo liso [α -SMA], vimentina, colágeno tipo I y, en menor medida, cadherina y factor de von Willebrand [fvW]), además de que remodelan su citoesqueleto, lo que permite esta transdiferenciación a un fenotipo mesenquimatoso.^{1,26}

En el proceso de transdiferenciación endotelio-mesénquima están involucradas moléculas vasoconstrictoras como la ET-1 y factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).²⁷ El proceso de transdiferenciación endotelio-mesénquima podría ser el responsable de los cambios en la arquitectura de la microvasculatura del lecho ungueal observados por capilaroscopia.⁶

Se ha demostrado que la transdiferenciación endotelio-mesénquima influye en numerosos modelos de fibrosis cardíaca, pulmonar y renal, así como en varias enfermedades humanas, pero su participación en la vasculopatía fibroproliferativa de ES es controversial.²⁸

No obstante, este proceso sí está presente en algunas manifestaciones de la ES. Good y cols. investigaron el proceso de transdiferenciación endotelio-mesénquima en arteriolas pulmonares de pacientes con HAP asociada con ES. Encontraron células endoteliales que expresaban α -SMA y fvW en hasta 5% de las arteriolas pulmonares.²⁹ Asimismo, Jiménez y cols. demostraron en un estudio en biopsias pulmonares de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con ES la presencia de células mesenquimatosas con expresión de marcadores de células endoteliales CD31/PECAM dentro de la neointima de las arterias pulmonares pequeñas y en el parénquima fibroso; también observaron la coexpresión de dichos marcadores de células endoteliales con marcadores mesenquimatosos como α -SMA y colágeno tipo I mediante microscopía confocal.³⁰

REPERCUSIONES CARDIOPULMONARES

FIBROSIS MIOCÁRDICA

La ES suele acompañarse de afección cardíaca caracterizada por fibrosis miocárdica que ocasiona defectos en el sistema de conducción y arritmias. Su prevalencia se ha reportado entre el 21 y el 100% y es más común y más grave en pacientes con la variante difusa de ES.¹²

Tradicionalmente se creía que las anomalías cardíacas en ES se debían a vasoespasmo crónico, a defectos en la circulación coronaria o a ambos.^{31,32} Los estudios actuales apoyan la hipótesis de que las anomalías cardíacas son secundarias a daño en la microvasculatura.

Por ejemplo, un estudio que analizó por resonancia magnética nuclear cardíaca a 62 pacientes con ES, encontró que en la evaluación de perfusión miocárdica con estrés usando adenosina, el 79% de los pacientes tenía defectos de perfusión subendocárdica, hallazgo que refleja daño a vasos de pequeño calibre; además, este daño microvascular se asoció con niveles altos de proteína C-reactiva, reflejo de un estado proinflamatorio persistente.¹² Este daño microvascular podría evolucionar a fibrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca a largo plazo.

El mismo grupo de investigadores demostró que los pacientes con fibrosis cardíaca en la evaluación inicial, tienen más probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca en el seguimiento a cuatro años.³³

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Junto con la enfermedad pulmonar intersticial, la hipertensión arterial pulmonar es, en nuestros días, la manifestación de peor pronóstico en ES, y una de las primeras causas de mortalidad en estos pacientes, ocurre en el 11 al 14% de ellos y es más común en aquéllos con ES limitada.

La asociación entre daño microvascular identificado mediante capilaroscopia del lecho ungueal y la presencia y severidad de HAP, apunta a que dicho daño en la microvasculatura está involucrado en la patogénesis de HAP asociada a ES.^{34,35} Algunos estudios han demostrado que la función microvascular sistémica en pacientes con HAP relacionada con ES es ineficiente en comparación con pacientes con ES sin HAP.³⁶

Aunque actualmente se utiliza el algoritmo DETECT para identificar de forma temprana a pacientes con HAP asociada con ES³⁷ y las estrategias terapéuticas han evolucionado de tal forma que ahora se ofrece terapia con dos o hasta tres fármacos en pacientes con HAP-ES, la mortalidad sigue siendo inaceptablemente alta.

La mortalidad de los pacientes con HAP asociada con esclerosis sistémica es mayor (media de supervivencia del 50% a dos años sin tratamiento) a la de pacientes con HAP idiopática. Se desconoce exactamente la causa de la peor supervivencia en pacientes con HAP y ES, pero algunos estudios han mostrado que estos pacientes tienen mayor daño en cavidades derechas.

Asimismo, estudios previos han evidenciado que algunos pacientes con ES sin HAP tienen respuesta anormal durante el ejercicio, con presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg tras el ejercicio, y hasta el 6.6% de estos pacientes desarrollan HAP durante el seguimiento a un año; además, un delta de PSAP > 18 mmHg tras el ejercicio predice desarrollo de HAP al año, con una sensibilidad del 50% y especificidad del 90%.³⁸ Se ha postulado que estas alteraciones cardíacas que existen desde antes del desarrollo de la HAP se deben, en gran medida, a daño endotelial y microvascular.

CONCLUSIONES

La disfunción endotelial en ES puede deberse a diversos mecanismos, entre ellos el control ineficiente del tono vascular, activación endotelial, neoangiogénesis ineficiente, vasculogénesis ineficaz, apoptosis de células endoteliales y transdiferenciación endotelio-mesénquima.

La disfunción endotelial es un fenómeno temprano en el curso de la ES y puede conducir a daño cardiopulmonar. La principal afección cardíaca en esclerosis sistémica se caracteriza por fibrosis en parches, probablemente secundaria a daño microvascular crónico. La HAP aislada en esclerosis sistémica tiene origen microvascular y tiene peor pronóstico que los pacientes con otras formas de HAP.

FUENTES CONSULTADAS

1. Sierra-Sepúlveda A, Esquina-González A, Benavides-Suárez SA et al. Systemic sclerosis pathogenesis and emerging therapies, beyond the fibroblast. *Biomed Res Int* 2019;2019:4569826.
2. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2016;375:556-565.
3. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013 Nov;65(11):2737-2747.
4. Cutolo M, Smith V, Furst DE, et al. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(suppl_5):v45-v48.8.
5. Domsic RT, Dezfulian C, Shoushtari A, Ivanco D, Kenny E, Kwok CK, et al. Endothelial dysfunction is present only in the microvasculature and microcirculation of early diffuse systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6 Suppl 86):S-154-160.
6. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(7):753-764.
7. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:774-786.
8. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21(10): 1838-1844.
9. Bruni C, Frech T, Manetti M et al. Vascular leaking, a pivotal and early pathogenetic event in systemic sclerosis: should the door be closed? *Front Immunol* 2018;9:2045.
10. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428-440.
11. Pingitore A, Guiducci S, Conforti ML et al. Early detection of myocardial and pulmonary oedema with MRI in an asymptomatic systemic sclerosis patient: successful recovery with pulse steroid. *Rheumatology* 2013; 52:1920-1921.
12. Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernández-Reyes P et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(4):647-654.
13. Giusti B, Fibbi G, Margheri F et al. A model of anti-angiogenesis: differential transcriptome profiling of microvascular endothelial cells from diffuse systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4): R115.

- 14.** Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002;4:R11-17.
- 15.** Distler O, Distler JH, Scheid A et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2004;95:109:116-118.
- 16.** Manetti M, Guiducci S, Romano E et al. Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2011;109:e14-26.
- 17.** Manetti M, Guiducci S, Romano E et al. Increased plasma levels of the VEGF165b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1425-1427.
- 18.** Avouac J, Vallucci M, Smith V et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(2):R55.
- 19.** Dzikowska-Bartkowiak B, Waszczykowska E, Zalewska A, Sysa-Jedrzejowska A. Correlation of endostatin and tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2) serum levels with cardiovascular involvement in systemic sclerosis patients. *Mediators Inflamm* 2005;2005(3):144-149.
- 20.** Del Papa N, Pignataro F. The role of endothelial progenitors in the repair of vascular damage in systemic sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:1383.
- 21.** Avouac J, Meune C, Ruiz B et al. Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):394-399.
- 22.** Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y et al. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):498-507.
- 23.** Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G, Sepp N, Gruber J, Wick G. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11): 2550-2562.
- 24.** Bordron A, Dueymes M, Levy Y et al. The binding of some human antiendothelial cell antibodies induces endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest* 1998;101(10):2029-2035.
- 25.** Del Papa N, Quirici N, Scavullo C et al. Antiendothelial cell antibodies induce apoptosis of bone marrow endothelial progenitors in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010; 37(10): 2053-2063.
- 26.** Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN Rheumatol* 2013;2013:835948.
- 27.** Jain R, Shaul PW, Borok Z, Willis BC. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37(1):38-47.
- 28.** Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? *Matrix Biol* 2016;51:26-36.
- 29.** Good RB, Gilbane AJ, Trinder SL et al. Endothelial to mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol* 2015;185(7):1850-1858.
- 30.** Mendoza FA, Piera-Velazquez S, Farber JL, Feghali-Bostwick C, Jiménez SA. Endothelial cells expressing endothelial and mesenchymal cell gene products in lung tissue from patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):210-217.
- 31.** Mavrogeni S, Sifkakis PP, Gialafos E et al. Cardiac tissue characterization and the diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in systemic connective tissue diseases. *Arthritis Care Res* 2014;66:104-112.
- 32.** Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA Jr. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:677-681.
- 33.** Rodríguez-Reyna TS, Rosales-Uvera SG, Kimura-Hayama E et al. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance imaging, elevated U-CRP and higher mRSS are predictors of cardiovascular complications in systemic sclerosis (SSc) patients. *Seminars Arthritis Rheum* 2019;49(2):273-278.
- 34.** Smith V, Ricciari V, Pizzorni C et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40(12):2023-2028.
- 35.** Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):191-195.
- 36.** Hofstee HM, Voskuyl AE, Vonk Noordegraaf A et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis is associated with profound impairment of microvascular endothelium-dependent vasodilatation. *J Rheumatol* 2012;39(1):100-105.
- 37.** Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1340-1349.
- 38.** Codullo V, Caporali R, Cuomo G et al. Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis: evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2403-2411.

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y DISTIROIDISMO

Sandra Iliana Rodríguez Carranza

*Mi corazón palpita, mi corazón salta,
mi corazón trota, mi corazón se desboca.
Bebe*

RESUMEN

La hipertensión pulmonar (HAP) es una condición multifactorial y la enfermedad pulmonar subyacente está conformada por la acción combinada de factores genéticos, epigenéticos e inmunológicos. La prevalencia de HAP en pacientes con enfermedades tiroideas varía del 35 al 65%, dependiendo de los criterios utilizados para definir la HAP por ecocardiograma, siendo la asociación más frecuente con hipertiroidismo por enfermedad de Graves o bocio multinodular.

Uno de los principales efectos del hipotiroidismo en la función respiratoria es su influencia en el control central de la respiración. El impulso ventilatorio hipóxico está deprimido de forma significativa tanto en el coma mixedematoso como durante breves periodos de insuficiencia tiroidea, pero gracias al reemplazo con hormonas tiroideas aumenta de forma dramática. La respuesta ventilatoria hipercápnica también disminuye considerablemente en pacientes con mixedema, pero no aumenta con el reemplazo de hormonas tiroideas. Esto podría relacionarse con la disminución en el consumo de oxígeno en hipotiroidismo.

La condición inflamatoria sistémica subyacente inducida por la autoinmunidad durante la tiroiditis puede promover el remodelamiento de los vasos pulmonares y aumentar la resistencia, inducir la obliteración del lumen y determinar el efecto macroscópico de estas alteraciones vasculares: la hipertensión arterial pulmonar.

Los niveles elevados de hormonas tiroideas inducen hiperventilación y aumentan la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia al incrementarse el impulso ventilatorio central. Se ha reportado la asociación de hipertiroidismo, particularmente la enfermedad

de Graves, con hipertensión arterial pulmonar. Los síntomas de HAP mejoran después de restaurar la función tiroidea en pacientes con tirototoxicosis y pueden desaparecer por completo cuando se controla la enfermedad de Graves.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad progresiva del sistema vascular pulmonar que afecta principalmente a las arteriolas pulmonares pequeñas.¹ Existe una combinación de disfunción endotelial y aumento en la contractilidad de las arterias pulmonares pequeñas, proliferación y remodelamiento de las células endoteliales y musculares lisas, así como trombosis *in situ*, que condiciona un estrechamiento progresivo de los vasos sanguíneos. Esto resulta en una resistencia progresiva al flujo sanguíneo y un aumento en la presión arterial pulmonar.

La hipertensión pulmonar se considera una condición multifactorial y la enfermedad pulmonar subyacente está conformada por la acción combinada de factores genéticos, epigenéticos e inmunológicos. Las enfermedades tiroideas y la obesidad son ejemplos de factores epigenéticos.¹

De acuerdo con la clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), ésta puede ser idiopática o secundaria a otras condiciones médicas. A partir de 2003, en la Tercera conferencia mundial se incluyó a las enfermedades tiroideas como enfermedades asociadas con la HAP^{1,2} dentro del grupo V, como parte de enfermedades metabólicas (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Enfermedades asociadas con la HAP¹

Hipertensión pulmonar				
WHO Grupo 1	WHO Grupo 2 Resultado de falla cardíaca izquierda	WHO Grupo 3 Resultado de enfermedad pulmonar o hipoxia	WHO Grupo 4 CTEPH (hipertensión pulmonar tromboembólica crónica)	WHO Grupo 5 HT pulmonar de mecanismos multifactoriales indeterminados
				<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad hematológica - Enfermedad sistémica - Enfermedades metabólicas - Otras

PAPEL DEL SISTEMA ENDÓCRINO EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Los mecanismos de control de la respiración como una función vital son complejos: participan tanto los voluntarios-corticales como los involuntarios-metabólicos, neurales, emocionales y endócrinos.² En las últimas etapas del desarrollo pulmonar, gran cantidad de hormonas, incluyendo corticosteroides, hormona del crecimiento y hormonas tiroideas, estimulan la diferenciación de las células epiteliales alveolares tipo II y producen rearrreglos arquitectónicos en el tejido conectivo pulmonar que promueven el intercambio de gases.³

La evidencia actual sugiere que las hormonas desempeñan un papel importante en la regulación y estimulación de la respiración a través de diversos mecanismos:

- A nivel del sistema nervioso central existen neuropéptidos hipotalámicos que actúan como neuromoduladores y tienen efectos centrales.
- A nivel periférico a través de quimiorreceptores periféricos (progesterona).
- Alterando la tasa metabólica basal afectando indirectamente también la respiración (hormonas tiroideas).

EFFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDAS EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Las hormonas tiroideas tienen efectos metabólicos complejos que explican su intervención en el mecanismo de la respiración:³ regulan el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, controlan la actividad de la enzima de membrana, aumentan los procesos de oxidación mitocondrial y modulan la transcripción de muchos genes que codifican para proteínas miofibrilares y reguladoras del calcio y que desempeñan un papel importante en el desarrollo de los pulmones y la maduración del surfactante pulmonar.

Un ejemplo de lo anterior es el gen NKX2.1, que codifica el factor de transcripción 1 de la tiroides (TTF1/NKX2.1). Este factor está expresado en el pulmón, la tráquea en desarrollo, la tiroides, el cerebro anterior ventral, el hipotálamo y la hipófisis. En el pulmón, el TTF1/NKX2.1 activa la expresión de genes críticos para el desarrollo y la función pulmonar (proteínas surfactantes, proteínas secretoras de células claras). En pacientes que tienen mutaciones en este gen, se desarrolla una forma rara de falla respiratoria progresiva asociada con alteraciones en la síntesis, composición y homeostasis del surfactante. Además, se relaciona con hipotiroidismo congénito o de inicio tardío y con alteraciones del neurodesarrollo.^{4,5}

En un estudio realizado en ratas por Hussein y cols.⁶ se demostró el efecto permisivo de las hormonas tiroideas en la hipertensión pulmonar angioproliferativa. Se concluyó que este efecto no depende de niveles elevados de hormonas tiroideas, sino de facilitar la señalización del receptor de membrana de las hormonas tiroideas llamado $\alpha\beta 3$ integrina. En 2005, Bergh y cols. identificaron a este receptor como el sitio de iniciación de la angiogénesis inducida por T4.^{7,8}

EFFECTOS DEL HIPOTIROIDISMO EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Uno de los principales efectos del hipotiroidismo en la función respiratoria es su influencia en el control central de la respiración. El impulso ventilatorio hipóxico está deprimido de forma significativa tanto en el coma mixedematoso como durante breves periodos de insuficiencia tiroidea. Esta depresión no se debe a ninguna anormalidad en la función mecánica ventilatoria, ya que los valores de la espirometría están sólo mínimamente reducidos en pacientes con mixedema y son normales en los hipotiroideos. Además, estas funciones permanecen sin cambios con el reemplazo con hormonas tiroideas, mientras que el impulso ventilatorio hipóxico aumenta de forma dramática.

La respuesta ventilatoria hipercápnica también está disminuida considerablemente en aquellos pacientes con mixedema, pero no aumenta con el reemplazo de hormonas tiroideas. Esto podría estar relacionado con la disminución en el consumo de oxígeno asociado con el hipotiroidismo.

Los pacientes con hipotiroidismo son susceptibles a padecer apnea del sueño. La presencia de debilidad muscular, respuestas ventilatorias alteradas y obstrucción potencial de vías aéreas superiores determinan esta susceptibilidad. La apnea puede tener un origen central u obstructivo.⁹

La apnea obstructiva puede ser causada por una lengua agrandada, una orofaringe estrecha debido al depósito de proteínas o glucosaminglucanos o bien por una miopatía que involucre los músculos de la vía aérea superior. Se ha propuesto que en la evaluación de pacientes con respiración alterada durante el sueño, se excluya el hipotiroidismo; sin embargo, esto no debe realizarse en ausencia de manifestaciones clínicas de esa condición. La apnea del sueño relacionada con hipotiroidismo es reversible con el reemplazo con hormonas tiroideas, aunque el componente obstructivo puede tardar algún tiempo en revertirse por completo.⁹

Otras alteraciones respiratorias que pueden ocurrir son: menor fuerza inspiratoria y espiratoria en relación lineal con el grado de hipotiroidismo y también derrames pleurales uni o bilaterales, cuya naturaleza no es bien conocida y tampoco su mecanismo fisiopatológico, pero posiblemente se asocien con cambios en la permeabilidad capilar.

HIPOTIROIDISMO Y HAP. MECANISMOS PROPUESTOS

Algunos estudios han implicado la asociación entre la HAP y las enfermedades tiroideas en condiciones de hipotiroidismo. A pesar de haber poca evidencia, se han propuesto algunos aspectos patogénicos (**Figura 1**).¹⁰

PAPEL DE LA AUTOINMUNIDAD

Se sabe que la HAP resulta de interacciones complejas y poco entendidas entre factores genéticos y desencadenantes ambientales. Los estudios genéticos han identificado mutaciones

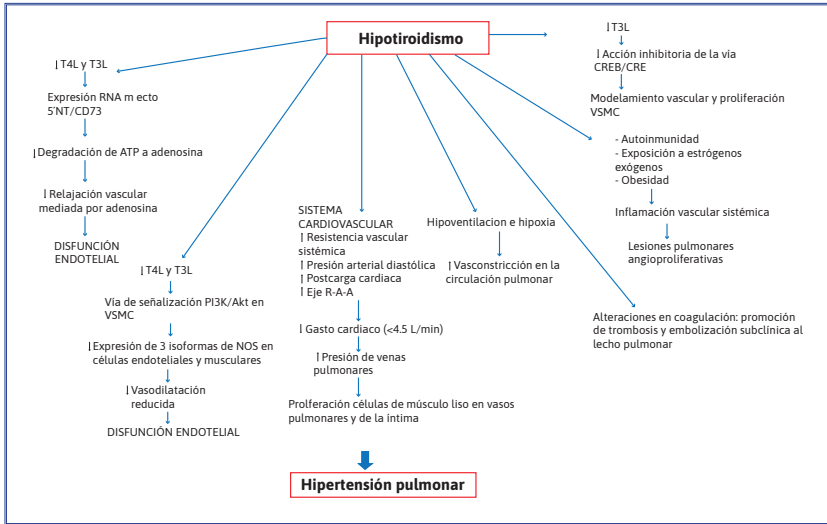


Figura 1. Hipotiroidismo y HAP¹⁰

en el receptor de la proteína ósea morfogenética tipo II en pacientes que sufren hipertensión pulmonar primaria familiar y esporádica.¹¹

Se observan factores genéticos adicionales que potencian la disfunción inmune, pues se han detectado con frecuencia las siguientes características de las enfermedades autoinmunes: predominancia del género femenino, haplotipos de antígenos leucocitarios humanos distintivos, alta frecuencia de autoanticuerpos, enfermedad del tejido conectivo concomitante y reversibilidad de la enfermedad con terapia inmunosupresiva.

En 1993, Badesch y cols. consideraron a la autoinmunidad como el principal actor en la determinación tanto de la HAP como de la disfunción tiroidea.¹² La condición inflamatoria sistémica subyacente inducida por la autoinmunidad durante la tiroiditis puede promover el remodelamiento de los vasos pulmonares, capaces de aumentar la resistencia, inducir la obliteración del lumen y, finalmente, determinar el efecto macroscópico de estas alteraciones vasculares que son, precisamente, la HAP.¹⁰

En un estudio, Chu y cols. encontraron que el 49% de los 63 pacientes (53 mujeres y 10 hombres) con evidencia de enfermedad tiroidea autoinmune estudiados, tenían diagnóstico de HAP.¹¹

La autoinmunidad ha sido implicada en la patogénesis de la hipertensión pulmonar primaria debido a la coexistencia frecuente de hallazgos reumáticos clínicos o serológicos. Numerosas enfermedades, principalmente reumatológicas, coexisten con la hipertensión pulmonar primaria o se manifiestan con la hipertensión pulmonar secundaria, incluyendo lupus eritematoso, enfermedad mixta de tejido conectivo, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, escleroderma, CREST, hiper e hipotiroidismo. Histopatológicamente, las lesiones pulmonares en la hipertensión pulmonar primaria semejan a las encontradas en pacientes con escleroderma.¹³

Se ha demostrado la presencia de numerosos autoanticuerpos en pacientes con hipertensión pulmonar, siendo los más frecuentes los ANA, detectados hasta en el 40%.

En el estudio de Yanai-Landau y cols.¹³ se analizaron 40 sueros de pacientes con diagnóstico establecido de HPP (hipertensión pulmonar primaria): se encontraron, entre otros, títulos elevados de anticuerpos antitiroglobulina en el 30% de los pacientes, un hallazgo no reportado con anterioridad. No se midieron los anticuerpos contra peroxidasa tiroidea, que son los más frecuentes. También se han reportado niveles elevados de anticuerpos anti DNA en pacientes con disfunción tiroidea. Estas conexiones conducen a la conclusión que la tiroiditis autoinmune y la HPP pueden tener una extracción autoinmune en común.

Los factores autoinmunes pueden estar implicados en la patogénesis de la enfermedad en una subpoblación de pacientes, lo que probablemente se manifiesta por la aparición de autoanticuerpos; sin embargo, es posible que éstos participen en la mediación de la enfermedad o bien que sean el reflejo de la reacción inmunológica al derramamiento de los residuos tisulares en el lugar de la inflamación.¹³

Se han logrado progresos limitados para entender cómo el daño inmune puede estar involucrado en la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar severa angioproliferativa. La respuesta a esta pregunta puede ser que la mayoría de las condiciones asociadas a la HAP están ligadas a un defecto en el compartimiento de células T-CD4, lo que significa que estas condiciones están caracterizadas ya sea por una deficiencia absoluta de células CD4, un índice CD4/CD8 disminuido o, bien, un porcentaje relativamente reducido de células CD4+CD25+.

De manera similar, otras condiciones asociadas a la HAP, incluyendo enfermedades del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, síndrome de Sjögren y tiroiditis de Hashimoto, pueden exhibir defectos de las células CD4 y autoinmunidad (incluyendo autoanticuerpos).^{14,15} Una hipótesis que puede unificar todo es que en presencia de inmunodeficiencia absoluta o relativa (lo cual incluye actividad T reguladora disminuida), se produce disregulación inmune, lo que conduce a la activación de células B y células T autorreactivas patógenas. Factores ambientales como infecciones virales o la alimentación se han postulado como “permisivos o de segundo golpe” para desarrollar esta enfermedad.^{14,15}

EFFECTOS DEL HIPERTIROIDISMO EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

El hipertiroidismo es una condición clínica caracterizada por un exceso de hormonas tiroideas circulantes y se manifiesta generalmente por signos y síntomas bien conocidos (como bocio, oftalmopatía, dermatopatía infiltrativa y orbitopatía, pérdida de peso, ansiedad, temblor, palpitaciones, diaforesis, entre otros).

La mayoría de los casos de hipertiroidismo se debe a la enfermedad de Graves (hasta el 80%),¹⁰ padecimiento que afecta al 0.5% de la población general. El efecto de la tirotoxicosis en el sistema cardiovascular resulta en un efecto directo inotrópico y cronotrópico en el corazón; más aún, hay un aumento en el volumen total y una reducción en la resistencia vascular sistémica

total, lo cual resulta en la disminución de la presión diastólica y de la postcarga. El resultado neto de estos efectos es un aumento en el gasto cardíaco.

Los pacientes con hipertiroidismo pueden experimentar disnea en reposo y de esfuerzo. En el contexto de enfermedades cardíacas asociadas, estas manifestaciones clínicas pueden ser más frecuentes y más severas.

La disnea en reposo y de esfuerzo puede producirse por:

- Aumento en el consumo de oxígeno y en la producción de CO₂.
- Debilidad de los músculos respiratorios y menor volumen pulmonar.
- Obstrucción traqueal por un bocio de gran tamaño.
- Exacerbación del asma preexistente.
- Aumento en la presión arterial sistólica pulmonar.

HIPERTIROIDISMO Y HAP. MECANISMOS PROPUESTOS

Los niveles elevados de hormonas tiroideas inducen hiperventilación y aumento en la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia, particularmente a través de un aumento en el impulso ventilatorio central. La capacidad vital está reducida debido a la astenia de los músculos respiratorios.

Se ha reportado en observaciones clínicas la asociación de hipertiroidismo, particularmente enfermedad de Graves, con hipertensión arterial pulmonar.² Sus causas no han sido entendidas por completo y se han propuesto varios mecanismos: uno secundario a un proceso autoinmune mediante la acción directa de las hormonas tiroideas, la intervención de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras en los vasos pulmonares, una disminución de la producción y función del surfactante pulmonar y la estimulación cardiovascular producida por el sistema simpático/adrenal. Los nacidos de madres con enfermedad de Graves desarrollan graves desórdenes metabólicos y de crecimiento, asociados constantemente con hipertensión pulmonar severa y falla respiratoria.

Si bien las hormonas tiroideas ejercen efectos positivos en la contracción sistólica y la función diastólica, un subgrupo de pacientes con tirotoxicosis puede mostrar falla ventricular izquierda paradójica: falla cardíaca de alto gasto. Además, la evidencia muestra una estrecha relación entre hipertiroidismo, hipertensión arterial pulmonar y falla cardíaca derecha. Algunos estudios incluso han reportado prevalencias de hipertensión pulmonar en pacientes hipertiroides que van del 40 al 94%.¹⁰

No está claro si la asociación es incidental o existe un papel etiológico de la enfermedad tiroidea en el desarrollo de la HAP; tampoco si la hipertensión pulmonar en pacientes con hipertiroidismo es la consecuencia de enfermedad cardíaca izquierda, circulación hiperdinámica o efectos de remodelación mediados por hormonas tiroideas en la vasculatura pulmonar. Aunque los mecanismos patogénicos aún se desconocen, se han establecido algunas hipótesis, entre

ellas la de autoinmunidad, que puede responder esa pregunta: se ha postulado un mecanismo inmune capaz de inducir daño endotelial pulmonar en pacientes con enfermedad de Graves.

Sugiura y cols.¹⁶ encontraron una correlación lineal directa entre la presión arterial sistólica pulmonar y los anticuerpos estimulantes de TSH (TRAb). La hipótesis apunta a que los TRAb pueden tener una influencia directa al inducir daño inmune al endotelio, el cual puede promover la disfunción endotelial y, por lo tanto, el desarrollo de HAP.

La alteración del endotelio vascular debido a la condición inflamatoria relacionada con la enfermedad tiroidea y la posible desregulación de la actividad de las células T pueden inducir la infiltración del endotelio por parte de los mastocitos. Estos elementos celulares pueden promover la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de células B, conduciendo a la generación de autoanticuerpos y a más daño en las células endoteliales.

La reparación consecuente del tejido endotelial llega a generar células resistentes a la apoptosis, que pueden ser las principales protagonistas en las alteraciones vasculares y ser capaces de promover la generación de HAP. Además, el estrés hemodinámico que acompaña a los estados hipertiroideos puede promover y aumentar la tensión endotelial en los vasos pulmonares, generando disfunción endotelial y, más adelante, HAP (Figura 2).

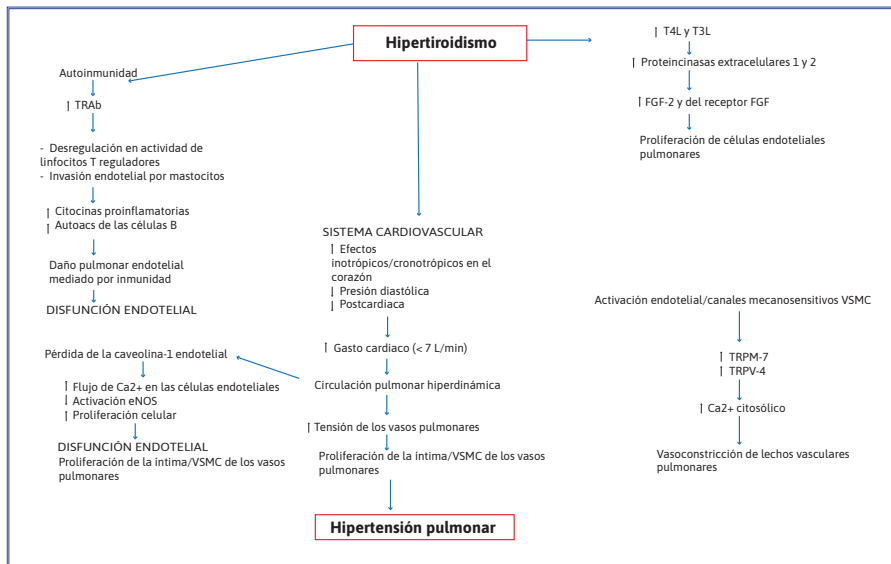


Figura 2. Hipertiroidismo y HAP¹⁰

Debido a que las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento de células endoteliales, se postula que también pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión pulmonar al promover la angioproliferación.^{1,6}

PREVALENCIA DE LA HAP EN PACIENTES CON ENFERMEDADES TIROIDEAS

La prevalencia de la HAP en pacientes con enfermedades tiroideas varía de acuerdo con el criterio utilizado para definir la enfermedad, y puede ir desde el 35% en el estudio de Marvisi y cols.,¹⁷⁻¹⁹ hasta el 65% en el estudio de Armigliato de 2006.²⁰ En las investigaciones existentes al respecto, se utilizaron distintos criterios para definir la HAP por ecocardiograma, utilizando en algunos un criterio de PSAP > 30 mmHg¹⁷⁻¹⁹ y en otros > 35 mmHg,²⁰ mientras que la asociación más frecuente fue con hipertiroidismo por enfermedad de Graves o bocio multinodular. No se encontraron estudios que evaluaran la prevalencia de HAP en pacientes con hipotiroidismo o fueron sólo reportes de casos.

De los pacientes con hipertiroidismo e hipertensión pulmonar, el 71% tiene hipertensión arterial pulmonar y el 29% hipertensión venosa pulmonar, siendo esta última más frecuente en personas de edad avanzada con bocio tóxico multinodular.²¹

En una investigación se evaluó el ecocardiograma de 75 pacientes consecutivos con hipertiroidismo, encontrando que la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar fue del 47%. Cuando se analizó la etiología del hipertiroidismo,²¹ se encontró HAP con mayor prevalencia en aquellos pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves vs. pacientes con otras causas de hipertiroidismo.

En estudios prospectivos, los investigadores han detectado una elevada prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con hipertiroidismo (40%), individuos con enfermedad tiroidea autoinmune (49%) y en aquellos con autoanticuerpos antitiroglobulina (30%).²²⁻²⁴

Se ha identificado una asociación entre mutaciones en el receptor de la proteína ósea morfogenética, las cuales también son anomalías genéticas predisponentes para la hipertensión arterial pulmonar y la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON HAP

En un estudio prospectivo, 63 pacientes consecutivos con HAP (PAPM > 25 mmHg en reposo) fueron evaluados para investigar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA): tiroiditis de Hashimoto; enfermedad de Graves y eutiroidismo en presencia de anticuerpos antitiroideos, encontrándose una prevalencia de ETA del 49% en pacientes con HAP.^{25,11}

En un estudio retrospectivo, la prevalencia de hipotiroidismo en 41 pacientes con HAP (PAPM > 25 mmHg) fue del 22.5%; en otro estudio controlado con 356 pacientes, 85 (24%) tuvieron enfermedad tiroidea vs. 15% del grupo testigo. La mayoría presentó enfermedad tiroidea leve, predominantemente hipotiroidismo.²⁶

En pacientes con HAP existe aumento en la liberación del vasoconstrictor tromboxano A2 y disminución en la liberación de prostaciclina. Se ha considerado la posibilidad de que el tratamiento con infusión de prostaciclina (epoprostenol) y análogos de prostaciclina inhalada usados en pacientes con HAP puedan alterar el perfil tiroideo.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LA HAP

Los síntomas de HAP mejoran después de restaurar la función tiroidea en pacientes con tirotoxicosis²¹ y pueden desaparecer por completo en aquellos con enfermedad de Graves tratada. La disminución de la presión arterial pulmonar puede ser una mediana de 65 mm Hg (rango 33 a 133) antes del tratamiento a una mediana de 32 mmHg (rango 21 a 50) seis meses después del tratamiento antitiroideo exitoso.

En un estudio se evaluó el papel que desempeña el metimazol en la regulación de la resistencia vascular pulmonar en 114 pacientes con hipertiroidismo e HAP. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno tratado con metimazol y otro sometido a tiroidectomía parcial y fueron vigilados durante 120 días. Después de dos semanas de tratamiento, la PSAP disminuyó de 34.3 mmHg +- 3.3 a 29.2 +- 3.3 mmHg en el grupo de metimazol comparado con una disminución de 34.3 +- 3.0 mmHg a 34.1 +- 2.9 mmHg en el grupo tratado con cirugía ($p < 0.001$).²¹ En estudios previos se demostró que el metimazol puede regular la producción de N (G)-nitro-L arginina metil ester (L-NAME), un análogo de arginina, que produce una inhibición aguda en la síntesis de ON y además tiene propiedades vasoactivas relacionadas con la vasculatura pulmonar y sistémica.²⁵

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DE LA HAP EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

En pacientes con HAP aumenta la liberación del vasoconstrictor tromboxano A2 y disminuye la liberación de prostaciclina (prostaglandina 12-PG12). En un estudio que involucró a 78 niños y 134 adultos con HAP, se encontró que 26 adultos padecían enfermedad tiroidea (hiper o hipotiroidismo), y de éstos, 20 estaban bajo tratamiento con PGI; de ellos, 11 desarrollaron disfunción tiroidea después de iniciar el tratamiento con PGI. El 36% presentó tirotoxicosis, lo que aumentó la posibilidad de que el tratamiento con PGI desencadene esta patología.²⁵

Existen otros estudios que han demostrado la importancia de PGI2 en la secreción de TSH (la estimula) y los niveles de 6-keto-PGF1, un metabolito de PGI2, están aumentados en pacientes con enfermedad de Graves y se correlacionan con los niveles de T3 y T4, disminuyendo después del tratamiento con medicamentos de acción antitiroidea.²⁷

FUENTES CONSULTADAS

1. Bogaard HJ, Husseini AA, Farkas L et al. Severe pulmonary hypertension: the role of metabolic and endocrine disorders. *Pulm Circ* 2012;2(2):148-154.
2. Lai YC, Potoka KC, Champion HC et al. Pulmonary arterial hypertension. The clinical syndrome. *Circ Res* 2014;115(1):115-130.
3. Lencu C, Alexescu T, Petrulea M, Lencu M. Respiratory manifestations in endocrine diseases. *Clujul Med* 2016; 89(4): 459-463.
4. Maquet E, Costagliola S, Parma J et al. Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de novo heterozygous mutation in the TITF-1/NKX2.1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):197-203.
5. Salerno T, Peca D, menchini L et al. Respiratory insufficiency in a newborn with congenital hypothyroidism due to a new mutation of TTF-1/NKX2.1 gene. *Pediatr Pulmonol* 2013;49(3): E42-E44.
6. Husseini AA, Bagnato GL, Farkas L et al. Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J* 2013;41(1):104-114.
7. Liu X, Zheng N, Shi YN, Yuan J, Li L. Thyroid hormone induced angiogenesis through the integrin $\alpha\beta 3$ /protein kinase D/ histone deacetylase 5 signaling pathway. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):245-254.
8. Cody V, Davis PJ, Davis FB. Molecular modeling of the thyroid hormone interactions with $\alpha\beta 3$ integrin. *Steroids* 2007;72(2):165-170.
9. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(1):23-28.
10. Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F et al. Pulmonary hypertension in thyroid diseases. *Endocrine* 2016;54(3):578-587.
11. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122(5):1668-1673.
12. Badesch DB, Wynne KM, Bonvallet S et al. Hypothyroidism and primary pulmonary hypertension: an autoimmune pathogenetic link? *Ann Intern Med* 1993;119(1):44-46.
13. Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayyan Y et al. Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology* 1995;63(2):71-75.
14. Nicolls MR, Voelkel NF. The roles of immunity in the prevention and evolution of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(10):1292-1299.
15. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Badesch DB, Voelkel NF. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005;26(6): 1110-1118.
16. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart Vessels* 2015;30(5):642-646.
17. Marvisi M, Brianti M, Marani G et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med* 2002;96(4):215-220.
18. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med* 2006;17(4):264-271.
19. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link? *Panminerva Med* 2013;55(1):93-97.
20. Armigliato M, Paolini R, Aggio S et al. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology* 2006;57(5):600-606.
21. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(8):431-443.
22. Zuhur SS, Baykiz D, Kara SP et al. Relationship between pulmonary hypertension and autoimmunity, thyroid hormones, and dyspnea in patients with hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2017;353(4):374-380.
23. Mercé J, Ferrás S, Oltra C et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005;118(2):126-131.
24. Li JH, Safford RE, Aduen JF et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007;132(3): 793-797.
25. Rossato Silva D, Basso Gazzana M, Beatriz John A et al. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol* 2009;35(2):179-185.
26. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1999;318(5):289-292.
27. Kazama YI, Kanemaru Y, Noguchi T, Onaya T. Circulating prostacyclin and thromboxane in patients with Graves' disease. *Prostaglandins Leukot Med* 1987;26(1):75-84.

CONSECUENCIAS RENALES DE LAS ENFERMEDADES CARDIOPULMONARES

Guillermo Cárdenas Membrila

*Agua que cae del cielo
Sobre las olas del mar
Yo te quiero beber dulce
Y tú te pones salá.
Julio Iglesias*

RESUMEN

En las enfermedades cardiopulmonares es frecuente observar distintas alteraciones electro-líticas y funcionales. Entre las primeras destacan la hiponatremia hipoosmolar hipovolémica, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), la hiponatremia con volumen extracelular aumentado (hipervolemia); entre las segundas se encuentran las alteraciones del metabolismo del potasio, conocidas como hipokalemia y las alteraciones del metabolismo del calcio, a la que se les llama hipercalcemia. Entre las alteraciones funcionales destacan el síndrome cardiorrenal y las enfermedades glomerulares.

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL SODIO

En la práctica clínica, una de las alteraciones más comunes de los líquidos corporales y del balance de electrólitos es la hiponatremia. Esta condición puede dar lugar a un amplio espectro de presentaciones, desde manifestaciones leves e inespecíficas hasta severas, las cuales llegan a poner en riesgo la vida. Además de que su manejo suele ser muy problemático, también se asocia con el aumento de la mortalidad y de días de estancia intrahospitalaria en pacientes que desarrollan esta alteración.¹⁻⁵

La hiponatremia es una alteración en el balance del agua, con exceso relativo de agua corporal comparado con el sodio corporal total y el contenido de potasio. Por lo regular se asocia a una alteración en el sistema hormonal que regula el balance de agua (vasopresina). Incluso en alteraciones relacionadas con pérdidas renales de sodio, la actividad de la vasopresina generalmente participa en el desarrollo de la hiponatremia.⁴⁻⁶

La incidencia de esta condición depende de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para definirla. Si se consideran concentraciones de sodio sérico menores a 135 mEq/L, la incidencia hospitalaria alcanza entre un 15 y un 22%; sin embargo, en la mayoría de los estudios, entre el 1 y el 4% de los pacientes tienen sodio sérico menor a 130 mEq/L, y menos del 1% sodio menor a 120 mEq/L.

Los pacientes mayores son un grupo particularmente susceptible a la hiponatremia, con incidencias reportadas hasta del 53% en instituciones geriátricas.^{1,2,6} Aunque en la mayoría de los casos es una alteración leve, puede convertirse en un trastorno importante por las causas que se enlistan a continuación, mientras que en el Cuadro 1 se exponen los síntomas de la hiponatremia según su severidad.

- 1) La hiponatremia aguda se asocia con el aumento de morbilidad y mortalidad.
- 2) La hiponatremia leve puede progresar a niveles más peligrosos durante el tratamiento de otras alteraciones.
- 3) La mortalidad general es mayor en pacientes con hiponatremia a través de un amplio rango de enfermedades subyacentes.
- 4) La rápida corrección de la hiponatremia clínica puede producir complicaciones neurológicas severas y muerte.⁶

Cuadro 1. Sintomatología de la hiponatremia según su severidad

Severidad	Síntomas
Moderada	Náuseas Confusión Cefalea
Severa	Vómito Distress cardiorrespiratorio Somnolencia Convulsiones Coma (escala de Glasgow ≤ 8)

La hiponatremia es clínicamente significativa sólo cuando se correlaciona con hipoosmolaridad plasmática. La osmolaridad puede medirse directamente mediante un osmómetro y se expresa como miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg H₂O). También puede calcularse a partir del sodio sérico medido en miliequivalentes por litro (mEq/L), la glucosa y nitrógeno uréico (BUN) plasmáticos, ambos expresados en miligramos por decilitro (mg/dl) con la siguiente fórmula:

$$\text{Posm} = (2 \times \text{sodio sérico}) + \text{glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$$

Sin embargo, la osmolaridad total no siempre equivale a la osmolaridad efectiva, la cual es referida en ocasiones como tonicidad plasmática. Los solutos que se encuentran predominantemente en el espacio extracelular (LEC) son solutos efectivos debido a que crean gradientes osmóticos a través de las membranas celulares y originan el movimiento osmótico de agua desde el líquido intracelular (LIC) al compartimiento extracelular.

En contraste, los solutos que permean libremente las membranas celulares (por ejemplo, urea, etanol, metanol) no son solutos efectivos, debido a que no crean un gradiente osmótico a través de las membranas celulares, por eso no se asocian con movimientos secundarios de agua. Por estas razones debe utilizarse sólo la concentración de solutos efectivos en el plasma para determinar si existe hipoosmolaridad clínicamente significativa.^{1,7}

PATOGÉNESIS

La presencia de hipoosmolaridad significativa indica exceso de agua en relación con los solutos en el LEC. Debido a que el agua se mueve libremente entre el LIC y el LEC, también indica un exceso de agua corporal total en relación con los solutos corporales^{1,5,6} (Tabla 1).

HIPONATREMIA HIPOOSMOLAR HIPOVOLÉMICA

Sin duda, puede ocurrir hiponatremia hipoosmolar hipovolémica como consecuencia del tratamiento con diuréticos en insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La causa se asocia, evidentemente, al incremento de las pérdidas renales de sodio. En un estudio realizado por Yamazoe y cols.⁴ fueron analizados 1,163 pacientes hospitalizados con diagnóstico de ICC tratados con diuréticos, encontrándose una incidencia de hiponatremia del 7.9% secundaria al uso de, sobre todo, diuréticos tiazídicos, en especial combinados con dosis altas de diuréticos de asa. De igual forma, dichos pacientes presentaron mayor mortalidad.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SSIHAD)

Cabe destacar que algunas afecciones pulmonares pueden ser causa de una excreción anómala de hormona antidiurética en el sistema nervioso central, entre las que destacan el carcinoma pulmonar de células pequeñas, mesotelioma y timomas, así como otras afeccio-

Tabla 1. Patogénesis de causas de hiponatremia asociadas a hipoosmolaridad sérica

Depleción (disminución primaria en solutos corporales secundario a retención de agua)
Pérdida renal de solutos
<p>Diuréticos</p> <p>Diuresis osmótica (glucosa, manitol)</p> <p>Nefropatía perdedora de sal</p> <p>Deficiencia de mineralocorticoides</p>
Pérdida extrarrenal de solutos
<p>Gastrointestinal (diarrea, vómitos, pancreatitis, oclusión intestinal)</p> <p>Cutánea (sudoración excesiva, quemaduras)</p> <p>Pérdida sanguínea</p>
Dilución (aumento primario de agua corporal total secundario a depleción de solutos)
<p>Alteración de la excreción renal de agua libre</p> <p>Aumento de reabsorción proximal</p> <p> Hipotiroidismo</p> <p>Dilución distal alterada</p> <p> Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD)</p> <p> Deficiencia de glucocorticoides</p> <p>Reabsorción proximal incrementada combinada con alteración de la dilución distal</p> <p> Insuficiencia cardíaca congestiva</p> <p> Cirrosis hepática</p> <p> Síndrome nefrótico</p> <p>Disminución de la excreción urinaria de solutos</p> <p> Potomanía</p>
Ingesta excesiva de agua
<p>Polidipsia primaria</p>

nes pulmonares (como tuberculosis, neumonía y EPOC). Virtualmente, cualquier alteración asociada a hipoosmolaridad puede manifestarse con un volumen del LEC que parece normal en métodos de evaluación clínica convencionales.

Debido a que la estimación clínica del volumen del LEC no es muy sensible, verificar los niveles normales o bajos de BUN y ácido úrico en sangre ayuda a correlacionar el volumen del LEC relativamente normal. A la inversa, un nivel bajo de sodio urinario (NaU) sugiere hipoosmolaridad deplecional asociado a pérdidas del LEC con reposición subsecuente por agua u otro fluido hipotónico. Como se mencionó antes, tales pacientes pueden parecer euvolémicos según los parámetros clínicos utilizados para valorar el estatus del LEC. Las alteraciones dilucionales primarias son menos probables en presencia de NaU bajo (menos de 30 mEq/L), no obstante, este patrón puede ocurrir en el hipotiroidismo.

Un sodio urinario elevado (> 30 mEq/L) indica por lo general hipoosmolaridad dilucional, tal como en el SSIHAD, siendo éste la causa más frecuente de hipoosmolaridad euvolémica en medicina clínica. Los criterios necesarios para su diagnóstico siguen siendo esencialmente los mismos desde que fueron definidos por Bartter y Schwartz en 1967, pero vale la pena enfatizar algunos aspectos. Primero, que la hipoosmolaridad sea real, excluyendo hiponatremia secundaria a pseudohiponatremia o hiperglucemia. Segundo, que la osmolaridad urinaria (OsmU) debe ser inapropiada para la hipoosmolaridad sérica; esto no requiere que la OsmU sea mayor que la OsmP, pero al menos que la orina no sea diluida al máximo (por ejemplo, OsmU mayor a 100 mOsm/kg H₂O en adultos) y la osmolaridad urinaria tiene que ser inapropiadamente elevada en todos los niveles de osmolaridad sérica.

En tercer lugar, que debe existir euvolemia clínica para diagnosticar SSIHAD, ya que el diagnóstico no puede realizarse en presencia de hipovolemia o edema significativo; es importante mencionar que esto no significa que un paciente con SSIHAD no pueda deshidratarse por otras causas, pero en esas condiciones es imposible diagnosticar el SSIHAD subyacente hasta que el paciente recupere el estado de euvolemia.

Cuarto, que la pérdida renal de sal puede ocasionar la confusión más común en este síndrome, la importancia de este criterio recae en la capacidad para diferenciar la hipoosmolaridad originada por volumen intravascular depletado (en la que hay retención renal de sodio) de las alteraciones dilucionales en las cuales la excreción urinaria de sodio es normal o aumentada debido a la expansión del LEC.

Sin embargo, el NaU puede encontrarse también elevado en causas renales de depleción de solutos, como en el uso de diuréticos o en la enfermedad de Addison y, al contrario, los pacientes con SSIHAD pueden tener baja la excreción urinaria de sodio y de forma subsecuente desarrollar hipovolemia o depleción de solutos, condiciones ocasionadas por restricción hídrica o reposición de sal.

De forma consecuente, a pesar de que la excreción renal de sodio elevada es por lo general la regla en los pacientes con SSIHAD, su presencia no necesariamente confirma el diagnós-

tico, ni su ausencia la excluye. El criterio final enfatiza que el SSIHAD es un diagnóstico de exclusión.^{5,6} En la **Tabla 2** se exponen los criterios diagnósticos del SSIHAD.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del SSIHAD

Criterios esenciales	Osmolaridad sérica efectiva < 275 mOSM/kg Osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg a cualquier nivel de disminución de osmolaridad efectiva Euvolemia clínica Concentraciones de sodio urinario > 30 mmol/L con dieta normal en sal e ingesta de agua Ausencia de insuficiencia adrenal, tiroidea, pituitaria o renal Sin uso reciente de diuréticos
Criterios suplementarios	Ácido úrico < 4 mg/dl Urea sérica < 21.6 mg/dl Falla para corregir hiponatremia posterior a infusión de solución salina al 0.9% Fracción excretada de sodio > 0.5% Fracción excretada de urea > 55% Corrección de hiponatremia con restricción hídrica

HIPONATREMIA CON VOLUMEN EXTRACELULAR AUMENTADO (HIPERVOLEMIA)

La hipervolemia se detecta clínicamente por la presencia de edema, ascitis o ambos, e indica un exceso de sodio corporal total. En estos pacientes, la hipoosmolaridad sugiere depleción del volumen circulante intravascular que da lugar a retención de agua como resultado de la activación de los niveles de la hormona antidiurética (HAD).

Estos pacientes cursan con sodio urinario bajo debido al hiperaldosteronismo secundario, pero en ciertas condiciones el NaU puede elevarse (como glucosuria o diuréticos). La hiponatremia ocurre por lo general hasta etapas avanzadas de enfermedades como insuficiencia cardíaca, cirrosis y síndrome nefrótico.

En presencia de lesión renal aguda puede haber retención urinaria de sodio y agua, pero en este caso, el factor limitante de la excreción del exceso de agua corporal es la disminución del filtrado glomerular. Debe recordarse que, a pesar del estado edematoso, existe un incremento de los niveles séricos de vasopresina como resultado de la disminución del volumen circulante efectivo.^{5,6}

TRATAMIENTOS

El manejo de la hipoosmolaridad euvolémica depende de la presentación. Si se cumplen todos los criterios para el SSIHAD, pero la osmolaridad urinaria está baja, el paciente sólo debe ser vigilado, pues el síndrome puede ser un trastorno transitorio que se resuelva de manera espontánea. En cambio, si se sospecha de una insuficiencia adrenal primaria o secundaria, debe iniciarse tratamiento con glucocorticoides de forma inmediata.

Por lo general, la hipervolemia hipoosmolar es tratada de forma inicial con diuréticos y otras medidas dirigidas a corregir la causa. Sin embargo, la hiponatremia puede empeorar como resultado de una terapia agresiva con diuréticos en combinación con el aumento del aporte hídrico o la incapacidad para restringir líquidos, ocasionalmente llega a requerirse un tratamiento adicional para el manejo de la hiponatremia, sobre todo si se utilizan antagonistas del receptor de vasopresina (vaptanes).

Puede utilizarse furosemida (20 a 40 mg IV) para tratar la sobrecarga hídrica resultante de la reposición de NaCl al 3%, en algunos casos de forma anticipada en pacientes con riesgo de sobrecarga hídrica. De manera alternativa, pueden usarse vaptanes para incrementar el sodio sérico mediante la estimulación de la excreción renal de agua libre (acuaresis) en la mayoría de los pacientes con SSIHAD, insuficiencia cardíaca y cirrosis.^{3,5,7-9}

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL POTASIO

HIPOKALEMIA

Esta alteración se asocia predominantemente con el uso de fármacos, ya sea mediante la excreción renal de potasio o bloqueando su disponibilidad extrarrenal. La mayoría de los diuréticos, incluyendo los de asa, tiazídicos y acetazolamida, aumentan la excreción renal de potasio, los cuales son ampliamente utilizados en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cardiopulmonares. Por otra parte, la hipokalemia severa interfiere con los mecanismos de concentración urinaria en la nefrona distal, lo cual resulta en diabetes insípida nefrogénica. Dichos pacientes tienen una osmolaridad urinaria baja con osmolaridad sérica elevada, siendo refractarios a la vasopresina.¹⁰

HIPERKALEMIA

La hiperkalemia verdadera es ocasionada por el balance positivo de potasio (incremento de la ingesta o disminución de su excreción) o por el aumento del movimiento transcelular de potasio del compartimiento intracelular al extracelular.¹¹

Aunque la mayoría de los pacientes no desarrollarán esta condición, aquellos con enfermedad renal crónica, en especial quienes toman ciertos fármacos o consumen dietas altas en potasio, presentan mayor riesgo.

Como ya se dijo, la mayoría de los diuréticos aumentan la excreción urinaria de este electrolito, pero los ahorradores de potasio inhiben su excreción urinaria y predisponen al desarrollo de hiperkalemia por dos mecanismos: la espironolactona y la eplerenona son inhibidores competitivos de la aldosterona que se une a los receptores de aldosterona en el túbulo colector, inhibiendo la actividad de la Na/K-ATPasa y limitando indirectamente la secreción de potasio. Los fármacos inmunosupresores como la ciclosporina también bloquean la Na/K-ATPasa en la nefrona distal.

Otros dos diuréticos ahorradores de potasio, la amilorida y el triamtereno, se unen a los canales de sodio en el túbulo colector, inhibiendo la reabsorción de sodio en la nefrona distal y limitando el gradiente electroquímico requerido para la secreción de potasio. El trimetoprim y la pentamidina también bloquean los canales de sodio en el túbulo colector y, de forma adicional, el trimetoprim inhibe la H/K-ATPasa en el túbulo colector.

Debido a que la aldosterona desempeña un papel importante en la excreción renal de potasio en pacientes con falla renal, los fármacos que inhiben la producción directa o indirecta de aldosterona predisponen a la hiperkalemia. La angiotensina II es un estimulador potente de la producción de aldosterona en la corteza adrenal. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) inhiben la producción de angiotensina II, y de manera similar, los bloqueadores del receptor de la angiotensina II disminuyen la actividad de la aldosterona.

Las prostaglandinas estimulan de forma directa la producción de renina, de tal manera que los inhibidores de prostaglandinas (antiinflamatorios no esteroideos) inhiben esta producción, disminuyendo indirectamente la de aldosterona, al igual que los inhibidores selectivos de la COX-2.

La heparina ha sido asociada con la inhibición directa de la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, sobre todo al disminuir el número y la afinidad de los receptores de angiotensina II en la zona glomerulosa. Este efecto ocurre incluso con bajas dosis de heparina por vía subcutánea utilizada como profilaxis de trombosis venosa en pacientes hospitalizados (por ejemplo, cinco mil unidades cada 12 horas).

El tacrolimus es otro inhibidor de calcineurina que ocasiona hiperkalemia al inhibir la síntesis de aldosterona. Los anticonceptivos orales que contienen drospirenona inhiben la excreción renal de potasio, provocando de forma potencial hiperkalemia en mujeres con alteración de la función renal (ERC).

Dado que los agonistas β -adrenérgicos favorecen la disponibilidad extra renal de potasio, no es sorpresa que los β 2-antagonistas puedan predisponer a la hiperkalemia. Este efecto se observa más con β -bloqueadores no selectivos, como el propranolol y el nadolol) que con β -bloqueadores selectivos, como el atenolol y el metoprolol).

La sobredosis de digoxina ocasiona inhibición de la actividad de la Na/K-ATPasa en las células del músculo esquelético, pudiendo desarrollar hiperkalemia. Dicho efecto es raramente

observado cuando se emplean dosis terapéuticas de digitálicos. Un dilema clínico común se presenta cuando pacientes con ERC desarrollan hiperkalemia posterior al inicio de tratamientos con inhibidores de la ECA o bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA).

Aunque por el beneficio nefroprotector sería deseable continuar con estos fármacos, las opciones terapéuticas en este escenario son reducir las dosis de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o de los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), iniciar tratamiento con diuréticos de asa o tiazidas, discontinuar otros fármacos que producen hiperkalemia y reforzar la restricción dietética de potasio.

En la práctica, la mayoría de los pacientes que desarrollan hiperkalemia severa presentan una etiología multifactorial (**Tabla 3**). Por ejemplo, a un paciente con nefropatía diabética moderada se le agrega un IECA, pero que además tomaba indometacina por artritis gotosa.^{11,12}

Tabla 3. Mecanismos de hiperkalemia inducida por fármacos

Disminución de la excreción renal de potasio
Bloqueo de los canales de sodio en la nefrona distal Diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno
Bloqueo de la producción de aldosterona Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Bloqueadores del receptor de angiotensina Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la COX-2 Heparina
Bloqueo del receptor de aldosterona Espironolactona Epleronona
Inhibición de la disponibilidad extrarrenal de potasio Bloqueadores β -2 adrenérgicos (no selectivos) Bloqueo de la actividad de la Na/K-ATPasa en músculo esquelético: sobredosis de digoxina

ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL CALCIO

HIPERCALCEMIA

El uso de diuréticos tiazídicos, los cuales bloquean la reabsorción distal de sodio a nivel del túbulo distal, resultan en una reducción de la excreción urinaria de calcio y producen hipercalcemia que, por lo regular, no es severa.¹³

Linfomas y enfermedades granulomatosas como sarcoidosis, tuberculosis y lepra pueden ocasionar hipercalcemia al incrementar la producción de calcitriol por los monocitos y macrófagos que activan al 1α -hidroxilasa.¹³⁻¹⁵

ALTERACIONES FUNCIONALES

SÍNDROME CARDIORRENAL

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es la única enfermedad cardiovascular mayor con una incidencia y prevalencia en aumento en países industrializados. A pesar de los importantes avances en el manejo clínico, su pronóstico continúa siendo tan pobre como en muchos carcinomas. El riñón es el principal órgano afectado por la disminución de la función cardiaca y, al mismo tiempo, contribuye al desarrollo del síndrome clínico de la falla cardiaca. Sus características hemodinámicas y neuroendócrinas determinan la fisiopatología, presentación clínica y pronóstico de estos desórdenes.¹⁶⁻¹⁸

El síndrome cardiorrenal se define como la disfunción simultánea del corazón y los riñones, con independencia de cuál de estos dos órganos haya sufrido la lesión inicial y su estado funcional previo. Este síndrome ha sido clasificado desde un punto de vista académico por el grupo de trabajo *Acute Dialysis Quality Initiative*, que propone un esquema de clasificación de cinco subtipos: si el órgano que presenta la disfunción inicial es el corazón, el riñón o un tercer proceso independiente que afecta a ambos órganos y el carácter agudo o crónico de la enfermedad.¹⁷

Tradicionalmente, a la lesión renal aguda (LRA) en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) se le considera un empeoramiento de la función renal durante la hospitalización, lo cual se ha definido en términos generales como una alteración de la creatinina sérica que va de > 0.3 a 0.5 mg/dl. No obstante, esta definición no alcanza un consenso universal; de hecho, parece haber un notable desacuerdo entre las directrices para la IC y la de nefrología respecto a cuáles son los mejores criterios para definir la LRA. Además, los conceptos actuales de la LRA se han validado, sobre todo, en escenarios donde no había insuficiencia cardiaca.¹⁶⁻¹⁸

EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardiaca (IC) es la primera causa de hospitalización en el grupo etario de 65 años o más, y es la causa de un alto porcentaje del total de ingresos hospitalarios y de los costos de la asistencia sanitaria.¹⁹ La IC es un síndrome complejo que afecta a casi todos

los órganos y sistemas del organismo, mientras que la disfunción renal es una de las comorbilidades más importantes en los pacientes con IC crónica (ICC) que se acentúa o se hace más evidente durante los episodios de ICA.

La asociación entre el corazón y el riñón en los pacientes con ICA es compleja y no se ha esclarecido por completo esta interacción bidireccional. La insuficiencia renal crónica es extraordinariamente frecuente en los pacientes con IC, y su prevalencia oscila entre el 20 y el 57% en los pacientes con IC crónica estable y entre el 30 y el 67% en los registros amplios de pacientes con ICA.

En los pacientes ingresados por ICA, la frecuencia de LRA se sitúa entre el 10 y el 40%. Como ya se ha mencionado, esta amplia variabilidad puede atribuirse, al menos en parte, a las diferencias tanto en los valores de corte utilizados para definir la LRA, como en el periodo en riesgo, las distintas características de la población en estudio y los diversos grados de exactitud diagnóstica que tienen los métodos disponibles.

En el contexto de la ICA, el empeoramiento de la función renal es un trastorno prevalente que se da en el 10 al 40% de los pacientes. A pesar de su alta prevalencia, el empeoramiento de la función renal continúa conformando un verdadero reto para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento¹⁶⁻¹⁹ (**Cuadro 2**).

Cuadro 2. Clasificación del síndrome cardiorrenal

Clasificación	Síntomas y signos	Diagnóstico
Tipo 1 (SCR agudo)	Empeoramiento de la función cardíaca que condiciona LRA	Choque cardiogénico
Tipo 2 (SCR crónico)	Insuficiencia cardíaca crónica que ocasiona ERC	Hipoperfusión crónica. Activación SRAA, SNS
Tipo 3 (síndrome renocardíaco agudo)	Empeoramiento agudo de la función renal que conduce a disfunción cardíaca aguda	Uremia, alteración, contractilidad, sobrecarga hídrica
Tipo 4 (síndrome renocardíaco crónico)	ERC primaria que contribuye a producir reducción de la función cardíaca (riesgos cardiovasculares)	ERC que condiciona HVI, enfermedad coronaria
Tipo 5 (SCR secundario)	Presencia simultánea de disfunción cardíaca y renal por trastornos sistémicos	DM, sepsis

Existen diversos factores de riesgo asociados con el empeoramiento de la función renal, como son la edad, género masculino, enfermedad renal preexistente, diabetes mellitus, antecedentes previos de IC, antecedentes de LRA, presión arterial sistólica alta o baja, disminución significativa de la presión arterial sistólica, fibrilación auricular, hiponatremia, disfunción diastólica, edema pulmonar, dosis altas de diuréticos y la combinación de más de una clase de diuréticos. Debe destacarse que la fracción de expulsión ventricular izquierda no constituye un factor de riesgo bien establecido para la aparición de falla renal.¹⁶⁻¹⁹

Las alteraciones de la función cardíaca son un determinante importante de mortalidad en ICC. También incrementa el porcentaje de efectos adversos a fármacos que comúnmente se utilizan en dichos pacientes (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina o digitálicos). Sorprendentemente, no existe mucha información publicada sobre la frecuencia de falla renal en pacientes cardiopatas. En pacientes con ICC moderada (estudio SOLVD), un tercio presentó filtración glomerular (TFG) estimada menor a 60 ml/min/1.73m², y en pacientes con ICC más severa (estudios PRIME) la mitad de la población estudiada tuvo la misma TFG.²² En múltiples publicaciones se ha documentado que la TFG es un predictor potente de eventos cardiovasculares y mortalidad. Una creatinina sérica elevada también es un predictor significativo de reingreso hospitalario.^{16-20,22}

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del síndrome cardiorenal tipo 1 son complejos, multifactoriales y no del todo conocidos. Se ha propuesto la existencia de un desajuste entre una activación neurohormonal hemodinámica anormal, respuestas inflamatorias, un daño tubular intrínseco y una respuesta heterogénea a las intervenciones terapéuticas.¹⁷

Existen diversos datos experimentales y clínicos que indican que la hemodinámica desempeña un papel importante, quizá el más importante, en la fisiopatología del SCR tipo 1. En la LRA, el empeoramiento de la función renal se ha atribuido tradicionalmente a la hipoperfusión del riñón a causa del bajo gasto cardíaco. La reducción del gasto cardíaco y la redistribución central de los líquidos son el preludio de una disminución de la perfusión renal.

Como mecanismos de compensación, la estimulación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la secreción de vasopresina conducen a una intensificación de la reabsorción de sodio y agua, en un intento de preservar la perfusión renal y el filtrado glomerular (FG); sin embargo, en el largo plazo, este tipo de respuesta induce efectos nocivos en el corazón y el riñón al fomentar la fibrosis, la apoptosis y el remodelado ventricular. Además, la hipoperfusión persistente puede conducir a isquemia del parénquima cortical, que de por sí puede comprometer en mayor medida la función renal.¹⁶⁻¹⁸

Los riñones censan disfunción cardíaca y responden con alteraciones funcionales que incluyen retención de sal y volumen. Estos cambios, inicialmente adaptativos, progresan y crean una alteración de la homeostasis que ocasiona compromiso cardíaco mediante au-

mento de la postcarga a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementando el volumen y el tono vascular. La lesión primaria es una disminución de la función cardiaca de bomba, la cual reduce el llenado de la vasculatura arterial y tiende a disminuir la presión arterial en la aorta; en respuesta, el sistema nervioso simpático se activa y las resistencias periféricas se incrementan para mantener las cifras de tensión arterial.¹⁶⁻¹⁸

La falla cardiaca como bomba se percibe como una disminución del volumen arterial efectivo independiente del estado de volumen sanguíneo, el cual puede ser normal, pero que en la ICC está a menudo aumentado. Las respuestas contrarreguladoras incluyen el aumento de la precarga a través de la retención renal de sodio y agua, así como de un incremento de la postcarga, mediada por el aumento de las resistencias periféricas.

A pesar de que el flujo plasmático renal se encuentra disminuido, la caída de la TFG de forma inicial no es tan marcado y la fracción de filtración aumenta. De hecho, muchos de los signos y síntomas clínicos, así como los indicadores pronósticos de la ICC no se relacionan directamente a la falla cardiaca por sí misma sino a los mecanismos renales contrarreguladores, por eso la corrección de tales respuestas del riñón son piedra angular del tratamiento.¹⁶⁻¹⁸

El infrallenado arterial debido a la falla de bomba es detectado por los barorreceptores arteriales de los grandes vasos, su activación resulta en un incremento del tono simpático, lo cual aumenta el gasto cardiaco estimulando la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica vía los receptores beta adrenérgicos. La activación simpática ocasiona vasoconstricción arterial que resulta en aumento de las resistencias vasculares periféricas (postcarga), una acción mediada por los receptores α adrenérgicos. Por otra parte, la venoconstricción simpática puede aumentar el llenado cardiaco (precarga).

No obstante que estos efectos son útiles para mantener la presión sanguínea y el llenado arterial en equilibrio, son contraproducentes en la falla cardiaca, pues incrementan el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno, contribuyendo quizá a un remodelado cardiaco y a una estabilidad eléctrica desfavorables.¹⁶⁻¹⁸

Los vasos renales también tienen receptores para dopamina; sin embargo, la contribución de la dopamina endógena en la regulación fisiológica del flujo sanguíneo renal y su función no queda clara. La infusión de dopamina exógena en dosis bajas induce vasodilatación renal y natriuresis, mientras que en dosis altas ocasiona vasoconstricción arterial renal.¹⁶⁻¹⁸

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La activación del sistema simpático cambia la hemodinamia intrarrenal y estimula la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular del riñón, generándose como consecuencia angiotensina II. Esta hormona induce vasoconstricción de la circulación sistémica en un intento por mantener la presión arterial, al mismo tiempo se activan los sistemas renina-angiotensina.

De manera local, la angiotensina II tiene dos efectos: 1) estimula directamente la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y 2) ocasiona vasoconstricción de la arteriola eferente

sin ocasionar casi afección de la arteriola aferente. Esto ocasiona un incremento de la presión capilar intraglomerular y la fracción de filtración, manteniendo la TFG a pesar de la disminución del flujo sanguíneo renal.¹⁶⁻¹⁸

RESPUESTA INFLAMATORIA

Hay varios estudios que han respaldado el concepto de que la IC es un escenario de alteración de la regulación inmunitaria. Se han documentado elevaciones de las citocinas y de otros marcadores de inflamación en pacientes con ICA. Se ha propuesto que las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α , desempeñan un papel en la retención de sodio, la disfunción miocárdica, la LRA, la disfunción vascular y la sobrecarga de líquidos extravascular. Además, la inflamación parece asociarse en gran medida con presiones de perfusión renal insuficientes, edema peritubular, reducción patológica del FG y lesión tubular (añadida al efecto de la isquemia).¹⁶⁻¹⁸

LESIÓN TUBULAR INTRÍNSECA

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la generación de daño tubular intrínseco en la ICA. Probablemente, los más importantes son la disminución de la perfusión local y las presiones venosas elevadas, que dan lugar a isquemia y presiones intersticiales intrarrenales elevadas.

En los últimos años se han explorado nuevos marcadores del daño tubular sensibles y específicos, como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en la IC, y se ha observado que este marcador de la lesión tubular aparece en la orina y en el plasma mucho antes de que aumente la creatinina sérica.

La presencia de los marcadores de la lesión tubular en el contexto crónico podría reflejar hipoxia renal crónica y aumento de la vulnerabilidad a los cambios hemodinámicos y las respuestas neurohormonales que aparecen en las descompensaciones de la IC. Todavía no se conoce bien de qué modo estos episodios de LRA pueden causar daño en las unidades de nefronas y conducir, por tanto, a resultados adversos, entre ellos una futura disfunción renal.¹⁶⁻¹⁸

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Los diuréticos de asa se utilizan de manera casi universal para el alivio de la congestión y para mejorar los síntomas en la IC, y continúan siendo la piedra angular del tratamiento durante las descompensaciones de la IC. Sin embargo, existe cierta preocupación respecto a su perfil de seguridad, debido a su asociación con una activación neurohormonal nociva, disfunción renal e incluso mala evolución clínica.

En la ICA, la respuesta clínica individual a los diuréticos y su efecto sobre la función renal son muy heterogéneos. El empeoramiento de la función renal inducido por un tratamiento diurético intensivo puede ser consecuencia de varias situaciones fisiopatológicas y clínicas.

De hecho, se ha sugerido que esta arma de doble filo sobre la función renal está determinada, en gran parte, por un delicado equilibrio entre la perfusión renal y la congestión venosa. Por lo que respecta a los efectos nocivos, éstos pueden dar lugar a depleción del volumen intravascular, disminución de la perfusión renal y deterioro de la función renal. En el aspecto benéfico, los diuréticos de asa pueden reducir la congestión venosa y, por consiguiente, mejorar el FG.^{17,20}

Algunos estudios recientes han sugerido que, al menos en algunos pacientes, el empeoramiento de la función renal podría ser un indicador indirecto de la hemoconcentración aparecida después de una descongestión enérgica y podría asociarse, aunque sea de manera transitoria, con un mejor resultado clínico. En el ensayo DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) se asoció el deterioro de la función renal transitorio con el empleo de diuréticos a dosis altas y se observó una mejoría clínica temprana, sin representar peor pronóstico a 60 días.^{17,19,20}

Estos datos sugieren que los diuréticos a dosis altas tienen efectos benéficos en una situación de sobrecarga de volumen, pero pueden ser peligrosos en los pacientes con una sobrecarga leve o una redistribución de líquidos.

En resumen, este efecto bimodal de los diuréticos sobre la función renal destaca tanto la heterogeneidad de los síndromes de ICA como la importancia de una determinación exacta de la sobrecarga de líquidos para ajustar de manera individualizada la dosis de diuréticos.^{17,19,20}

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME CARDIORRENAL

DIAGNÓSTICO

Los marcadores tradicionales de la función renal, como la creatinina sérica o el nitrógeno ureico en sangre, han sido utilizados de forma clásica como indicadores indirectos de la función renal, pero se han planteado varios motivos de preocupación respecto a su utilidad, sobre todo en las descompensaciones de la IC.

La creatinina sérica es empleada de manera casi universal, pero se ve influida por factores extrarrenales importantes como la masa muscular, el género, la edad y la raza. La creatinina sérica infravalora la función renal en las personas de mayor edad y en las mujeres, así como en los individuos con peso bajo, lo cual corresponde a un perfil que ocurre con frecuencia en los pacientes con ICA.

Por otra parte, los cambios de la creatinina sobrevaloran la lesión renal cuando ya existe una disfunción renal. Se sabe que la creatinina es un marcador que se eleva tardíamente

tras la LRA (está aumentada hasta 24 horas después de la lesión renal) y ello constituye otra limitación importante. Como se ha mencionado antes, un aumento de la creatinina puede producirse como consecuencia de la hemoconcentración, incluso en ausencia de todo daño renal, como suele ocurrir a menudo en pacientes con ICA a los que se administra un tratamiento diurético excesivo.¹⁶⁻²⁰

De igual modo, los valores de urea también se ven influidos de manera sustancial por la activación neurohormonal, el consumo de proteínas y los procesos catabólicos. La activación del SRAA eleva la reabsorción de la urea en el túbulo proximal, proceso ligado a la reabsorción de sodio y agua, mientras que los valores de vasopresina potencian la captación en el túbulo colector a través de la activación de transportadores de urea.

En consecuencia, los valores de urea reflejan una activación persistente e inapropiada del SRAA y la vasopresina en la IC, y no necesariamente están relacionados con una disminución del FG. Estos inconvenientes en la utilidad de los marcadores clásicos de la función renal han estimulado la búsqueda de otros indicadores de la función renal más específicos y exactos, como la cistatina C, y de nuevas fórmulas para el cálculo de la tasa de filtración glomerular, como la del estudio MDRD o la CKD-EPI, que parece proporcionar una evaluación más exacta de la función renal en la IC.^{16-18,20}

Cuadro 3. Clasificación por estadios de la LRA de Akin¹⁷

Categoría	Creatinina sérica	Diuresis
1	Aumentada ≥ 0.3 mg/dl o aumento \geq a 150-200% (1.5-2 veces) de la basal	< 0.5 ml/kg/h por 6 h
2	Aumento \geq a 200-300% (2-3 veces) de la basal	< 0.5 ml/kg/h por 12 h
3	Aumento $>$ a 300% (3 veces) de la basal o con valor neto ≥ 4.0 mg/dl con un incremento agudo de al menos 0.5 mg/dl	< 0.3 ml/kg/h por 24 h o anuria por 12 h

Cuadro 4. Clasificación por estadios de la LRA de Rifle¹⁷

	Criterio de tasa de filtración glomerular	Criterio de gasto urinario
Riesgo	Incremento en creatinina sérica 1.5 veces de la basal o disminución de la tasa de filtración glomerular > 25%	Gasto urinario menor a 0.5 ml/kg/h por 6 h
Lesión	Incremento en creatinina sérica 2 veces de la basal o disminución de la tasa de filtración glomerular > 50%	Gasto urinario menor a 0.5 ml/kg/h por 12 h
Falla	Incremento en creatinina sérica 3 veces de la basal o disminución de la tasa de filtración glomerular > 75%, o creatinina sérica mayor o igual a 4 mg/dl o incremento agudo en la creatinina sérica mayor o igual a 0.5 mg/dl.	Gasto urinario menor a 0.3 ml/kg/h por más de 24 h o anuria por 12 h
Pérdida	Pérdida completa de la función renal por más de 4 semanas	
Enfermedad renal en estado avanzado	Enfermedad renal en estadio avanzado por más de 3 meses	

NUEVOS BIOMARCADORES

DAÑO GLOMERULAR

La cistatina C, que ha surgido como nuevo marcador del daño molecular, es una proteína de 122 aminoácidos y de 13 kDa, forma parte de la familia de los inhibidores de la cisteína proteinasa y es producida por todas las células nucleadas a un ritmo constante. Su superioridad respecto a los demás marcadores de la función renal radica en el hecho de que es filtrada libremente por el glomérulo y no se secreta, aun cuando sí presenta una ligera reabsorción por parte de las células tubulares, en las que se cataboliza.

A diferencia de la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre, la cistatina C es independiente de la masa muscular, el consumo de proteínas o el catabolismo, y éste es el motivo por el que se ha propuesto su empleo como marcador más específico y exacto de FG. En la ICA se ha demostrado que sus valores al ingreso muestran una asociación independiente con la mortalidad y con los reingresos hospitalarios.^{16,17}

MARCADORES DEL DAÑO TUBULAR

La necesidad clínica de un diagnóstico temprano y más exacto de la LRA ha impulsado la investigación para explorar el uso de nuevos biomarcadores relacionados con la lesión tubulointersticial, como la NGAL, la molécula de lesión tubular renal 1 y la N-acetil- β -D-glucosaminidasa, que pueden aportar un diagnóstico temprano del daño tubular en diferentes escenarios clínicos.

La NGAL es una proteína de 178 aminoácidos que forma parte de la familia proteica de la lipocalina. En circunstancias normales puede identificarse una cantidad pequeña de NGAL en el plasma y la orina. Sin embargo, en respuesta a una LRA, la NGAL es liberada con gran rapidez (en un plazo de dos horas), con lo que sus concentraciones aumentan de forma drástica. Se ha demostrado que la NGAL es un marcador más sensible y específico que la creatinina para el diagnóstico de la LRA en diferentes escenarios, incluida la ICA. Además, la NGAL correlaciona con mortalidad y con el riesgo de reingreso.¹⁶⁻¹⁸

Por otra parte, la molécula de lesión tubular renal 1 (KIM-1) se trata de un nuevo marcador del daño renal proximal, es una glucoproteína transmembranaria de tipo 1 que interviene en la conversión de las células en fagocitos y desempeña un papel en la respuesta inmunitaria a la lesión, se determina en la orina y solamente está presente en situaciones patológicas.¹⁶⁻¹⁸

La N-acetil- β -D-glucosaminidasa es una enzima del borde en cepillo lisosómico liberada por las células del túbulo proximal renal a la orina cuando se ha producido una lesión tubular. Junto con KIM-1 puede determinarse en orina y se asocia a una evolución adversa de manera independiente del FG. Sin embargo, aunque tanto KIM-1 como la N-acetil- β -D-glucosaminidasa se han evaluado en diversos trastornos clínicos agudos, todavía no se dispone de una evidencia sólida respecto a su utilidad en el contexto de las descompensaciones de la IC.¹⁶⁻¹⁸

TRATAMIENTO

La mayor parte de los tratamientos recomendados para la ICA carecen de una evidencia suficientemente sustentada. Los ensayos controlados y aleatorizados que se han realizado tanto para la IC crónica como para la aguda han excluido sistemáticamente a los pacientes con disfunción renal grave. En la mayoría de los casos, los tratamientos actuales incluyen el uso de diuréticos, fármacos vasoactivos inotrópicos y antagonistas neurohormonales.^{17,20}

DIURÉTICOS

Los diuréticos de asa son el tratamiento farmacológico de elección para el control de la sobrecarga de líquidos en los pacientes con ICA, pero su empleo es sobre todo empírico y suele asociarse con efectos nocivos significativos, como el empeoramiento de la función renal y mayor riesgo de mala evolución clínica. En consecuencia, se ha considerado que los diuréticos son un arma de doble filo, con efectos nocivos en los pacientes con falla renal y

congestión venosa leve, y con efectos benéficos (respecto a la función renal y al pronóstico) en los pacientes con sobrecarga de líquidos grave e insuficiencia renal.

Lamentablemente, no se dispone de datos procedentes de estudios amplios y bien controlados realizados con el objetivo de determinar las dosis óptimas de diuréticos en los pacientes con SCR tipo 1. De hecho, en el estudio DOSE, los autores observaron que una estrategia de dosis altas, en comparación con una estrategia de dosis bajas, se relacionaba con un efecto superior en cuanto a la pérdida neta de líquidos, la reducción de peso y el alivio de la disnea, pero también con un empeoramiento de la función renal transitorio.^{17,20} Por otra parte, el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides pueden reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca mejorando el remodelado del ventrículo izquierdo, principalmente mediante la inhibición del metabolismo de las fibras musculares del miocardio, reduciendo la necrosis de los miocitos cardiacos y modificando la respuesta inflamatoria. Todo ello traducido en reducción de hospitalizaciones y disminución de niveles de péptido natriurético auricular.²⁵

DOPAMINA

El tratamiento con dopamina está indicado para facilitar la diuresis, presumiblemente con mejoría del flujo sanguíneo renal a través de un aumento modesto del gasto cardiaco. No obstante, no se ha logrado demostrar superioridad del tratamiento con dopamina por lo que respecta al volumen acumulativo de diuresis y los cambios de cistatina C en plasma a las 72 horas respecto al valor basal.^{17,23}

ULTRAFILTRACIÓN

El estudio UNLOAD es un ensayo prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en el que se compararon los efectos de la ultrafiltración temprana utilizada sola con los de los diuréticos intravenosos solos en la reducción de peso, los síntomas y las hospitalizaciones a corto plazo en pacientes con ICA y sobrecarga hídrica, con una media de creatinina sérica de 1.5 ± 0.5 mg/dl. En dicho estudio no se observaron cambios renales significativos entre los grupos, pero hubo superioridad de la ultrafiltración por lo que respecta a las variables de valoración de la eficacia.

Más recientemente se ha evaluado la eficacia y seguridad de la ultrafiltración en pacientes con descompensación aguda de la IC, complicada por congestión persistente y deterioro de la función renal. A las 96 horas, los pacientes del grupo de ultrafiltración mostraron un efecto similar al de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico en lo que respecta a la reducción de peso; sin embargo, hubo un incremento de los valores de creatinina en suero en el grupo de ultrafiltración en comparación con el grupo de tratamiento farmacológico (0.23 ± 0.7 vs. 0.04 ± 0.5 mg/dl; $p=0.003$), del mismo modo, el grupo de ultrafiltración tuvo un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos graves.^{20,21,29}

ANTAGONISTAS DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El papel que desempeña el bloqueo del SRAA con el empleo de IECA o BRA en el síndrome cardiorenal no está claro. Aunque el tratamiento con estos fármacos ha disminuido la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes con IC con fracción de expulsión reducida, no se conoce bien el efecto en pacientes con falla renal. Los pacientes con ICA pueden desarrollar hipotensión o empeoramiento de la función renal durante el inicio del tratamiento.

En los pacientes hospitalizados con falla renal las guías actuales recomiendan disminuir o suspender de manera transitoria este grupo de fármacos hasta que mejore la función renal. En este sentido, la evidencia que respalda el papel de los antagonistas de la aldosterona en el síndrome cardiorenal es aún más escasa. En el estudio SOLV se demostró en pacientes con IC y falla renal que el efecto de enalapril tuvo menos beneficio en prevenir muerte.^{17,22,25-27}

OTROS AGENTES

Una revisión de 2018 publicada en Cochrane Library corroboró la utilidad de agentes inotrópicos y vasodilatadores en el tratamiento del choque cardiogénico y gasto cardiaco bajo, concluyendo que no existen datos suficientes para recomendar algún agente farmacológico vasodilatador o inotrópico específico para reducir la mortalidad de estos pacientes. No obstante, el levosimendán puede ser útil para mejorar el estado hemodinámico, pero esto no se traduce en disminución de la mortalidad.^{23,24}

Otros tratamientos, como los antagonistas de vasopresina y los péptidos natriuréticos con posibles efectos favorables en los pacientes con un SCR tipo 1, o bien no han sido estudiados de manera rigurosa, o bien tras unos resultados preliminares prometedores, se encuentran aún en fase de investigación.^{17,24,26}

En el estudio RELAX-AHF, el empleo de serelaxina (una formulación sintética de la hormona relaxina) se asoció con menor incidencia de empeoramiento de la función renal, valores inferiores de creatinina sérica y de cistatina C en plasma en los primeros cinco días siguientes a la inclusión, y una reducción del riesgo de mortalidad a 180 días. En cambio, en un amplio ensayo clínico controlado de 2,033 pacientes hospitalizados por ICA y falla renal, el antagonista de receptores de adenosina A1, rolofilina, no mostró una superioridad en cuanto a los cambios de la creatinina y la aparición de un empeoramiento de la función renal.²⁸

ENFERMEDADES GLOMERULARES

Las primeras series de casos de glomerulonefritis paraneoplásicas fueron publicadas hace 40 años por Lee y cols. Desde entonces, se han asociado tumores sólidos a nefropatía membranosa y linfoma de Hodgkin a enfermedad de cambios mínimos, ambas reconocidas como glomerulonefritis paraneoplásicas típicas.

Se han descrito algunos síndromes glomerulares que pueden relacionarse con enfermedades pulmonares, en especial como síndromes paraneoplásicos (tumores sólidos y linfoproliferativos). Entre los más comunes se encuentran la enfermedad de cambios mínimos y la glomerulonefritis membranosa, los menos frecuentes fueron la glomerulosclerosis focal y segmentaria y la glomerulonefritis membranoproliferativa (GMNMP). Las primeras tres tienen una presentación clínica típica de síndrome nefrótico, mientras que el patrón de daño glomerular de la GMNMP suele tener características nefríticas.^{30,31,32}

La importancia de reconocer estas glomerulonefritis paraneoplásicas es que su tratamiento difiere radicalmente al de GMN primarias, ya que muestran, además, otras características fundamentales: a) por lo general remiten al tratar la enfermedad maligna de base, b) la patogénesis está estrechamente relacionada con la naturaleza de su respectiva neoplasia, ya que el grado de lesión glomerular no se asocia con metástasis, masa tumoral o invasión del tumor primario y c) puede haber recurrencia de la enfermedad glomerular cuando hay recaída de la enfermedad maligna basal.^{31,32}

Se ha descrito que el carcinoma pulmonar puede presentarse como síndrome paraneoplásico con glomerulonefritis (enfermedad de cambios mínimos y glomerulonefritis membranosa, principalmente) en 10 por millón de habitantes por año, es más frecuente en personas mayores de 60 años, a menudo como un fenómeno centinela.

Yeong-Hau y cols. describieron su casuística del tipo de glomerulonefritis según la neoplasia a la cual se relaciona. La nefropatía membranosa se presentó en 15 pacientes con carcinoma broncopulmonar, seis con cáncer de células pequeñas, dos carcinoides, dos mesoteliomas y un linfopitelioma. La enfermedad de cambios mínimos se encontró en ocho pacientes con carcinoma broncopulmonar, uno de células pequeñas y uno con mesotelioma. La glomerulonefritis membranoproliferativa se encontró en cuatro pacientes con carcinoma broncopulmonar, uno de células pequeñas y dos carcinoides.³¹⁻³²

MANEJO

El reto más difícil en el manejo de la glomerulonefritis paraneoplásica es el reconocimiento clínico de este síndrome. Las consecuencias del diagnóstico tardío pueden ser serias e importantes debido a que los pacientes pueden ser sometidos a tratamientos potencialmente riesgosos por su patología de base. En pacientes con glomerulonefritis y neoplasia preexistente, es vital descartar lesiones glomerulares inducidas por el tratamiento del cáncer, ya que hay varios agentes farmacológicos que se asocian con enfermedades glomerulares,³² tal y como se muestra en la **Tabla 4**.

El reconocimiento de una glomerulonefritis paraneoplásica antes de la detección de una patología maligna requiere de un alto índice de sospecha. Debe implementarse una búsqueda rutinaria de acuerdo con la edad para detectar malignidad en pacientes con glomerulonefritis, que incluya sangre oculta en heces y colonoscopia en mayores de 50 años, mastografía en mujeres de más de 40 años y antígeno prostático específico en hombres de más de 50 años.

Tabla 4. Lesiones glomerulares asociadas con el uso de diversos fármacos en el tratamiento del cáncer

Lesión glomerular	Fármaco
Microangiopatía trombótica	Mitocina C, gemcitabina, agentes VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante	Ácido pamidrónico
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Interferón α

A los pacientes con historia de tabaquismo se les debe solicitar una radiografía, una tomografía de tórax o ambas para descartar cáncer pulmonar. En aquellos con enfermedad de cambios mínimos debe investigarse la posibilidad de linfoma de Hodgkin, particularmente si está presente alguna sintomatología sistémica o si son resistentes al tratamiento convencional de dicha glomerulopatía.

Los estudios iniciales para pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa deben incluir serología para virus de hepatitis C, crioglobulinas e inmunoglobulinas monoclonales.

La colaboración de un equipo multidisciplinario para el abordaje de estos pacientes resulta vital e incluye al nefrólogo, oncólogo y otros especialistas de acuerdo con la patología de base.

El tratamiento sintomático para el síndrome nefrótico en la glomerulonefritis paraneoplásica es el mismo que en pacientes con enfermedad primaria. Posterior a un tratamiento exitoso de la glomerulonefritis paraneoplásica y su causa, debe implementarse un seguimiento en el largo plazo que incluya pruebas de funcionamiento renal, urianálisis y medición del índice proteinuria/creatinuria en orina de muestra aislada. La recurrencia de cualquier lesión glomerular obliga a descartar rápidamente una recaída del cáncer. De igual manera, cualquier recurrencia de la neoplasia debe alertar al inicio de una probable recurrencia de la glomerulonefritis paraneoplásica.^{31,32}

FUENTES CONSULTADAS

1. Barrio Lucia V, Fernández Juárez G. Trastornos del agua en el síndrome cardiorenal. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(6):29-34.
2. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL et al. Hyponatremia, hypernatraemia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012;125(5):677-684.
3. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-2112.
4. Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S et al. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes. *J Cardiol* 2018;71(6):550-556.
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hypo-

- natraemia, *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl2):iii-ii39.
6. Assadi F. Hyponatremia. A problem-solving approach to clinical cases, *J Nephrol* 2012;25(4):473-480.
 7. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: Providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med* 2010;77(10):715-726.
 8. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):705-712.
 9. Greenberg A, Verbalis JC. Vasopressin receptor antagonist, *Kidney Int* 2006;69(12):2124-2130.
 10. Unwin RJ, Luft F, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective, *Nat Rev Nephrol* 2011;7(2):75-84.
 11. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134-1142.
 12. Kamel KS, Wei C. Controversial issues in the treatment of hyperkalemia, *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(11):2215-2218.
 13. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med* 2008;40(2):82-91.
 14. Santarpia L, Koch CA: Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management, *Horm Metab Res* 2010;42(3):153-164.
 15. Vucinic V, Skodric-Trifunovic V, Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review, *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(5):297-302.
 16. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-1539.
 17. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardiaca aguda: revisando paradigmas, *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(5):426-435.
 18. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure, *Clin J Am Nephrol* 2009;4(12):2013-2026.
 19. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE), *Am Heart J* 2005;149(2):209-216.
 20. House AA, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes, *Am J Kidney Dis* 2010;56(4):759-773.
 21. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome, *N Engl J Med* 2012;367(24):2296-2304.
 22. Lam PH, Dooley DJ, Fonarow GC et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial, *Eur J Heart Fail* 2018;20(2):359-369.
 23. Schumann J, Henrich EC, Strobl H et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):CD009669.
 24. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization: A meta-analysis of randomized control studies, *Crit Care Med* 2012; 40(2):634-646.
 25. Xiang Y, Shi W, Li Z et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis of randomized clinical trials, *Medicine (Baltimore)* 2019;98(13): e14967.
 26. Gong B, Wu Z, Li Z. Efficacy and safety of nesiritide in patients with decompensated heart failure: a meta-analysis of randomised trials, *BMJ Open* 2016;6(1): e008545.
 27. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: Insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol* 2013;167(1):151-156.
 28. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program. Correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(2):196-206.
 29. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guidelines on glomerulonephritis: Reading between the (guide)lines -- application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82(8):840-856.
 30. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT et al. Ultrafiltration versus diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):675-683.
 31. Kaaroud H, Fatma LB, Beji S et al. Interstitial and glomerular renal involvement in sarcoidosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19(1):67-71.
 32. Beck LH. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol* 2010;30(6): 635-644.
 33. Lien YHH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis, *Nat Rev Nephrol* 2011;7(2):85-89.

EFFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y CARDIOPULMONAR. PARTICIPACIÓN DE LA INTERLEUCINA 6 EN LA FISIOPATOLOGÍA

Martha Patricia Sierra Vargas, Yazmín Debray García,
Alejandra Loaeza Román, Octavio Gamaliel Aztatzi Aguilar

*Respirar de esta falta de ti,
respirar de esta ausencia de mí,
respirar para sentir mejor,
respirar para aliviar el dolor.
Bebe*

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la contaminación del aire está asociada con el riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias y cardiovasculares, e incluso de morir. No se ha establecido un mecanismo por el cual la contaminación del aire ejerce su efecto; sin embargo, el proceso inflamatorio y el estrés oxidante desempeñan un papel importante en su patogénesis.

El mecanismo toxicológico derivado de la exposición a los contaminantes ambientales depende del tiempo de exposición, estación del año, dosis, susceptibilidad individual condicionada por los factores genéticos y la mezcla heterogénea de los contaminantes, derivada de las diversas fuentes de emisión.

Por otro lado, el desarrollo de las enfermedades cardiorrespiratorias está relacionado con la disfunción endotelial concomitante y la exacerbación del estado prooxidante e inflamatorio muchas veces preexistente en los individuos.

Existe evidencia científica de los efectos de la exposición a contaminantes atmosféricos, principalmente material particulado, con énfasis en las respuestas celulares y moleculares mediadas por la IL-6 y su participación en la patogénesis de las enfermedades cardiorrespiratorias.

INTRODUCCIÓN

La contaminación atmosférica es reconocida como un factor de riesgo para la salud, y se estima que el 92% de la población mundial vive en áreas en donde se exceden los estándares ambientales propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 10 µg/m³ (WHO, 2016).¹

En 2016, el Estudio sobre la Carga Global de la Enfermedad² consideró a la contaminación ambiental como el quinto factor de riesgo, tomando en consideración los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs) a nivel mundial en relación con otros factores de riesgo ya conocidos, entre ellos la malnutrición, el abuso del alcohol y la inactividad física, porque contribuye en alrededor de 4.9 millones de muertes (8.7% de todas las muertes en globales) y 147 millones de años de vida saludable perdidos (5.9% de todos los DALYs en el mundo).²

Entre las enfermedades asociadas con la contaminación atmosférica se encuentran las respiratorias (la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las infecciones de vías respiratorias bajas, las neumonías, el asma, la fibrosis pulmonar y el cáncer pulmonar), las enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad isquémica del corazón, la enfermedad vascular cerebral, la insuficiencia cardiaca, la trombosis, la aterosclerosis.³ Además, evidencias recientes también la asocian con el desarrollo de enfermedades neurológicas (como el Alzheimer), renales y metabólicas (diabetes).⁴⁻⁶

De acuerdo con el Estudio,² la exposición de la población mundial a la contaminación atmosférica reduce la esperanza de vida en hasta 20 meses. Esta reducción depende de cada contaminante; por ejemplo, la exposición a partículas de 2.5 micrómetros de diámetro (PM_{2.5}) reduce la esperanza de vida en poco más de un año, mientras en el caso de la exposición a ozono (O₃) se reduce en menos de un mes. Hasta el momento no se ha establecido de manera certera el mecanismo por el cual los contaminantes atmosféricos ejercen su efecto, pero la evidencia sugiere que la inflamación y el estrés oxidante son los responsables de las alteraciones derivadas de esta exposición. A continuación se abordan los efectos cardiorrespiratorios de la contaminación atmosférica con un enfoque especial sobre la participación de la interleucina 6 (IL-6).

CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

Actualmente, la contaminación del aire es un enemigo silencioso y no hay órgano o tejido del cuerpo humano que se escape de sus efectos. A través de los estudios epidemiológicos se ha podido evidenciar su contribución en el incremento en la morbimortalidad por enfermedades no transmisibles en el ámbito mundial. Un ejemplo claro es el ocurrido en 1952, en Londres, Inglaterra, donde las partículas alcanzaron concentraciones hasta de 4.5 mg/m³, lo que se asoció con la muerte de cuatro mil personas.⁷

Los contaminantes presentes en el aire son muy variados y originan una mezcla muy compleja; los que con mayor frecuencia se miden son el dióxido de nitrógeno (NO₂), óxido nítrico (NO), ozono (O₃), dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO), plomo (Pb) y material particulado (PM), este último se clasifica dependiendo del diámetro aerodinámico en: PM₁₀, cuando las partículas tienen un diámetro entre 10 y 2.5 micrómetros; PM_{2.5}, cuando el diámetro se encuentra entre 2.5 y 0.1 micrómetros y PM_{0.1}, cuando el diámetro es menor a 0.1 micrómetros, también llamadas fracción gruesa, fina y ultrafina, respectivamente. Todos ellos conforman el grupo denominado contaminantes criterio, para los que existen normas ambientales que rigen las concentraciones atmosféricas de cada uno de ellos.

Otro grupo de compuestos contaminantes del aire son los compuestos orgánicos volátiles (COV), para los cuales aún no existen normas para su regulación, pero que contribuyen de manera importante al cambio climático y también como precursores de la formación de otros contaminantes, entre los que se encuentran algunos contaminantes criterio como el O₃.⁸

Los estudios publicados hasta ahora demuestran los efectos deletéreos en la promoción y exacerbación de enfermedades cardiovasculares (ECV) y la contaminación del aire. De todos los contaminantes atmosféricos, el PM se asocia directamente con la prevalencia de ECV y con alteraciones sobre el sistema cardiovascular.^{9,10}

MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL MATERIAL PARTICULADO

La principal vía de exposición de los contaminantes atmosféricos es la respiratoria, la cual es inevitable e involuntaria. Debido a su tamaño, las PM_{2.5} y PM_{0.1} se depositan en todo el trayecto del tracto respiratorio e, inclusive, hasta nivel alveolar. Una vez ahí, y como parte de los mecanismos de defensa pulmonar, provocan activación de macrófagos y polimorfonucleares que desencadenan una respuesta oxidorreductora e inflamatoria *in situ*, generando un aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar y de la translocación de los productos derivados de la activación celular, además de daño en el epitelio pulmonar, promoviendo posteriormente una respuesta sistémica.¹¹

Se sabe que las partículas y algunos de los componentes que forman parte de su estructura, como compuestos orgánicos, metales y aerobiológicos (endotoxinas y glucanos entre otros), pueden traslocarse de la interfase aire-surfactante y atravesar la barrera alveolocapilar causando un estímulo nocivo directo sobre el endotelio vascular.¹²

Otro mecanismo relacionado con estas alteraciones es la activación de receptores sensibles de las vías respiratorias y de las terminaciones nerviosas, lo que conlleva al desbalance del sistema nervioso autónomo (SNA),¹³ contribuyendo a las alteraciones en la frecuencia cardíaca y variabilidad del ritmo cardíaco. Debido a la estrecha relación entre el aparato respiratorio y el sistema cardiovascular, es de suma importancia mencionar algunos aspectos relevantes del endotelio vascular.

ENDOTELIO VASCULAR Y ÓXIDO NÍTRICO

El endotelio es una monocapa de células planas cuyo grosor varía entre $< 0.1\mu\text{m}$ a $1\mu\text{m}$, es un órgano metabólicamente activo y altamente selectivo, cuya función principal es mantener la homeostasis entre las propiedades antioxidante-prooxidante, antiinflamatoria-proinflamatoria, antitrombótica-protrombótica, estadios relacionados con la capacidad vasodilatadora y vasoconstrictora del endotelio.^{14,15}

La función principal del endotelio es regular el tono vascular para asegurar el adecuado flujo sanguíneo y, en consecuencia, la adecuada perfusión tisular. Existen diversos factores que regulan el tono vascular del endotelio (**Cuadro 1**), entre los que se encuentra el óxido nítrico (NO), especie reactiva del nitrógeno, que ha tomado gran relevancia y a la que se le confieren diversas propiedades, como un efecto antioxidante, antiinflamatorio, antiagregante plaquetario, antiapoptótico, antiproliferativo y de inhibición de la migración de las células del músculo liso vascular.¹⁶

Cuadro 1.- Factores reguladores del tono vascular

Factores reguladores	Síntesis	Actividad
Prostaciclina (PGI ₂)	Células del endotelio vascular por la enzima prostaciclina sintasa	Vasodilatación, inhibe la proliferación del músculo liso vascular y la agregación plaquetaria
Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)	Células del endotelio vascular	Vasodilatación mediante la hiperpolarización del músculo liso vascular a través de la activación de los canales de potasio-calcio dependientes (KCa)

Hasta que la muerte los separe

Óxido nítrico (NO)	Óxido nítrico sintasas (NOS)	Constitutivas y dependientes de Ca ²⁺ -calmodulina: nNOS, eNOS	Vasodilatación mediante la activación de la guanilciclase soluble que incrementa la concentración de guanosina monofosfato cíclico (cGMP)
		Inducible y no dependiente de Ca ²⁺ : iNOS	
Endotelina 1 (ET-1)	Células del endotelio y del músculo liso vascular		Vasoconstricción, proliferación de músculo liso vascular, producción de fibroblastos, modula la síntesis de la matriz extracelular, afecta la permeabilidad vascular, interviene en la inflamación y es estimulante del sistema nervioso simpático
Angiotensina II (Ang-II)	Producto principal de la degradación enzimática mediada por la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 (ECA 1) del sistema renina-angiotensina-aldosterona		Regula el balance hidroelectrolítico y la vasoconstricción, modula la presión arterial. El efecto crónico produce hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso vascular
Tromboxano A ₂ (TxA ₂)	Es un lípido que pertenece a la familia de los eicosanoides, metabolito del ácido araquidónico. Se produce por acción de la fosfolipasa A ₂ , COX-1/COX-2 y TxA ₂ sintasa (TXAS)		Vasoconstricción, propiedades protrombóticas, estimula la activación y agregación plaquetarias

La disminución de la biodisponibilidad del NO se relaciona con el incremento en el riesgo para la formación de la placa de ateroma. Esta disminución es uno de los primeros mecanismos fisiopatológicos de disfunción endotelial. El incremento en la expresión de mediadores inflamatorios y de moléculas de adhesión también se ha relacionado con la reducción del NO, ambos asociados con el aumento en el estrés oxidante (EO).¹⁷

El segundo mecanismo fisiopatológico relacionado con la génesis de la disfunción endotelial y formación del ateroma es la inflamación. En este proceso se genera el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que disminuye la expresión y actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), que reduce la biodisponibilidad del NO,¹⁸ incrementa la expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), favoreciendo la disfunción endotelial.¹⁹

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA Y DAÑO CARDIOVASCULAR

Debido a las características estructurales y funcionales del aparato respiratorio, existe una estrecha relación entre el alveolo y el lecho vascular. El PM puede dañar todo el aparato respiratorio a través del incremento en el EO local y la reacción inflamatoria, lo que contribuye a la activación de los macrófagos alveolares y la respuesta del epitelio pulmonar, que induce la activación del factor nuclear kappaB (NF- κ B) y, a su vez, induce la transcripción de genes de citocinas como IL-6, IL-8 y TNF- α responsables de la quimiotaxis neutrofílica induciendo mayor daño epitelial.²⁰ La consecuencia de este daño es el incremento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. Por lo que, durante este proceso, se favorece la traslocación de las partículas por transporte vesicular mediado o no por caveola-caveolina^{21,22} de los compuestos hidrosolubles que se adsorben en ellas o por ambos, principalmente metales de transición o no como hierro, cobre, manganeso, vanadio, titanio, platino, los cuales pueden incrementar la afluencia de células fagocíticas a nivel alveolar aumentando el EO y la inflamación local y sistémica.^{23,24}

Una vez en el lecho vascular, las partículas y sus componentes favorecen la inflamación y la disfunción endotelial incrementando las reacciones de óxidoreducción e induciendo factores inflamatorios que exacerbaban el EO, lo que tiene el potencial de inducir daño por oxidación al ADN (por ejemplo, la formación de aductos como la 8-oxoguanina), lípidos insaturados (lipoperoxidación) y proteínas (carbonilación).²⁵

La evidencia reportada hasta ahora en relación con la contaminación atmosférica y las enfermedades cardiovasculares puede ser considerada controversial, ya que algunos estudios muestran relación entre ambas variables, mientras que otros no la encuentran, pero es importante considerar los métodos de monitoreo atmosférico, la densidad y composición del PM, así como las fuentes precursoras de los contaminantes y las variables meteorológicas de la zona geográfica analizada.²⁶

Algunos estudios observaron que por cada 10 μ g/m³ de incremento en las PM_{2.5}, el riesgo de muerte por enfermedad isquémica del corazón, arritmias y falla cardiaca, varió del 8% al 18%. Sin embargo, otros estudios no muestran la misma relación.^{27,28}

Un estudio realizado recientemente en China atribuye el 40.3% de muertes por enfermedad cerebrovascular, el 26.8% por enfermedad isquémica del corazón, el 23.9% debidas a cáncer pulmonar y el 18.7% por enfermedad obstructiva crónica derivado de la exposición a las PM_{2.5}.²⁹

En otros estudios se ha observado que la inhalación del PM se relaciona con la inducción de marcadores de la respuesta inflamatoria como TNF- α , el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), las interleucinas 1 β y 6, además de la alteración de la expresión y concentración de factores de coagulación, tanto en pulmón como en circulación periférica. Esta respuesta se acompaña del aumento en el número de neutrófilos a nivel pulmonar, los cuales pueden variar dependiendo de la edad.³⁰⁻³²

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA Y FIBROSIS PULMONAR

Por otro lado, la exposición a los contaminantes atmosféricos también se ha relacionado con el desarrollo o el empeoramiento de la fibrosis pulmonar. Algunos estudios han detectado un aumento en el riesgo de exacerbaciones en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y la exposición a O₃ y a NO₂.³³

Otros estudios también han mostrado una relación entre la exposición al PM con el incremento en la mortalidad y la disminución en la capacidad vital forzada en pacientes con este diagnóstico.^{34,35} Además, Conti y cols.³⁶ relacionaron la exposición a NO₂ durante la época fría con la incidencia de esta grave enfermedad.

Diversos autores han observado cambios como reepitelización alveolar, acortamiento de los telómeros, envejecimiento celular acelerado e inflamación crónica que aportan evidencia a favor de que la contaminación atmosférica podría contribuir a la patogénesis de la IPF³⁷⁻³⁹ y demostraron que la exposición al PM_{2.5} promueve en modelos in vivo e in vitro el desarrollo de fibrosis a través de la expresión TGF β 1, de α -actina de músculo liso (α -SMA) y de procollagena-1 (COL1).

Estudios farmacológicos han encontrado que algunas sustancias como la bleomicina inducen el proceso de fibrosis pulmonar en la que la IL-6 y TNF- α favorecen la expresión de la proteína inflamatoria de macrófagos-1 α (MIP-1 α).⁴⁰ Así mismo, se ha evidenciado que la inducción de fibrosis pulmonar por la exposición a bleomicina es mediada por la expresión del receptor de angiotensina tipo-1 (AT1R),^{41,42} que puede ser inducido por la presencia de la IL-6.⁴³

EL PAPEL DE LA IL-6 EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Hasta ahora no se sabe exactamente cómo es que las partículas logran modular la respuesta, pero los estudios muestran que los receptores tipo Toll están involucrados, especialmente los TLR2/4. Estas evidencias indican que la expresión de estos receptores está incrementada después de tres horas de la exposición al PM pero en fases tardías, entre 18 y 48 horas posterior a la exposición, se disminuye su expresión.⁴⁴⁻⁴⁷

La activación de estos receptores produce la translocación de NF- κ B e incrementa la liberación de citocinas proinflamatorias por los macrófagos como la IL-6, entre otras.^{30,48,49}

La IL-6 es una glicoproteína de cadena sencilla producida principalmente por monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos Th-2, hepatocitos y queratinocitos en respuesta a un amplio rango de estímulos. Es una citocina que representa una familia de ocho miembros con actividad inmunológica entre las que se encuentran la IL-11, IL-17, oncostatina M (OSM) el factor inhibidor de leucemia (LIF), el factor neutrófilo ciliar (CNTF) y cardiotropina-1. La IL-6 participa en muchos procesos celulares y fisiológicos como en el desarrollo embrionario, hematopoyesis, metabolismo óseo y desarrollo del sistema nervioso y cardiovascular.⁵⁰

La elevación de la IL-6 posterior a la exposición al PM genera disfunción endotelial, seguida de un estado protrombótico por aumento en la generación sistémica de catcolaminas con la participación de los receptores β 2-adrenérgicos (β 2AR), indicando la participación del sistema nervioso simpático en los eventos cardiovasculares trombóticos.⁵¹

Por otro lado, al ser una de las principales moléculas reguladoras de la respuesta de fase agua, la IL-6 estimula a los hepatocitos para sintetizar proteína C reactiva (PCR), factores de coagulación como el fibrinógeno, factor tisular, factor VII y factor de von Willebrand, así como la inducción de angiotensinógeno.^{54,55}

Recientemente se ha descrito que el incremento de las concentraciones de IL-6 en individuos sanos está asociado con el riesgo cardiovascular, el cual se relaciona con hipertensión e hipercolesterolemia,⁵⁵ pero también se encontró un mayor riesgo de muerte en mayores de 60 años;⁵⁶ por lo que esta citocina puede ser utilizada para el seguimiento clínico e identificar a aquellos sexagenarios con alto riesgo de morir en un periodo de tres años.⁵⁷ La IL-6 media el efecto protrombótico de la exposición al PM y se ha reportado el aumento en la concentración de hasta 16 veces en muestras de lavado bronquioloalveolar (LBA). Este incremento se asoció con la disminución de los parámetros de coagulación (tiempo de sangrado, TP y tiempo parcial de tromboplastina activada), efectos que no se observaron en el modelo in vivo nulo para la IL-6 y expuesto al PM.⁵⁸ Los resultados sugieren la participación en la respuesta protrombótica de la IL-6 posterior a la exposición al PM.

Otro de los marcadores de disfunción endotelial es la angiotensina II (Ang-II), cuyo aumento se relaciona con un estado protrombótico y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, aterosclerosis e hipertrofia cardíaca. La Ang-II induce la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) mediante la activación de la enzima nicotinamida dinucleótido fosfato (NAD(P)H oxidasa. la principal fuente de anión superóxido (O₂⁻) en las células vasculares,⁵⁹ esto promueve un estado inflamatorio con la expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), molécula presente en las placas de ateroma, además de la liberación de la IL-6, que promueve el incremento en las concentraciones de ERO y de ARNm del receptor AT1R mediante la activación del NF κ B.⁶⁰

En el corazón, la Ang-II está implicada en la hipertrofia cardíaca a través de la activación del AT1R y la secreción de citocinas de la familia de la IL-6, como Cardiotropina-1 (CT-1) y el

factor inhibidor de leucemia (LIF), induciendo la proliferación de fibroblastos, la acumulación de proteínas de la matriz extracelular (colágeno I y III), la hipertrofia de los miocitos acompañada de reprogramación génica, en la cual se incrementa el fenotipo fetal de genes como la cadena pesada de miosina- β (β -MHC), la α -actina esquelética y el péptido natriurético auricular (ANP). Estas alteraciones durante la hipertrofia del miocardio favorecen el desarrollo de insuficiencia cardíaca.^{61,62}

Evidencias experimentales realizadas en roedores indican que la exposición durante ocho semanas al PM₁₀, PM_{2.5}, PM_{0.1} induce un engrosamiento de las arterias coronarias intramiocárdicas. Además, se observó un aumento del receptor de angiotensina tipo-1 AT₁R en pulmón y corazón, así como incremento en la IL-6 en el corazón dependiendo del tamaño aerodinámico de las partículas, con un mayor efecto en el grupo expuesto a PM_{0.1}.⁶³

Se ha demostrado que la IL-6 puede incrementar la expresión del AT₁R en el endotelio,⁶⁴ lo que sugiere que las partículas pueden aumentar el daño cardiovascular a través del incremento de IL-6 y la inducción del receptor AT₁R, el cual tiene las propiedades de ser prooxidante, proinflamatorio y protombótico, además de inducir la disminución de la producción de NO y la remodelación tisular vascular y cardíaca.⁶²

CONCLUSIONES

La IL-6 participa en la respuesta al estímulo de agentes ambientales, como las partículas atmosféricas, promueve la respuesta de fase aguda de la inflamación a través de la inducción de la expresión del AT₁R y de esta manera contribuye con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, trombosis e insuficiencia cardíaca en las personas expuestas a la contaminación atmosférica.

FUENTES CONSULTADAS

1. World Health Organization (WHO). Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization 2016.
2. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-1422.
3. Health Effects Institute. 2019. State of Global Air 2019. Special Report. Boston, MA. Health Effects Institute. ISSN 2578-6873.
4. Kilian J, Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease - Evidence from epidemiological and animal studies. *Bio-med J* 2018;41(3):141-162.
5. Afsar B, Afsar RE, Kanbay A, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. *Clin Kidney J* 2019;12(1):19-32.
6. Bowe B, Xie Y, Li T et al. The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM_{2.5} air pollution. *Lancet Planet Health* 2018;2(7): e301-e312.
7. Fenger J. Air pollution in the last 50 years - From local to global. *Atmospheric Environment* 2009;43(1):13-22.
8. Kinney PL. Interactions of climate change, air pollution, and human health. *Curr Environ Health Rep* 2018;5(1):179-186.
9. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6(1):36-44.
10. Forastiere F, Agabiti N. Assessing the link between air pollution and heart failure. *Lancet* 2013;382(9897):1008-1010.

11. Miller MR, Borthwick SJ, Shaw CA et al. Direct impairment of vascular function by diesel exhaust particulate through reduced bioavailability of endothelium-derived nitric oxide induced by superoxide free radicals. *Environ Health Perspect* 2009;117(4):611-616.
12. Miller MR, The role of oxidative stress in the cardiovascular actions of particulate air pollution, *Biochem Soc. Trans* 2014;42(4):1006-1011.
13. Perez CM, Hazari MS, Farraj AK. Role of autonomic reflex arcs in cardiovascular responses to air pollution exposure. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15(1):69-78.
14. Eelen G, Zeeuw P, Treps L et al. Endothelial cell metabolism. *Physiol Rev* 2018;98(1):3-58.
15. Seals D, Jablonski K, Donato A. Aging and vascular endothelial functions in humans. *Clin Sci (Lond)*, 2012;120(9):357-375.
16. Garcia X, Stein F. Nitric oxide. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17(2):55-57.
17. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol* 2018; 100:1-19.
18. Heo KS, Fujiwara K, Abe JI. Disturbed-flow-mediated vascular reactive oxygen species induce endothelial dysfunction. *Circ J* 2011;75(12):2722-2730.
19. Didion SP. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J Mol Sci* 2017;18(12): E2563.
20. Churg A, Xie C, Wang X, Vincent R, Wang RD. Air pollution particles activate NF-kappaB on contact with airway epithelial cell surfaces. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 208:37-45.
21. Cachon BF, Firmin S, Verdin A et al. Proinflammatory effects and oxidative stress within human bronchial epithelial cells exposed to atmospheric particulate matter (PM_{2.5} and PM_{>2.5}) collected from Cotonou, Benin. *Environ Pollut* 2014; 185:340-351.
22. Rejman J, Oberle V, Zuhorn IS, Hoekstra D. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem J* 2004;377(Pt1):159-169.
23. Becker S, Soukup JM, Gallagher JE. Differential particulate air pollution induced oxidant stress in human granulocytes, monocytes and alveolar macrophages. *Toxicol In Vitro* 2002;16:209-218.
24. Bermudez E, Mangum JB, Wong BA et al. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 2004;77(2):347-357.
25. Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res* 2005;592(1-2):119-137.
26. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD et al. Cardiovascular mortality and long term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004;109(1):71-77.
27. Perez L, Wolf K, Hennig F et al. Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study. *Environ Health Perspect* 2015;123(6):597-605.
28. Adar SD, Sheppard L, Vedal S et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS Med* 2013;10(4):e1001430.
29. Song C, He J, Wu L et al. Health burden attributable to ambient PM_{2.5} in China. *Environ Pollut* 2017; 223:575-586.
30. Tsai DH, Riediker M, Berchet A et al. Effects of short- and long-term exposures to particulate matter on inflammatory marker levels in the general population. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019;26(19):19697-19704.
31. Lee H, Myung W, Jeong BH, Choi H, Jhun BW, Kim H. Short- and long-term exposure to ambient air pollution and circulating biomarkers of inflammation in non-smokers: A hospital-based cohort study in South Korea. *Environ Int* 2018; 119:264-273.
32. Hassanvand MS, Naddafi K, Kashani H et al. Short-term effects of particle size fractions on circulating biomarkers of inflammation in a panel of elderly subjects and healthy young adults. *Environ Pollut*. 2017; 223:695-704.
33. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014; 43:1124-1131.
34. Sesé L, Nunes H, Cottin V et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018;73(2):145-150.
35. Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC et al. Exposure to ambient particulate matter is associated with accelerated functional decline in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2018;153(5):1221-1228.
36. Conti S, Harari S, Caminati A et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *Eur Respir J* 2018;51(1). pii: 1700397.
37. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010;5(5): e1068.
38. Johansson KA, Balmes JR, Collard HR. Air pollution exposure. A novel environmental risk factor for interstitial lung disease? *Chest* 2015; 147:1161-1167.
39. Xu Z, Li Zy, Liao Z et al. PM_{2.5} induced pulmonary fibrosis in vivo and in vitro. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 171:112-121.
40. Smith RE, Strieter RM, Phan SH, Lukacs N, Kunkel SL. TNF and IL-6 mediate MIP-1alpha expression in bleomycin-induced lung injury. *J Leukoc Biol* 1998;64(4):528-536.

41. Li X, Rayford H, Uhal BD. Essential roles for angiotensin receptor AT1a in bleomycin-induced apoptosis and lung fibrosis in mice. *Am J Pathol* 2003;163(6):2523-2530.
42. Chen FP, Gong LK, Zhang L et al. Early lung injury contributes to lung fibrosis via AT1 receptor in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(2):227-237.
43. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004;94(4):534-541.
44. He M, Ichinose T, Yoshida S et al. Urban particulate matter in Beijing, China, enhances allergen-induced murine lung eosinophilia. *Inhal Toxicol* 2010; 22:709-718.
45. Alexis NE, Lay JC, Zeman K et al. Biological material on inhaled coarse fraction particulate matter activates airway phagocytes in vivo in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1396-1403.
46. Williams MA, Porter M, Horton M et al. Ambient particulate matter directs nonclassic dendritic cell activation and a mixed TH1/TH2-like cytokine response by naive CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):488-497.
47. Becker S, Dailey L, Soukup JM, Silbajoris R, Devlin RB. TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005a;203(1):45-52.
48. Samet JM, Rappold A, Graff D et al. Concentrated ambient ultrafine particle exposure induces cardiac changes in young healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:1034-1042.
49. Harmon AC, Hebert VY, Cormier SA et al. Particulate matter containing environmentally persistent free radicals induces AhR-dependent cytokine and reactive oxygen species production in human bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2018;13(10): e0205412.
50. Murakami M, Kamimura D, Hiran, T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity* 2019;50(4):812-831.
51. Chiarella SE, Soberanes S, Urich D et al. β_2 -Adrenergic agonists augment air pollution-induced IL-6 release and thrombosis. *J Clin Invest* 2014;124(7):2935-2946.
52. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265:621-636.
53. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001;115(1):3-12.
54. Masaoki T, Norio I, Katsutoshi Y, Masako Y, Remiko O, Hiroshi O. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochemical Pharmacol* 1993;45(1):201-206.
55. Zhang B, Li XL, Zhao CR, Pan CL, Zhang Z. Interleukin-6 as a predictor of the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Immunol Invest* 2018;47(7):689-699.
56. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 73:257-262.
57. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation* 2001;103(7):947-953.
58. Mutlu GM, Green D, Bellmeyer A et al. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6-dependent pathway. *J Clin Invest* 2007;117(10):2952-2961.
59. Zalba G, San José G, Moreno MU et al. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension* 2001;38(6):1395-1399.
60. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(7):1623-1629.
61. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000;52(1):11-34.
62. Sano M, Fukuda K, Kodama H et al. Interleukin-6 family of cytokines mediate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rodent cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2000;275(38):29717-29723.
63. Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramírez M, Arias-Montaño JA, Barbier O, De Vizcaya-Ruiz A. Acute and subchronic exposure to air particulate matter induces expression of angiotensin and bradykinin-related genes in the lungs and heart: Angiotensin-II type-I receptor as a molecular target of particulate matter exposure. *Part Fibre Toxicol* 2015; 26:12:17.
64. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004;94(4):534-541.

EFFECTOS RESPIRATORIOS DE LOS INHALANTES LÚDICOS Y SU IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Ileri Isadora Thiri3n Romero, Sebasti3n Rodr3guez Llamazares, Kevin Ter3n de la Sancha, Miguel 3ngel Gonz3lez Woge, Jos3 Rogelio P3rez Padilla

*Y a lo largo de la vida
fumar, fumar y pensar,
sueos envueltos en humo...
que eran humo, nada m3s.
Atahualpa Yupanqui*

RESUMEN

Es bastante conocido el dao y las diferentes v3as de lesi3n que el cigarro genera a nivel respiratorio y sist3mico; sin embargo, otras sustancias inhaladas cobran mayor importancia debido al incremento en su uso a nivel mundial, generalizado en cualquier estrato social y g3nero.

Varias de estas sustancias inhaladas no se encuentran reguladas para su producci3n y distribuci3n en diversas partes del mundo; un ejemplo claro de ello es la marihuana y el cigarro electr3nico, mientras que otras son consideradas il3citas, pero frecuentemente utilizadas, como la coca3na, hero3na, y solventes, entre otros.

Es com3n el uso l3dico de distintas sustancias inhaladas, convirti3ndose los sujetos en poliusuarios que inician a edades tempranas y se someten a importantes riesgos a la salud por el uso simult3neo de tabaco (de toxicidad demostrada) y alcohol u otras sustancias inhaladas.

Los efectos respiratorios de la marihuana son primordialmente irritantes, aunque el uso combinado con tabaco le aade el riesgo de sufrir las enfermedades de un fumador de tabaco.

Por otro lado, se ha encontrado obstrucción grave al flujo del aire en personas que fuman heroína, vía propuesta para evitar los numerosos riesgos a la salud de la inyección intravenosa.

En cuanto al cigarrillo electrónico, se desconocen sus efectos a largo plazo, pero existe un potencial relevante de toxicidad crónica. Los usuarios han tenido un brote de enfermedad respiratoria aguda grave llamada EVALI, debida probablemente a la inhalación de sustancias oleosas de fuentes informales. Adicionalmente, desarrollan adicción a la nicotina y mayor riesgo de fumar en el futuro cigarrillos normales.

Se ha dado, pues, un crecimiento de los poliusuarios de sustancias inhaladas que complica los tratamientos y las estrategias preventivas, temas que serán relevantes en el futuro cercano.

INTRODUCCIÓN

La gran superficie interna del pulmón (70 m² en promedio en el adulto, equivalente a una cancha de tenis), indispensable para lograr un adecuado intercambio gaseoso en diversas condiciones, es el resultado evolutivo derivado de la invaginación del epitelio respiratorio. Asimismo, es una gigantesca frontera húmeda entre el medio externo y el interno que expone permanentemente al organismo a agentes tóxicos o infecciosos presentes en el aire. La mayor parte de las enfermedades respiratorias se generan a través de esta interacción o de la exposición a ambientes para los cuales no ha desarrollado mecanismos adecuados de defensa o adaptación.

El humo generado por la combustión de biomateriales ha sido causa de enfermedades pulmonares desde la domesticación del fuego, algunas desconocidas por la esperanza de vida tan reducida; posteriormente se agregaron las enfermedades asociadas a la combustión de un biomaterial específico: el tabaco, cuyas propiedades adictivas permitieron que un porcentaje sustancial de la población lo utilizara en forma continua. Otras sustancias (marihuana, cocaína, heroína y solventes orgánicos, entre otros), generalmente ilícitas, también son inhaladas, exponiendo al sistema respiratorio como órgano inicial de choque.

La prevalencia en el consumo de tabaco en Estados Unidos se ha reducido del 20.9% en 2005 al 16.8% en 2014 (sin ser el caso en países en desarrollo).² Y aunque esta actividad ha disminuido paulatinamente gracias a la lucha contra el tabaquismo y los programas internacionales derivados de ella, como MPOWER,¹ el consumo de otras sustancias inhaladas muestra un aumento paulatino: aproximadamente 5.1 millones de personas cumplen con el criterio de dependencia para cualquier droga ilegal.³

TABAQUISMO

En el humo del cigarrillo se han encontrado más de siete mil componentes, entre los que se incluyen productos de la pirólisis y la combustión como el monóxido de carbono, pero además pesticidas, fertilizantes, metales pesados, arsénico, cianuro, saborizantes con efectos

irritantes y tóxicos, así como variadas sustancias cancerígenas reconocidas;⁴ sin embargo, es la nicotina la responsable de la adicción en los productos de tabaco y está considerada una poderosa droga psicoactiva que, al suspender su administración, produce un estado de privación y un síndrome de abstinencia.⁵

FARMACOLOGÍA

La nicotina inhalada se absorbe rápidamente en el sistema respiratorio debido a la gran área de superficie (alvéolos, bronquios) así como su disolución en un pH fisiológico que facilita su absorción. Su distribución es extensiva hacia gran parte de los órganos, incluyendo hígado, riñón, bazo y cerebro. El efecto de la nicotina inicia unos 10 o 20 segundos después de su inhalación.⁶

El efecto de reforzamiento que produce esta sustancia es la principal causa para su consumo; conforme se desarrolla la adicción, se genera tolerancia y el consecuente aumento en el consumo de cigarros; si se suspende el consumo se genera un síndrome de abstinencia y la necesidad imperiosa de consumirla (craving); incluso se han demostrado cambios en las estructuras cerebrales, sobre todo en cerebros de adolescentes.

La nicotina mejora el desempeño: las actividades motoras finas, el estado de alerta con disminución de sueño MOR y NMOR, la atención, la memoria y el estado de ánimo. Adicionalmente a la nicotina, el uso del tabaco depende de factores psicológicos, sociales y genéticos.⁷

Por otro lado, la nicotina es muy tóxica, se considera que es un plaguicida natural para la planta del tabaco, tanto, que se han utilizado extractos y productos purificados como pesticidas. Tiene diversos efectos sistémicos dada la amplia distribución de receptores nicotínicos, con influencia en el sistema inmune innato y adaptativo. De los efectos sistémicos, los más importantes son los cardiovasculares, como el aumento de la frecuencia cardiaca, vasoconstricción coronaria y cutánea, así como disfunción endotelial (con trombofilia).

Se le ha considerado un promotor de tumores; aunque no es una sustancia cancerígena directa, tiene un posible efecto teratógeno y favorecedor de trastornos tardíos variados como diabetes, obesidad, hipertensión e infertilidad cuando hay exposición in-útero.

El resto de las sustancias contenidas en el cigarro producen, durante su combustión, formación de monóxido de carbono, acetaldehído, acroleína y formaldehído, entre otras sustancias que son transportadas al sistema respiratorio desde donde se distribuyen al resto del organismo a través del sistema circulatorio.⁴

PREVALENCIA DE USO

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 y la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, el 9% de los adolescentes ya han consumido más de 100 cigarros en su vida y para 2012, el 19.9% de los adultos eran fumadores.⁸

Después de la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo es el factor de riesgo que más contribuye a la mortalidad total tanto en hombres como en mujeres en el mundo.^{9,10} Se estima que, en el siglo XX, cien millones de personas fallecieron por causas relacionadas al consumo de tabaco, y se espera que ese número se incremente a mil millones en el XXI.¹¹ Apenas en 2015, seis millones de personas fallecieron a causa del tabaquismo, adicción que reduce, en promedio, 10 años de vida.^{6,12} En México se atribuyeron al menos 60 mil muertes al consumo de tabaco en 2010.⁸

Actualmente en el mundo, uno de cada cuatro hombres fuma, lo que equivale a 933 millones de fumadores, el 80% de ellos vive en países en desarrollo.⁹ Cada día, los segmentos más vulnerables de nuestra sociedad, incluidos niños, jóvenes, estratos socioeconómicos bajos, grupos minoritarios étnicos y pacientes con enfermedades psiquiátricas, se ven expuestos a la epidemia del tabaquismo.

MECANISMO DE DAÑO

El humo contiene partículas finas que alcanzan las vías aéreas distales y se depositan en los alveolos, desde donde se absorben rápidamente a la circulación pulmonar; una parte también es asimilada en las vías respiratorias altas, pasando a la circulación arterial y atravesando la barrera hemato-encefálica para generar los efectos reforzantes y de mejoría de desempeño,⁶ pero el resto de los componentes tienen efectos en todo el cuerpo, provocando irritación, inflamación crónica y promoción del cáncer en diversos órganos.

EFFECTOS RESPIRATORIOS AGUDOS

Uno de los efectos agudos del cigarro convencional es la irritación de las vías aéreas, lo que provoca en el paciente aumento en los síntomas respiratorios, exacerbación de enfermedades como asma y EPOC, así como otras enfermedades crónicas.

El monóxido de carbono producido durante la inhalación del tabaco genera carboxihemoglobina, inútil para el transporte de oxígeno, lo que disminuye la tolerancia al ejercicio y favorece el desarrollo de angina con menor esfuerzo.

EFFECTOS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

Desde la década de los años cincuenta se describió la asociación entre el tabaquismo y la mortalidad por cáncer pulmonar (CP). En un estudio de cohorte con 188 mil hombres, dirigido por E. Cuyler Hammond, se demostró que existe un riesgo tres veces mayor de morir por cualquier causa en hombres fumadores respecto a no fumadores, y de hasta cinco veces mayor en fumadores pesados.¹³ Se ha encontrado que el tabaco es responsable de hasta un 70% de aumento de todas las muertes en hombres.¹⁴

Existe una relación entre el tabaquismo y otras enfermedades como la bronquitis crónica, el enfisema, la disminución acelerada de la función pulmonar y la enfermedad arterial coronaria, más de 15 cánceres relacionados y más de 32 enfermedades crónicas,⁶ también favorece la aparición o el empeoramiento de diversas infecciones respiratorias, incluyendo neumonías por distintos gérmenes y tuberculosis.

Tanto en hombres como en mujeres, el tabaquismo incrementa la incidencia de infarto al miocardio y enfermedad arterial coronaria; así mismo, el tabaquismo pasivo se asocia con un incremento del 30% en el riesgo para desarrollar enfermedad arterial coronaria.¹⁵

MECANISMOS DE DAÑO DE LAS OTRAS SUSTANCIAS

El resto de las sustancias inhaladas establecen diversos mecanismos de daño para las múltiples patologías asociadas al penetrar en el sistema respiratorio y, dependiendo del tipo de partícula, se absorben generando daño a los distintos órganos o quedan depositadas en el sistema respiratorio.¹⁶ Un ejemplo de ello es la interferencia con los mecanismos de defensa respiratoria, con la función mucociliar y la inmunidad innata, así como el incremento en el estado procoagulante y proinflamatorio (**Figura 1**).⁶

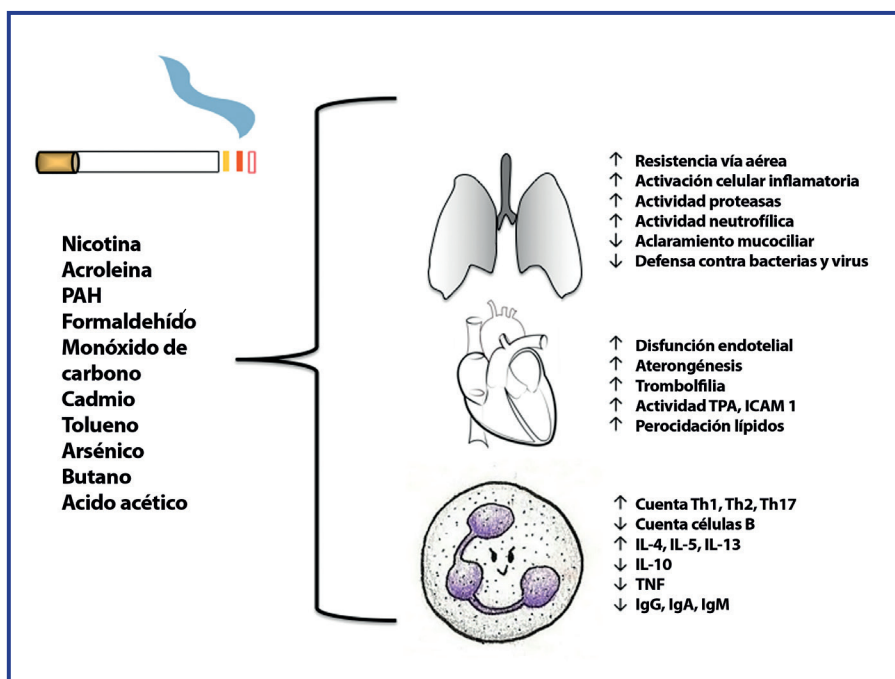


Figura 1. Afección a distintos órganos secundaria a la inhalación del humo del tabaco

CIGARRO ELECTRÓNICO

SUSTANCIA ACTIVA

Los cigarrillos electrónicos son dispositivos que mediante calentamiento generan un aerosol que se inhala. Existen varias generaciones de cigarrillos electrónicos, cada vez más sofisticados y manipulables, pero en esencia están conformados por una batería que calienta el líquido contenido en un cartucho o en una cámara y a través de una boquilla se inhala el aerosol. Los líquidos que se inhalan o “vapean” contienen glicerina vegetal, propilenglicol, nicotina y saborizantes diversos; se han encontrado más de 80 componentes químicos en el aerosol del cigarrillo electrónico.^{17,18} Más recientemente se han utilizado derivados de la *cannabis* u otras drogas. La composición del aerosol se debe a la temperatura y a las sustancias contenidas en el líquido.

FARMACOLOGÍA

El aerosol inhalado contiene partículas muy finas, de entre 100-160 nm, las cuales penetran en el sistema respiratorio y pasan a la circulación, distribuyéndose ampliamente por todo el cuerpo.¹⁶ En el caso de los cigarrillos electrónicos que contienen nicotina, su absorción y su llegada al sistema nervioso central es rápida; al modificar la temperatura y la composición del líquido puede incrementarse hasta 2.5 veces la concentración de nicotina, de igual forma sucede con otros compuestos como el formaldehído, acetaldehído, compuestos carbonilos y metales como níquel y cromo, entre otros.^{18,19}

PREVALENCIA DE USO

Los cigarrillos electrónicos, que dependiendo de la generación son conocidos como vapes, tanques MODS o, los más nuevos, PODS, engloban los sistemas electrónicos de suministro de nicotina (ENDS), dispositivos portátiles eléctricos que producen una suspensión de partículas.^{20,21} Además de ser empleados para suministrar nicotina, se usan para administrar diversas sustancias como tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y aceites de butano, por mencionar algunos.^{18,22}

Se estima que en Estados Unidos más de tres millones de estudiantes de preparatoria y más de 500 mil de secundaria utilizan el cigarrillo electrónico.²¹ De acuerdo con la Encuesta Nacional de Tabaco 2018, alrededor del 21% de los estudiantes de preparatoria y 5% de los estudiantes de secundaria de ese país emplean algún dispositivo ENDS por lo menos una vez al mes, mientras que el Sistema de Vigilancia de Conductas de Riesgo estableció para ese mismo año una prevalencia del 13% en estudiantes de preparatoria.^{21,22}

En México, la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) reportó una prevalencia de uso del 0.6% entre 2016 y 2017; es decir, cinco millones de personas han utilizado alguna vez en su vida un cigarrillo electrónico. En 2016 se encontró que, en tres ciudades,

el 35% de los adolescentes (de entre 11 y 16 años) habían utilizado en alguna ocasión el cigarro electrónico, 14% con uso regular y 7% tanto cigarro electrónico como cigarro convencional.^{23,24}

MECANISMO DE DAÑO

Hasta el momento no se ha descrito un mecanismo de lesión pulmonar específico en las personas que utilizan cigarro electrónico. Desde 2012 se ha publicado información sobre las afecciones pulmonares en quienes utilizan este dispositivo, sobre todo en casos de insuficiencia respiratoria, neumotórax y neumonía lipoidea por acumulación de lípidos exógenos a nivel alveolar.²⁵ Se cree que existe un reclutamiento de macrófagos tisulares que participan en la fagocitosis y liberación de citocinas proinflamatorias que conducen a la diferenciación de células B y células T, así como en la activación mediada por IL-6 de la vía JAK-STAT y fosforilación de STAT3, promoviendo la adhesión de neutrófilos y la migración hacia los pulmones, lo que provoca la destrucción del tejido.²⁶ Existe evidencia de que genera disfunción endotelial e incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno (Figura 2).¹⁷

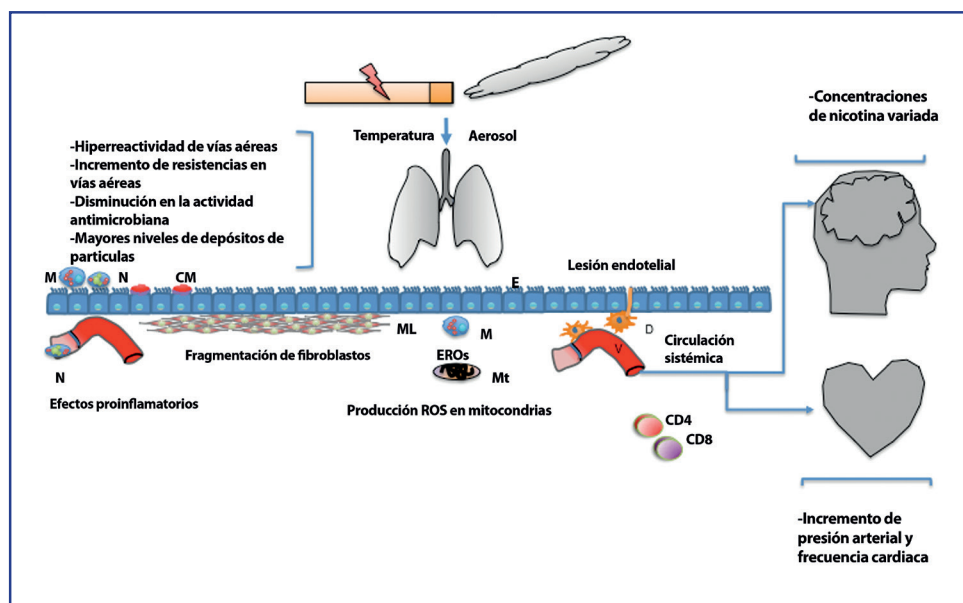


Figura 2. Probable mecanismo de daño asociado con el cigarro electrónico

EFFECTOS AGUDOS Y CRÓNICOS

Antoniewicks y cols. demostraron que existen efectos vasculares y respiratorios agudos en 15 sujetos sanos expuestos a la inhalación activa de cigarros electrónicos con y sin nicotina,

como aumento en la rigidez y en la tensión arterial con retorno a valores basales 10 a 30 minutos después, así como obstrucción de la vía aérea dependiente de dosis de nicotina, disminución de la capacidad vital y aumento marginal en FeNO en ambas exposiciones.²⁷

Por su parte, Hughes y cols. estudiaron de manera prospectiva las manifestaciones ocurridas ante la exposición incidental de líquido de recarga durante 42 meses, encontrando vómito, náuseas, irritación ocular y mareos como síntomas principales, sobre todo en niños menores de cinco años; sin embargo, los adultos tenían más probabilidades de permanecer sintomáticos en el seguimiento.²⁸

BROTE DE ENFERMEDAD PULMONAR GRAVE EN VAPEADORES EN 2019

A mediados de julio de 2019 se reportó en Illinois y Wisconsin, Estados Unidos, una serie de casos de enfermedad pulmonar asociada con el uso de cigarrillos electrónicos y productos relacionados, lo que provocó alarma. Por un lado, ese tipo de efectos rápidos y graves no se habían observado con los cigarrillos normales, el prototipo de agente tóxico para el pulmón, y por otro, el brote eliminaba definitivamente la sensación de seguridad del uso del cigarrillo electrónico.

En 53 pacientes reportados, las principales molestias fueron disnea, tos, dolor en el pecho, náusea, vómitos, diarrea y dolor abdominal, así como fiebre subjetiva, leucocitosis, hipoxemia y variados patrones radiológicos de distribución difusa o multilobar. Se describieron desde opacidades en vidrio esmerilado, áreas difusas de consolidación que pueden respetar los espacios subcostales, el patrón de “crazy paving”, hasta opacidades tipo neumonía eosinofílica u organizada y de neumonía lipoidea.^{22,29}

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) emitió una alerta sobre un brote de lesión pulmonar asociada con el uso de cigarros electrónicos posterior a los casos reportados en Illinois y Wisconsin y mantiene actualizada semanalmente una página web con el estado del brote. Hacia finales de octubre se habían reportado 37 muertos y dos mil afectados en casi todo el territorio estadounidense. Aunque el común denominador es el uso de cigarrillos electrónicos y la presencia de daño pulmonar que no puede explicarse por infección u otras entidades conocidas, hasta el 80% de los afectados refiere el uso de productos que contienen tetrahidrocanabinol (THC), obtenido por lo general en el mercado gris, con productos caseros y aerosolización de extractos oleosos ya de por sí peligrosos para el pulmón; sin embargo, hay que destacar que el resto ha negado la inhalación de THC y refiere más bien el uso de líquidos tradicionales con nicotina. Se desconoce hasta el momento si hay uno o más agentes tóxicos involucrados específicamente en este daño, o si son la base oleosa más los aditivos saborizantes el factor principal.

En estudios de lavado broncoalveolar se ha reportado la presencia de macrófagos cargados de vacuolas que resultan lípidos. En las escasas biopsias con las que se cuenta, se ha encontrado patrón de daño alveolar difuso con membranas hialinas, pero también otros patrones como el de neumonía organizada, neumonía eosinofílica y, quizá el más común, de neumonía lipoidea.

Más recientemente, se han registrado casos en Inglaterra, Argentina y Ecuador. Por lo tanto, es importante reconocer esta nueva entidad que atenta contra la salud como un potencial responsable de daño pulmonar en pacientes consumidores.

De igual forma se reconocen efectos cardiovasculares debidos a la exposición a estas partículas generadas por el aerosol del cigarro electrónico, que involucran aterosclerosis y enfermedad coronaria.¹⁷

En 2016 la FDA empezó a considerar a los cigarros electrónicos como productos de tabaco, y en 2018 reconoció la epidemia del uso masivo de cigarros electrónicos, estableciendo una serie de recomendaciones sobre su regulación y consumo para el profesional de la salud y para la política pública.^{21,30}

MARIHUANA

El término *cannabis* se refiere a los productos derivados de la planta llamada marihuana, que incluye tres especies: *Cannabis sativa*, *indica* y *ruderalis*.³¹

SUSTANCIA ACTIVA

Cada una de las especies contiene una gran variedad de alcaloides (hasta 113 cannabinoides identificados), de los cuales dos cobran especial importancia: tetrahidrocanabinol $\Delta 9$ ($\Delta 9$ -THC), el más abundante y del cual depende la mayor parte de los efectos psicoactivos, y el canabidiol, que no es psicoactivo, pero posee algunos efectos antiinflamatorios.

La administración más frecuente es por inhalación de los productos de la combustión, la cual es sencilla y rápida para obtener la sustancia activa, proceso muy similar al tabaco.³¹ Se han popularizado otras presentaciones, ya sea para ingestión oral o en aerosoles con el uso del cigarrillo electrónico.

FARMACOLOGÍA

La combustión libera diversas sustancias, como monóxido de carbono, aldehídos, acroleína, hidrocarburos policíclicos, entre otras, muchas de ellas también están presentes en el cigarro.³²

Existen diversos receptores cannabinoides, entre ellos CB1, que predomina a nivel del sistema nervioso central, y CB2, en el sistema inmunológico.³³ Dentro del tejido pulmonar y bronquial se han encontrado receptores de cannabinoides (CB1 y CB2), específicamente en células estructurales y leucocitos; este tipo de receptores participa en el reconocimiento de patógenos y el reclutamiento de células inflamatorias, relacionándose con diferentes mecanismos inmunomoduladores.^{34,35} En el cerebro se ha encontrado que la administración de marihuana genera una disminución en la reactividad de neuronas dopaminérgicas.³

PREVALENCIA DE USO

La marihuana es la segunda sustancia más fumada en el mundo después del cigarro. La estimación global de su prevalencia fue de 180.6 millones en 2011, lo que corresponde al 3.9% de la población de entre 15 y 64 años.³⁶ Uno de cada 17 estudiantes de preparatoria y uno de cada 13 adultos jóvenes (de 19 a 28 años) es fumador diario de marihuana.³²

En nuestro país, la prevalencia es del 2.1%, aproximadamente, pero su consumo entre mujeres y adolescentes se ha incrementado en los últimos años.²³ El uso intenso de marihuana se ha asociado con bajos ingresos económicos, desempleo o antecedentes criminales, entre otros.³ Puede inhalarse de distintas maneras, combinándola con otras drogas.

MECANISMO DE DAÑO RESPIRATORIO

La inhalación de marihuana se ha asociado con inflamación de las vías aéreas, incremento en la resistencia al flujo del aire, hiperinflación pulmonar, así como aumento en los síntomas respiratorios reportados, incremento en infecciones y neumonías, así como mayor riesgo de eventos cardiovasculares, como infarto al miocardio y vascular cerebral.³

El THC se ha asociado con afeción de la actividad fagocítica de los macrófagos, disminución de la producción de óxido nítrico y del factor de necrosis tumoral α (FNT- α), esto se traduce en disminución de la capacidad para eliminar microorganismos como *Staphylococcus aureus*, incremento de la producción de lipopolisacáridos (LPS) y reducción de la capacidad de presentación de antígenos.³⁴

Los eosinófilos expresan el receptor CB2, haciéndolos altamente reactivos a los cannabinoides e incrementando el reclutamiento a nivel bronquial de estas células, las cuales están implicadas en la persistencia de inflamación crónica.

En biopsias de mucosa bronquial de fumadores de marihuana se ha encontrado inflamación, aumento de secreciones, hiperplasia vascular, ectasia, edema submucoso e infiltrados mononucleares con mayor predominio en las vías aéreas centrales, lo cual se correlaciona con el aumento de la resistencias de las vías aéreas encontradas en pruebas de función pulmonar.³⁷

Con respecto al daño pulmonar, es probable que las diferencias estén relacionadas con el tipo de inhalación; en el caso de la marihuana se ha establecido que la inhalación es 2/3 veces mayor en volumen que la de tabaco convencional, 1/3 más profunda y con mayor tiempo de apnea.

EFFECTOS RESPIRATORIOS AGUDOS

Una limitante a la que se enfrentan numeroso estudios es que la mayoría de los sujetos presentan exposición tanto a marihuana como a tabaquismo, lo que dificulta distinguir el

efecto de cada uno. Se ha reportado presencia de tos seca en el 18 al 24% de los fumadores de marihuana, expectoración en el 20 al 26% y sibilancias del 25 al 37%.³²

Otro de los efectos agudos reportados es la intoxicación aguda por el uso de cannabinoides, que ocurre por anomalías perceptivas como euforia, desinhibición, ansiedad, agitación, ideación paranoide, enlentecimiento temporal, deterioro de la atención y reacción, despersonalización, así como como aumento del apetito, boca seca, hiperemia conjuntival y taquicardia.

Lo anterior se debe a que la concentración de THC en la marihuana se ha ido incrementado progresivamente en Estados Unidos, encontrándose muestras que contienen >20%, resultado de la eliminación de impurezas y de una selección de plantas con más concentración, primordialmente en las flores. Esto ha generado un aumento en las visitas a urgencias por intoxicación, en el número de eventos coronarios y en el riesgo de enfermedades cardiovasculares en jóvenes.

EFFECTOS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

Se ha encontrado en sujetos de mediana edad y adultos mayores declinación del VEF1 sobre el tiempo, a pesar de ajustar con la historia de tabaquismo. Dentro de los hallazgos más uniformes está el aumento en las resistencias de las vías respiratorias.³²

Hasta el momento no existe una clara relación entre el consumo de marihuana inhalada y el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); sin embargo, no se descarta que el riesgo se incremente en aquellos fumadores de cigarro convencional “pesados” y fumadores crónicos de marihuana.^{32,38}

En relación con el cáncer pulmonar, un estudio de casos y controles encontró una asociación positiva sólo en aquellos fumadores de marihuana “pesados” después de ajustar por edad, género, etnia, historia familiar y tabaquismo. Se ha detectado dentro de la marihuana inhalada contaminación con microorganismos como *Aspergillus fumigatus* y bacterias gramnegativas que han causado neumonía en sujetos inmunocomprometidos. Se ha asociado la presencia de neumotórax y neumomediastino posterior a la inhalación de marihuana, probablemente por el tipo de técnica de inhalación.³²

La adicción o dependencia a la marihuana se observa en uno de cada 10 consumidores y de igual forma se ha documentado el síndrome de abstinencia. También se ha reportado la generación de síntomas tipo esquizofrénico, así como el empeoramiento de síntomas psicóticos.

Es común que los usuarios de marihuana y drogas ilegales sean usuarios múltiples y las mezclen con alcohol o tabaco, por lo que representan un grupo de alto riesgo de efectos nocivos a la salud ya conocidos ampliamente.

COCAÍNA

SUSTANCIA ACTIVA

La cocaína es un alcaloide extraído de la pasta de las hojas de la planta *Erythroxylum coca*. El crack, cocaína inhalada o piedra se obtiene al disolverla con agua y bicarbonato de sodio, formando masas duras que al ser vaporizadas a altas temperaturas pueden fumarse.

MECANISMO DE ACCIÓN

Fumar cocaína resulta en altas concentraciones plasmáticas tan sólo cinco minutos después de iniciar su consumo, siendo con ello una vía de administración más rápida que la inhalación nasal.³⁹ Al llegar al sistema nervioso central, la cocaína aumenta los niveles sinápticos de dopamina, serotonina y norepinefrina; sin embargo, es el aumento de dopamina en el sistema meso-cortico-límbico el que genera su alto potencial adictivo en conjunto con la activación de los receptores nicotínicos cerebrales y los niveles de glutamato secundarios a ello.

EPIDEMIOLOGÍA

La cocaína es la primera causa de visitas a urgencias por abuso de sustancias, con 158 eventos por cada cien mil habitantes.³⁹ De acuerdo con la ENCODAT 2016, 3.5% de los mexicanos ha consumido cocaína alguna vez en la vida (0.8% en el último año).⁴⁰

MECANISMOS DE DAÑO

Existen múltiples expresiones de daño tras la inhalación de la cocaína y sus derivados, lo que hace difícil dilucidar sus mecanismos fisiopatológicos, pero se han identificado principalmente tres: los asociados a la sustancia por sí misma, los secundarios a los daños por inhalación de humos a altas temperaturas y los derivados de contaminantes como el levamisol, un antihelmíntico de apariencia muy similar a la cocaína que suele estar presente en el 70 al 80% de la cocaína comercial.

EFFECTOS RESPIRATORIOS AGUDOS

En las primeras 12 horas tras inhalar cocaína, 44% de los pacientes refieren tos con expectoración negra, 39% presentan dolor torácico (la mayoría de características pleuríticas) y 5.7% hemoptisis.⁴¹ Clásicamente, los pacientes con toxicidad por cocaína desarrollan edema pulmonar difuso cardiogénico (asociado a miocardiopatía crónica) y no cardiogénico.³⁹ El término “pulmón de crack” se utiliza para definir el síndrome asociado con opacidades alveolares difusas luego de una a 48 horas de inhalación excesiva de cocaína. Otros

síntomas incluyen hemoptisis, fiebre, hipoxemia y eosinofilia, cuya evolución, resolución y tratamiento aún no han sido definidos;⁴² sin embargo, todo consumo de cocaína aumenta 1.5 veces el riesgo de requerir ventilación mecánica.⁴³ La hemorragia pulmonar difusa es asintomática la mayoría de las veces y está presente en el 85% de las autopsias de los consumidores.⁴⁴

El barotrauma por inhalación de cocaína parece relacionarse con la maniobra de Valsalva, frecuente en la inhalación, la tos generada tras hacerlo y la reacción granulomatosa provocada por la inhalación de partículas. También se observa un aumento de infecciones pulmonares, especialmente en la población afectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como eventos de broncoconstricción en los primeros tres minutos tras la inhalación con una duración de hasta 15 minutos.

EFFECTOS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

Existen múltiples estudios contradictorios, pero se reconoce que la inhalación de cocaína no afecta la difusión de monóxido de carbono (DLCO), mientras que la heroína sí lo hace. El consumo de cocaína está clasificado como una causa probable de hipertensión arterial pulmonar (HAP), sobre todo debido a que el levamisol ha sido fuertemente asociado con dicha entidad.⁴⁵

HEROÍNA SUSTANCIA ACTIVA

La heroína o diacetilmorfina es un opioide derivado de la morfina concebido inicialmente para su uso intravenoso. Su inhalación tras ser calentada en papel aluminio (acto usualmente denominado “perseguir al dragón”) ha cobrado popularidad, ya que disminuye el riesgo de transmisión de enfermedades asociadas al uso de jeringas contaminadas.

MECANISMO DE ACCIÓN

La heroína es un agonista de los receptores opioides mu, kappa y delta con el doble de potencia que la morfina. Luego de tres a cinco minutos de ser inhalada llega al sistema nervioso central y ocupa cerca del 70% de todos los receptores, generando la clásica sensación de euforia.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque sólo el 0.2% de los mexicanos ha consumido heroína,⁴⁰ los opioides son responsables del 76% de las muertes asociadas al uso de drogas ilegales en el mundo.⁴⁶

MECANISMOS DE DAÑO

Las partículas de talco contaminantes, pero sobre todo los adulterantes de las fórmulas de heroína, pueden generar reacciones granulomatosas sin importar la vía de administración, mientras que por vía intravenosa causan microembolismos.

EFFECTOS RESPIRATORIOS AGUDOS

El principal efecto pulmonar de la heroína es la broncoconstricción intensa, con mayor gravedad en los pacientes con diagnóstico previo de asma.⁴⁷ Más aún, debido a que la activación de receptores opiáceos libera histamina y a los efectos depresores sobre el sistema nervioso central, las crisis asmáticas en estos pacientes son de mayor gravedad.⁴⁸ Adicionalmente, las autopsias de los pacientes con sobredosis han mostrado edema agudo de pulmón no cardiogénico y neumonía eosinofílica.

EFFECTOS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

Resulta difícil estudiar el vínculo existente entre la inhalación de heroína y la disminución del VEF1, pues cerca del 98% de los consumidores de heroína también consumen tabaco. Actualmente, se recomienda utilizar la espirometría como método de tamizaje en estos pacientes debido al alto riesgo de desarrollar EPOC, enfermedad bulosa a edades tempranas (menos de 45 años) o ambas.⁴⁹

Por otra parte, la asociación entre el consumo de heroína y la hipertensión arterial pulmonar no ha podido ser esclarecida aún. Por ello, y ante la elevada mortalidad de estos pacientes secundaria a sobredosis, los consumidores de drogas de abuso suelen ser candidatos para donación de órganos, sin existir contraindicación para que se conviertan en donadores, siempre y cuando se haya descartado la ausencia de datos de HAP.⁴⁵

SOLVENTES ORGÁNICOS

SUSTANCIAS ACTIVAS

Los hidrocarburos son compuestos orgánicos formados principalmente por carbono y nitrógeno. Existen dos grupos principales: los hidrocarburos alifáticos (cadenas rectas o ramificadas de carbonos) y los hidrocarburos aromáticos (con carbonos en forma de anillos); de éstos, los aromáticos son los que ocasionan intoxicaciones más graves.⁵⁰

A los hidrocarburos utilizados para obtener efectos de euforia, aturdimiento o mareo se les llama inhalables. Ejemplos comunes de estos compuestos incluyen al tolueno, butano, hexano, benceno, nitrato de amilo y nitrato de butilo.

Varias mezclas de estas sustancias se encuentran en productos de venta libre como adhesivos, pinturas, thinner, líquidos de limpieza, combustibles, refrigerantes y adhesivos, lo que hace a los inhalantes fáciles de conseguir y de usar, en especial entre niños y adolescentes, grupo en el que se observa la mayor prevalencia de abuso de estas sustancias.⁵¹

FARMACOLOGÍA

Como la volatilización de los inhalables se realiza a temperatura ambiente, no necesitan calentarse para ser vaporizados. La toxicidad de estas sustancias depende directamente de características químicas como viscosidad, volatilidad, tensión superficial y liposolubilidad. Con una alta volatilidad y baja viscosidad, los hidrocarburos de cadena corta tienen una marcada citotoxicidad.⁵²

Las neuronas tienen un alto contenido lipídico, volviendo al sistema nervioso central especialmente susceptible a estas sustancias. Tras ser inhalados, los hidrocarburos son absorbidos en los pulmones y atraviesan la membrana alveolo-capilar pocos segundos después, por lo que sus efectos tóxicos son inmediatos, con una duración media de 30 minutos.

Una vez absorbidos, los hidrocarburos provocan una inhibición directa del sistema nervioso central, mediada por la alteración en la función de receptores N-metil D-aspartato (NDMA), glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA).^{52,53} La disfunción de estos receptores provoca una disminución en el trabajo respiratorio al inhibir el movimiento de los músculos de la caja torácica.

PREVALENCIA DE USO

La prevalencia del uso de inhalables en la población general mexicana es menor al 1%,⁵⁴ pero es considerable en estudiantes de nivel superior (bachillerato), con un consumo del 6.7% en la Ciudad de México.⁵⁵

MECANISMO DE DAÑO

El mecanismo de daño de estas sustancias es debido a su toxicidad directa sobre el parénquima pulmonar, que provoca inflamación, edema y necrosis de neumocitos tipos I y II. Los hidrocarburos con mayor citotoxicidad son los de cadena corta, debido a su mayor volatilidad.⁵⁶

La destrucción de la membrana alveolo-capilar provoca aumento en la permeabilidad vascular, lo que contribuye a la formación de edema, mientras que la destrucción de neumocitos tipo II tiene como consecuencia una disminución en la producción de surfactante. Varios efectos adicionales se añaden si se inhalan humos o productos de la combustión o pirólisis, como lo que ocurre con los llamados “tragafuegos”.

EFFECTOS RESPIRATORIOS AGUDOS

Al entrar en contacto con la vía aérea, los inhalables provocan una reacción de broncoespasmo causada por la toxicidad directa sobre el epitelio respiratorio. Asimismo, pueden originar hipoxia por depresión respiratoria (disfunción de receptores GABA y NMDA) y desplazamiento del oxígeno alveolar, particularmente hidrocarburos como butano, isobutano y propano. Como se mencionó anteriormente, el daño causado por la toxicidad directa a neumocitos tipo I y II provoca una neumonitis con disfunción de surfactante.⁵²

EFFECTOS RESPIRATORIOS CRÓNICOS

La neumonía lipoide es una consecuencia del abuso crónico de inhalables, en la que se produce una acumulación alveolar de lípidos, los cuales provocan una reacción inflamatoria local. Posteriormente, estos depósitos lipídicos son fagocitados por macrófagos alveolares y transportados a los septos interlobulillares, en donde permanecen almacenados⁵⁷

No existen estudios confiables con un seguimiento a largo plazo que relacionen el abuso de inhalables con una disminución significativa de la función pulmonar.^{56,58}

Tabla 1. Efectos respiratorios y algunos no respiratorios de las drogas inhaladas

Agente	Efectos agudos	Efectos crónicos
Tabaco con combustión	Carboxihemoglobinemia Irritación respiratoria Exacerbación de asma o EPOC Inhibición de defensas respiratorias	Enfisema Bronquitis crónica Cáncer pulmonar y otra serie de tumores Neumotórax espontáneo Daño vascular, variadas enfermedades cardiovasculares Muerte prematura a la mitad de usuarios Acortamiento de 11 años de vida
Cigarro electrónico	Obstrucción de la vía aérea Disminución de la capacidad vital Aumento marginal en FeNO Aumento en la rigidez arterial y tensión arterial Daño pulmonar grave en vapeadores	Desconocidos
Marihuana	Carboxihemoglobinemia Incremento de síntomas respiratorios (tos, sibilancias, expectoración) Sedación	Variadas alteraciones psicotrópicas Los efectos respiratorios son frecuentes quizá por el uso común de cigarrillo de tabaco y otras drogas

Cocaína	Edema agudo pulmonar (cardiogénico y no cardiogénico) Hemorragia alveolar difusa Barotrauma (neumotórax)	Hipertensión pulmonar Neumonía eosinofílica
Heroína	Broncoconstricción grave Edema agudo pulmonar (no cardiogénico) Hipoventilación y apnea por sobredosis Broncoaspiración	EPOC Enfermedad bulosa
Solventes orgánicos	Hipoxia por depresión respiratoria Neumonitis con disfunción de surfactante Broncoespasmo Edema pulmonar hemorrágico	Neumonía lipoidea Congestión nasal Tos crónica Dolor torácico Disnea

De más reciente aparición es el tabaco calentado, que emite tóxicos similares a los del cigarro aunque en concentraciones menores. Sus efectos en el largo plazo son desconocidos y la información independiente disponible de efectos en el corto plazo es muy escasa.

EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FeNO= fracción exhalada de óxido nítrico.

FUENTES CONSULTADAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). MPOWER: Un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia de tabaquismo. OMS, Ginebra, 2008. <https://www.who.int/tobacco/mpower/package/es/>
- Jamal A, Homa DM, Connor EO et al. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(44):1233-1240.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2016;370(23):2219-2227.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Tabaco: mortífero en todas sus formas. OMS, Ginebra, 2006. https://www.who.int/tobacco/resources/publications/wntd/2006/translations/Brochure_Spanish.pdf
- Henningfield JE, Zeller M. Nicotine psychopharmacology: policy and regulatory. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192):511-534.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2014.
- Pérez-Rubio G, Córdoba-Ilanús E, Cupertino P et al. Role of genetic susceptibility in nicotine addiction and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Invest Clin* 2019;71(1):36-54.
- Guerrero-López CM, Muñoz-hernández JA, Saenz de Miera-Juárez B, Reynaldés-Shigematsu LM. Consumo de tabaco, mortalidad y política fiscal en México. *Salud Publica Mex* 2013;55(Suppl2):76-81.
- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389(10082):1885-1906.
- Collaborators RF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;388(10053):1659-1724.
- Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med* 2014;370(1):60-68.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br J Cancer* 2005; 92(3): 426-429.
- Parascandola J. The surgeons general and smoking. *Public Health Rep.* 1997;112(5):440-442

14. Samet JM. The surgeon generals' reports and respiratory diseases From 1964 to 2014. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(2):141-148.
15. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1731-1737.
16. Zhang Y, Sumner W, Chen D, Ph D, Louis S. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res* 2013;15(2):501-508.
17. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. E-cigarette use among youth and young adults a report of the surgeon general e-cigarette use among youth and young adults : a report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2016.
18. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Electronic cigarettes: not all good news? Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 313(2): L193-L206.
19. Cai H, Wang C. Redox biology graphical review: The redox dark side of e-cigarettes; exposure to oxidants and public health concerns. *Redox Biol* 2017;13:402-406.
20. Thiri6n-Romero I, P6rez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Guti6rrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and "low-risk" tobacco. *Rev Invest Clin* 2019;71(1):17-27.
21. Walley SC. E-Cigarettes and similar devices. *Pediatrics*. 2019;143(2).pii:e20183652.
22. Kimball A, Layer M, Tenforde M et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - Preliminary report. *N Eng J Med* 2019;1-14.
23. Instituto Nacional de Psiquiatría Ram6n de la Fuente Mu6niz (INPRFM). ENCODAT: Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. INPRFM, M6xico, 2017.
24. Thrasher JF, Abad-Vivero EN, Barrientos-Guti6rrez I, P6rez-Hern6ndez R, Reynales-Shigematsu LM, Mejia R, Arillo-Santill6n E, Hern6ndez-6vila M, Sargent JD. Prevalence and correlates of e-cigarette perceptions and trial among early adolescents in Mexico. *J Adolesc Health* 2016;58(3):358-365.
25. Do LM, Markin C, Hosmer D. An Unexpected Consequence of Electronic. *Chest* 2012;141(4):1110-1113.
26. Kaur G, Pinkston R, Mclemore B, Dorsey WC, Batra S. Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. *Eur Respir Rev* 2018;27(147):119-133.
27. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, Lundb6ck M, Bosson JA. Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways. *Cardiovasc Toxicol* 2019;19(5):441-450.
29. Hughes A, Hendrickson RG. An epidemiologic and clinical description of e- cigarette toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57(4):287-293.
29. Carolina N, August J. Outbreak of electronic-cigarette - Associated acute lipid pneumonia - MMWR. Morbidity and mortality weekly report. Centers for Disease Control and Prevention, 2019;68(36).
30. Cross K, Wu J, Roberts ME, Ferketich AK. The relationship of the terms vape and e-cigarette with newspaper content. *Am J Public Health* 2019;109(10):1462-1464.
31. Ribeiro L. Marijuana and the lung: hysteria or cause for concern? *Breathe (Sheff)* 2018;14(3):196-205.
32. Tashkin DP, Roth MD, Roth MD. Pulmonary effects of inhaled cannabis smoke. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019;12:1-14.
33. Alshaarawy O, Sidney S, Auer R, Green D, Soliman EZ. Cannabis use and markers of systemic inflammation: the coronary artery risk development in young adults study. *Am J Med* 2019;pii:S0002-9343(19)30442-30445.
34. Turcotte C, Blanchet M, Laviolette M, Flamand N. Impact of cannabis, Cannabinoids, and endocannabinoids in the lungs. *Front Pharmacol* 2016; 15:7:317.
35. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis impacts tumor response rate to nivolumab in patients with advanced malignancies. *Oncologist* 2019;24(4):549-555.
36. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(2):173-9.
37. Wiener RS, Ouellette DR, Diamond E et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Policy statement: the choosing wisely top five list in adult pulmonary medicine. *Chest* 2014;145(6):1383-1391.
38. Morris MA, Jacobson MPHRS, Kinney MSGL et al. Journal of the COPD Foundation Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: marijuana use associations with pulmonary symptoms and function in tobacco smokers enrolled in the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study (SPIROMICS). *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018;5(1):46-56.
39. Tseng W, Sutter ME, Albertson TE. Stimulants and the lung review of literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46(1):82-100.
40. Instituto Nacional de Psiquiatría Ram6n de la Fuente Mu6niz (INPRFM). ENCODAT: Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017. INPRFM, M6xico, 2017.
41. Tashkin DP, Khalsa M-E, Gorelick D et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1):92-100.
42. Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, Parsons PE. Crack Lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):462-467.
43. De Wit M, Gennings C, Zilberberg M, Burnham EL, Moss M, Balster RL. Drug withdrawal, cocaine and sedative use disorders increase the need for mechanical ventilation in medical patients. *Addiction* 2008; 103(9):1500-1508.

- 44.** Murray RJ, Smialek JE, Golle M, Albin RJ. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest* 1989;96(5):1050-1053.
- 45.** Macgowan GA. Effects of drug abuse, smoking and alcohol on donor hearts and lungs. *Transpl Int* 2019;32(10):1019-1027.
- 46.** Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC). Conclusiones y Consecuencias en Materia de Políticas Informe Mundial Sobre las Drogas 2019. Organización de las Naciones Unidas 2019.
- 47.** Cruz R, Davis M, Neil HO et al. Pulmonary manifestations of inhaled street drugs. *Heart Lung* 1989;27(5):297-305.
- 48.** Buster MCA, Rook L, Giel HA. Chasing the dragon, related to the impaired lung function among heroin users. *Drug Alcohol Depend* 2002;68(2):221-228.
- 49.** Walker PP, Thwaite E, Amin S, Curtis JM, Calverly PMA. The association between heroin inhalation and early onset emphysema. *Chest* 2015;148(5):1156-1163.
- 50.** Wilson KC, Saukkonen JJ. Acute respiratory failure from abused substances. *J Intensive Care Med* 2004;19(4):183-193.
- 51.** SL C. Inhalant misuse management. The experience in Mexico and a literature review. *J Subst Use* 2018;5(23):485-491.
- 52.** Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: a review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(5):479-489.
- 53.** Ford JB, Sutter ME, Owen KP, Albertson TE. Volatile substance misuse: an updated review of toxicity and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46(1):19-33.
- 54.** Villatoro Velázquez JA, Gaytán Flores F, Moreno López M et al. Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de Estudiantes de 2009. *Salud Ment* 2011;2(34):81-94.
- 55.** Villatoro JA, Cruz SL, Ortiz A M-MM, Medina-Mora ME. Volatile substance misuse in Mexico: correlates and trends. *Subst use misuse* 2011;46(1):40-45.
- 56.** Schenker MB1 JJ. Respiratory effects of organic solvent exposure. *Tubercle and Lung Disease. Tuberc Lung Dis* 1996;1(77):4-18.
- 57.** Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *AJR AM J Roentgenol* 2010;194(1):103-109.
- 58.** Bükür HSC, Demir E, Yüncü Z, Gülen F, Midyat L, Tanaç R. Effects of volatile substance abuse on the respiratory system in adolescents *Multidiscip Respir Med* 2011;6(3):161-168.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. DE LOS HALLAZGOS MORFOLÓGICOS A LOS FUNCIONALES

Paloma Aloisia Hernández Morales

*Lo que haría, porque estuvieras tú, por que
siguieras tú, conmigo,
¡Ay! lo que haría, por no sentirme así,
por no vivir así...
Tania Libertad*

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición compleja y heterogénea, además de ser la tercera causa de muerte en el ámbito mundial. Actualmente, el avance tecnológico en medicina ha permitido aportar hallazgos específicos en la evaluación y evolución de los pacientes con este padecimiento.

El capítulo presenta las herramientas de imagen que describen de manera extensa los hallazgos morfológicos y cuantitativos de la enfermedad para transmitir información sistematizada y reproducible para el seguimiento, evaluación, tratamiento y pronóstico de los pacientes con EPOC.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Es una enfermedad heterogénea, caracterizada principalmente por una limitación al flujo de aire de forma irreversible debida a bronquitis crónica, a enfisema o a ambos, y es medida por pruebas funcionales respiratorias.

Por su parte, la Sociedad Americana de Tórax define al enfisema como “una condición pulmonar caracterizada por un crecimiento anormal del espacio aéreo distal al bronquiolo terminal, acompañada de destrucción de sus paredes”.^{1,2}

En 2013, la Iniciativa Global para Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD) definió a la EPOC como “una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por limitación al flujo de aire persistente, usualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria crónica de la vía aérea y del pulmón como respuesta a partículas o gases tóxicos”.³

La EPOC es una condición compleja y heterogénea en la que la obstrucción al flujo de aire espiratorio se debe a la combinación de destrucción enfisematosa del parénquima pulmonar y remodelación de la vía aérea,^{4,5} y actualmente es la tercera causa de muerte en el mundo, con un costo económico de 4.8 trillones de dólares proyectado a 2030.^{4,6}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 65 millones de personas padecen EPOC, de los cuales el 5% murió en 2005 y el 90% de aquellas muertes ocurrió en ciudades de nivel socioeconómico bajo y medio. La incidencia de la EPOC se incrementa en un rango de 1 a 2% anual, por lo tanto, se estima que habrán 85 millones de pacientes con EPOC para 2030, de los cuales aproximadamente el 1% desarrollará cáncer pulmonar.⁷ La historia natural de la condición varía ampliamente: en individuos con enfermedad severa, la mortalidad a cinco años es cercana al 70%,⁶ sin mencionar que los pacientes con EPOC corren un riesgo cuatro a seis veces más alto de desarrollar cáncer pulmonar.⁷ Sin embargo, sólo del 10 al 15% de los fumadores de largo tiempo desarrollan cáncer, y entre el 50 y el 80% de los pacientes con cáncer pulmonar presentan EPOC preexistente.^{8,9}

Las principales causas de la EPOC son el tabaquismo y la deficiencia genéticamente mediada del inhibidor $\alpha 1$ antiproteasa; hoy en día se sabe que no todos los fumadores son igualmente susceptibles para desarrollar la enfermedad, por lo que se investigan los factores genéticos asociados con el desarrollo de la enfermedad.

Aunque la EPOC está principalmente relacionada con el tabaco, otros factores de riesgo incluyen la contaminación ambiental, exposición ocupacional, exposición interna a humo de leña y otros combustibles de biomasa.³ Sin embargo, estudios de autopsia han demostrado que el 10% o más de los pacientes que nunca fumaron presentaban algún grado de enfisema.¹⁰

También se sabe que, en más de la mitad de los fumadores, el proceso inflamatorio se resuelve por sí mismo con reparación y mantenimiento de la anatomía parenquimatosa y función normal; para el resto (del 30 al 45% de los fumadores) existe destrucción parenquimatosa. Se ha observado que en la presencia de inflamación existe liberación de las células progenitoras pulmonares. Remy-Jardin y cols. observaron recientemente un incremento en la propensión del pulmón para desarrollar enfisema en regiones de sospecha de proceso inflamatorio definido por zonas de vidrio despulido y micronódulos.¹¹

Las opciones terapéuticas varían considerablemente dependiendo de si es enfisema o una anomalía predominante de la vía aérea. El sistema GOLD ha sido muy usado para

identificar y clasificar la severidad de la limitación al flujo de aire en la EPOC, el estadio GOLD 1 se refiere a sujetos con una relación del volumen espiratorio forzado al minuto (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) menor a 0.7, pero preservación del VEF1 en GOLD estadios II, III y IV cuando la relación VEF1/CVF es menor al 80%, 50% y 30% de las cifras pronosticadas, respectivamente.

Individuos con EPOC y estadios similares de GOLD pueden presentar diferentes anomalías fisiopatológicas, observadas en la tomografía computada por las diferencias en la apariencia morfológica, las cuales inciden en el perfil fisiopatológico y genómico de la EPOC.³

IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN POR IMAGEN

Las modalidades de imagen usadas para EPOC son la radiografía, la tomografía computada y la imagen de resonancia magnética. En la tomografía computada, el enfisema pulmonar suele ser un hallazgo “incidental” común, ocurriendo en el 29% de los fumadores sometidos a escrutinio para cáncer pulmonar y en el 4% de los adultos sanos sometidos a exploraciones cardíacas.¹⁰

Las diferencias en las anomalías radiológicas y tomográficas se han determinado como fenotipos de EPOC, los cuales son: EPOC predominantemente enfisema, EPOC predominantemente vía aérea y mixto. Los subfenotipos descritos de la EPOC incluyen enfisema con variabilidad en la apariencia morfológica, anomalías de la vía aérea grande y obstrucción de la vía aérea pequeña.³

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS MORFOLÓGICOS

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

El propósito principal de la radiografía en los pacientes con enfisema es excluir comorbilidades; sin embargo, las anomalías radiológicas en los pacientes con EPOC son en gran medida los mismos que aquellos de enfisema, e incluyen incremento en el volumen pulmonar y destrucción pulmonar.

Cuando ambos hallazgos son usados como criterios de diagnóstico, se ha reportado una sensibilidad tan alta como el 80% para el diagnóstico en una placa simple de tórax, aunque la probabilidad de un diagnóstico definitivo depende de la severidad de la enfermedad. Cuando sólo los hallazgos de destrucción pulmonar son usados para el diagnóstico, la placa de tórax posee un 40% de sensibilidad.

Al diagnosticar el enfisema a través de una placa de tórax, es importante considerar el aumento en el volumen pulmonar (o sobreinflación); sin embargo, éste es un signo indirecto de la enfermedad y sus hallazgos son inespecíficos, incluso pueden estar ausentes en algunos pacientes con enfisema, pero presentes en pacientes con otras formas de EPOC.

Los hallazgos radiológicos de sobreinflación (como se observan en la **Figura 1**) incluyen los siguientes:

- Una altura pulmonar de 29.9 cm o más, medida desde el domo del diafragma derecho al tubérculo de la primera costilla.
- Aplanamiento del hemidiafragma en la proyección lateral, con una altura menor de 2.7 cm, medida con una línea perpendicular del ángulo anterior al posterior costo-diafragmático.
- Aplanamiento del hemidiafragma derecho en una proyección posteroanterior, con el nivel más alto del domo del hemidiafragma derecho menor a 1.5 cm medido con una línea perpendicular entre los ángulos costofrénicos lateralmente y el ángulo vertebro frénico medialmente.
- Incremento del espacio aéreo retroesternal mayor a 4.4 cm, medido tres cm debajo de la unión manubrio esternal.
- Situación del hemidiafragma derecho por debajo del nivel de la séptima costilla anterior.
- Ángulo esterno-diafragmático de 90 grados o mayor.

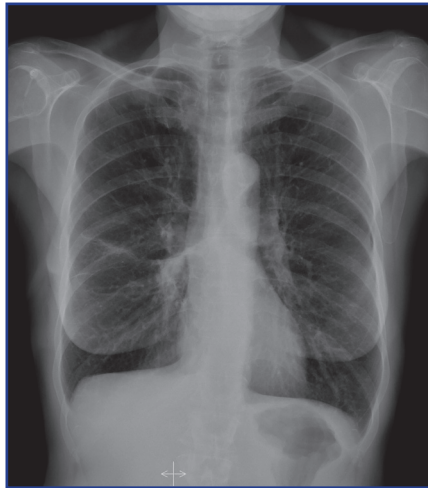


Figura 1. Proyección posteroanterior de tórax. Se identifica aumento en los volúmenes pulmonares con modificación de la morfología diafragmática

El borramiento de los ángulos costofrénicos y la visualización de las inserciones diafragmáticas en la vista posteroanterior son hallazgos comunes en el incremento en el volumen pulmonar, mientras que la inversión de los hemidiafragmas puede observarse en la proyección lateral (**Figura 2**).

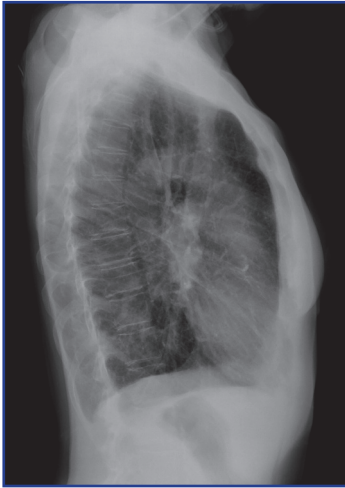


Figura 2. Inversión de los hemidiaframas



Figura 3. Bullas radiolúcidas

Usualmente, las bullas radiolúcidas son visibles en la periferia del pulmón, mientras que las marcas vasculares pulmonares no son visibles en el interior (**Figura 3**), pudiendo reflejar su presencia la ausencia focal o el desplazamiento de las estructuras vasculares. La visualización de bullas en la radiografía es el único signo específico de destrucción pulmonar por enfisema y por lo general significa que el enfisema paraseptal y el centrilobulillar son severos. Sin embargo, este hallazgo es poco frecuente y puede no reflejar la presencia de enfermedad generalizada.

Las anomalías vasculares relacionadas con enfisema incluyen áreas locales avasculares, distorsión de los vasos pulmonares, incremento de los ángulos de ramificación, pérdida de la sinuosidad vascular y disminución de los márgenes vasculares en la periferia.

HALLAZGOS EN LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE ALTA RESOLUCIÓN

En la tomografía computada de alta resolución (TCAR), los hallazgos morfológicos se describen de acuerdo con el enfisema y las manifestaciones tomográficas de la vía aérea. El enfisema se caracteriza por la presencia de áreas anormalmente bajas de baja atenuación, las cuales se distinguen con facilidad del parénquima pulmonar normal. La TCAR es muy certera en el diagnóstico de enfisema y los hallazgos se correlacionan con la patología.

La visualización de enfisema es secundaria a la observación directa de las características de destrucción parenquimatosa de los diferentes tipos de enfisema.

CLASIFICACIÓN DE ENFISEMA

El enfisema se clasifica en tres tipos según la distribución anatómica de las aéreas de destrucción pulmonar, recientemente descritos por la Sociedad Fleishner como: centrilobulillar, panlobular y paraseptal. En sus estadios iniciales, las tres formas pueden distinguirse morfológicamente con facilidad; sin embargo, las formas más severas son indistinguibles.¹²

ENFISEMA CENTRILOBULILLAR

El enfisema centrilobulillar (también llamado acinar proximal o centroacinar) se caracteriza principalmente por áreas de baja atenuación parenquimatosa, de pocos milímetros de diámetro y localizadas en la porción central del lobulillo pulmonar secundario. Normalmente carecen de una pared visible, pero se pueden apreciar paredes muy delgadas cuando las áreas de enfisema son muy extensas, probablemente debidas a la presencia de atelectasias o septos interlobulares adyacentes (**Figura 4**). Tiene distribución difusa, pero con predominio lobar superior, la enfermedad es típicamente más severa en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y segmento superior de los lóbulos inferiores.

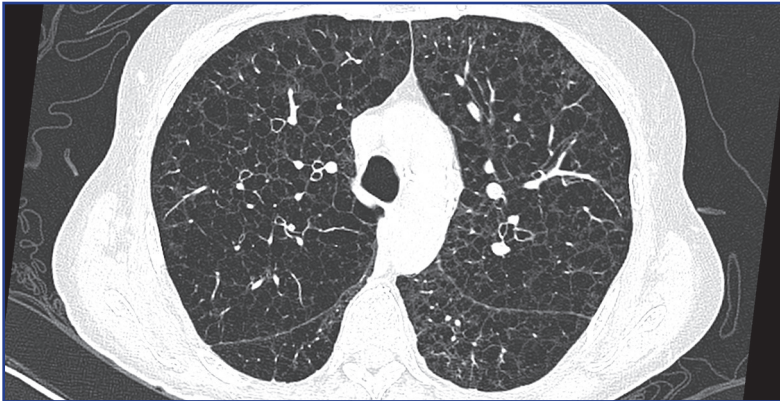


Figura 4. Enfisema centrilobulillar. TCAR en donde se identifican zonas de menor atenuación con pequeñas áreas hipodensas centrilobulillares, compatibles con enfisema centrilobulillar

Las áreas de baja atenuación pueden estar agrupadas en el centro del lobulillo pulmonar secundario rodeando las arterias centrilobulillares. Al aumentar la cantidad de áreas de enfisema centrilobulillar, las de baja atenuación confluyen, volviendo irreconocible la anomalía en el TCAR.

En el estatuto de la Sociedad Fleischner, bajo el criterio de extensión de enfisema, los subtipos definibles de EPOC se determinan visualmente de la siguiente manera:

- 1.- **Trazos:** mínimas lucencias centrilobulares que ocupan menos del 0.5% de una zona pulmonar.
- 2.- **Leve:** lucencias centrilobulares dispersas que involucran del 0.5% al 5% de una zona pulmonar.
- 3.- **Moderado:** la afección ocupa más del 5% de cualquier zona pulmonar.
- 4.- **Confluyente:** coalescencia de lucencias centrilobulares o lobulares con extensión a varios lobulillos secundarios.
- 5.- **Enfisema destructivo avanzado:** lucencias panlobulares e hiperexpansión de los lóbulos pulmonares.

ENFISEMA PANLOBULAR

También denominado panacinar, se caracteriza por una destrucción uniforme del lóbulo secundario, originando amplias áreas de atenuación pulmonar anormalmente bajas (**Figura 5**). Las estructuras vasculares pulmonares disminuyen de tamaño y cantidad. Este tipo de enfisema casi siempre aparece generalizado o más severo en los lóbulos inferiores y se asocia con la deficiencia del inhibidor de $\alpha 1$ antiproteasa. Por razones desconocidas, el enfisema panlobular también puede ocurrir en asociación con talcosis debido al uso de drogas intravenosas y en pacientes con síndrome de Swyer James.

En el enfisema panlobular severo, la apariencia característica de destrucción pulmonar extensa más la escasez de marcas vasculares son fácilmente distinguibles del parénquima pulmonar normal. Por otro lado, el enfisema panlobular leve a moderado puede ser difícil de detectar.

El enfisema panlobular no asociado a destrucción parenquimatosa con áreas focales de destrucción pulmonar o bullas puede confundirse con obstrucción de la vía aérea pequeña difusa y atrapamiento aéreo debido a bronquiolitis obliterante.

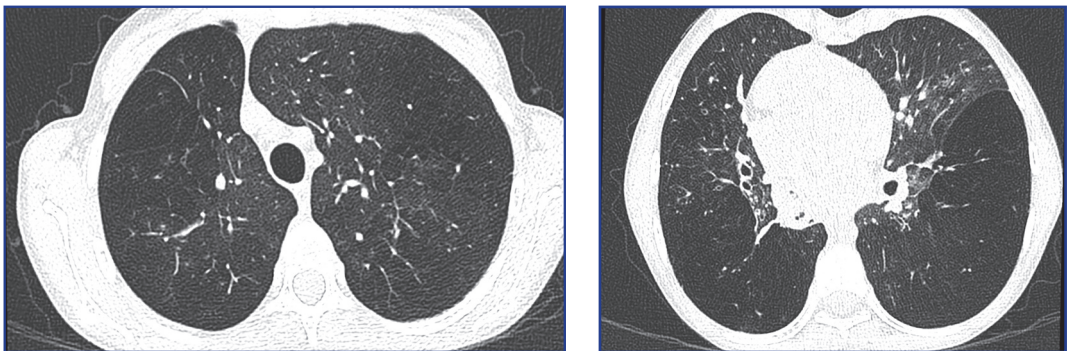


Figura 5. Enfisema panacinar. Se observan amplias zonas avasculares asociadas con la pérdida de la arquitectura normal parenquimatosa pulmonar, más evidente hacia los lóbulos inferiores

ENFISEMA PARASEPATAL

También conocido como acinar distal. Se caracteriza por el involucramiento de la parte distal del lóbulo secundario y, por tanto, es más evidente en localización subpleural. Las áreas de enfisema paraseptal tienen frecuentemente paredes visibles, pero son muy delgadas y corresponden por lo común a septos interlobulares. Incluso el enfisema paraseptal leve es fácil detectarlo en TCAR.

Otra manifestación común de enfisema paraseptal son las bullas o áreas de enfisema paraseptal mayores a un centímetro de diámetro, aunque también pueden presentarse en todos los tipos de enfisema e incluso como un fenómeno aislado.

El enfisema paraseptal ocurre en una sola fila adyacente a la superficie pleural, siendo más severo en los ápices, y se asocia con espacios aéreos quísticos mayores a un cm (**Figura 6**).

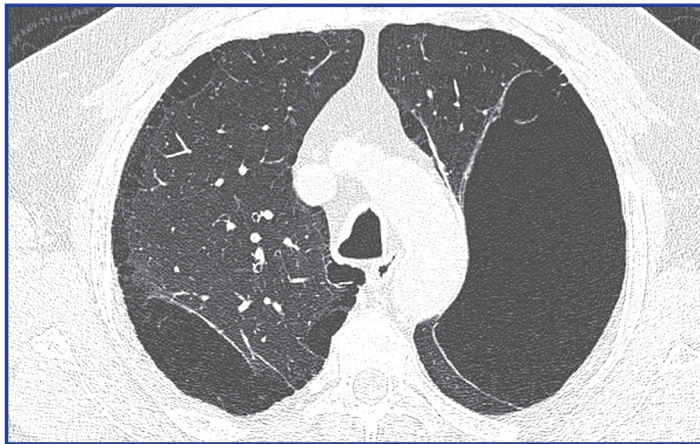


Figura 6. TCAR en la que se observa enfisema paraseptal, su localización subpleural y algunas imágenes lineales entre las zonas hipodensas, correspondientes a septos interlobulares residuales, en el lado izquierdo se observa la formación de bulla

El estatuto de la Sociedad Fleischner describe los siguientes subtipos de enfisema paraseptal para su subclasificación visual:

- 1.- Enfisema paraseptal leve:** son pequeñas lucencias (menores a un cm) bien delimitadas, yuxtapleurales en una fila.
- 2.- Enfisema paraseptal sustancial:** lucencias mayores a un cm subpleurales, de aspecto pseudoquístico o involucra bullas más allá de los ápices pulmonares.

ENFISEMA BULLOSO

El enfisema bulloso no representa una entidad patológica específica, pero se refiere a la presencia de enfisema asociado a grandes bullas y por lo regular se observa en pacientes con enfisema centrilobular o paraseptal (**Figura 7**).

Se ha descrito un síndrome de enfisema bulloso o enfisema bulloso gigante, “síndrome de pulmón evanescente” o “enfermedad bullosa primaria”, enfermedad que ocurre en hombres jóvenes y se caracteriza por la presencia de bullas grandes, progresivas, en lóbulos superiores, que ocupan un volumen pulmonar significativo de un hemitórax. Con frecuencia son asintomáticas, aunque el neumotórax espontáneo es común. Arbitrariamente, se considera enfisema bulloso gigante si las bullas ocupan al menos una tercera parte de un hemitórax. La mayoría de los pacientes son fumadores, pero esta entidad puede ocurrir en no fumadores.



Figura 7. TCAR en la que se distingue, corte axial a nivel de lóbulos superiores. Se observan amplias zonas avasculares, hipodensas, bilaterales, compatibles con una bullas

Las bullas suelen incrementar su tamaño progresivamente, disminuyendo o desapareciendo espontáneamente en raras ocasiones, esto cuando son resultado de infección secundaria u obstrucción de la vía aérea proximal.

HALLAZGOS MORFOLÓGICOS EN ENFERMEDAD DE VÍA AÉREA EN EPOC

Los pacientes con EPOC pueden presentar anomalías de la vía aérea pequeña y grande. En ellos, el grosor de la pared de la vía aérea es un importante factor predictor del riesgo de exacerbación aguda, con independencia del VEF1, y la evaluación cuantitativa del grosor de la vía aérea es menos subjetiva, aspecto que será expuesto más adelante.

El engrosamiento de la pared bronquial está presente por lo común en fumadores pesados con bronquitis crónica, debido a inflamación bronquial y remodelación. En la tomografía computada se reconoce como un incremento relativo del grosor de la pared bronquial comparado con los diámetros del lumen o de las arterias pulmonares adyacentes. Sin embargo, su diagnóstico es altamente subjetivo y se vincula con una amplia variabilidad interobservador.

La enfermedad de la vía aérea pequeña es el principal componente de la EPOC, tanto en enfisema como en enfermedad con predominio de la vía aérea, la cual también involucra vía aérea grande. La enfermedad de la vía aérea en forma aislada puede también ocurrir como anomalía primaria en la EPOC.

La bronquiolitis respiratoria en pacientes con EPOC puede ser visible en la tomografía computada como nódulos de atenuación en vidrio despulido de localización centrilobulillar, aunque las anomalías son sutiles y dependen del observador.

La enfermedad obstructiva de la vía aérea se identifica por atrapamiento aéreo en la fase espiratoria tomográfica o con el uso de pruebas de función pulmonar. En una TCAR en fase espiratoria la atenuación del parénquima pulmonar aumenta, considerándose que existe atrapamiento aéreo si esto no ocurre. El atrapamiento aéreo puede ser parcheado o difuso y es común en fumadores.

Los mecanismos propuestos de atrapamiento aéreo en la EPOC incluyen estrechez bronquiolar u obstrucción y/o enfisema con pérdida de la elasticidad requerida para la espiración normal.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS CUANTITATIVOS

INTRODUCCIÓN

Antes de 1970, eran requeridos los estudios histológicos y post mortem para evaluar los cambios estructurales pulmonares; pero la introducción de la tomografía computada hizo posible visualizar el tórax y la estructura pulmonar de forma no invasiva. En 1978, Rosenblum y cols. describieron las áreas de baja atenuación y densidad pulmonar promedio en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC.⁵

Para proporcionar información numérica de enfisema, Goddard y cols. desarrollaron un sistema de estratificación visual al estimar la cantidad de cortes axiales de tomografía, los cuales mostraron una fuerte asociación con la obstrucción al flujo de aire y con los especímenes histológicos. Posteriormente se desarrollaron técnicas automatizadas para segmentar el parénquima pulmonar y cuantificar el enfisema bajo el principio de que las regiones enfisematosas están representadas por áreas de baja atenuación en tomografía.

Una de esas técnicas se llama densitometría por tomografía y la otra se denomina densitometría percentilar, la cual involucra la elección de un promedio en la curva de distribución

que provee la densidad en Unidades Hounsfield (UH) en el que está distribuido un porcentaje de vóxeles.⁵

La cuantificación tomográfica del enfisema constituye una medición de resultados específicos para la modificación de la terapia, monitorización de progresión y respuesta a la terapia;^{4,13} también evalúa la presencia y extensión del enfisema, atrapamiento aéreo, características estructurales de la vía aérea en pacientes con EPOC y otras enfermedades pulmonares, incluyendo asma.¹⁴

La cuantificación se correlaciona bien con los hallazgos patológicos y funcionales pulmonares.¹⁵ El grado de enfisema por tomografía computada se asocia con el nivel de disnea, VEF1, capacidad de difusión de monóxido de carbono, frecuencia de exacerbaciones, índice de BODE (índice de masa corporal [B], grado de obstrucción al flujo de aire [O], nivel de disnea funcional [D], y capacidad al ejercicio [E]), así como las escalas de calidad de vida. Comparado con las pruebas de función respiratoria, la tomografía computada funcional refleja la estructura y función, provee información sobre la localización y tamaño de las lesiones y establece las medidas del volumen pulmonar.¹⁶ La densitometría tomográfica también ha demostrado asociación con la transferencia de monóxido de carbono, caminata de seis minutos, índice BODE y composición corporal.^{5,17}

En sujetos con enfisema relacionado con tabaquismo, se ha encontrado que el límite de concordancia del porcentaje de áreas de baja atenuación menores a -950 UH fue de -1.3% a +1.1%, sugiriendo que la tomografía computada puede detectar un cambio del 1.1% en la extensión de enfisema con un 95% de exactitud. Recientemente, Coxson y cols. descubrieron un promedio anual de decline en la densidad pulmonar de 1.13 g/L después de la corrección para el volumen pulmonar. El decline es más rápido en mujeres que en hombres, y en fumadores actuales que en ex fumadores.³

Varios autores han mostrado que los fumadores actuales tienen cantidades menores de enfisema que los ex fumadores. Incluso aún más intrigante, la extensión del “enfisema” parece incrementar mucho más rápido tras el cese del tabaquismo, reflejando una falla en la cuantificación de la atenuación pulmonar. Este efecto es debido al incremento de células inflamatorias inducidas por el tabaquismo en el pulmón de fumadores recientes, resultando en aumento en la atenuación pulmonar. Por tanto, el estatus tabáquico deberá ser considerado siempre al evaluar la severidad de enfisema por tomografía computada.³

La Sociedad de Radiología de Norteamérica promovió la estandarización de la densitometría pulmonar para la EPOC dentro del marco de la Alianza de Biomarcadores Cuantitativos de Imagen (QIBA®).¹⁸

Desde esta perspectiva, existen varios estudios multicéntricos de EPOC y asma que incluyen la evaluación tomográfica cuantitativa como método de seguimiento y evaluación de los pacientes, incluyendo Multi Ethnic Study in Atherosclerosis (MESA) Lung Study, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study, Genetic Epidemiology of COPD study (COPDGene), Canadian Cohort of Obstructive Lung Disease (CanCOLD) study¹² y Severe Asthma Research Program (SARP).¹⁴

De acuerdo con la cohorte ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), las observaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con EPOC, basada únicamente en espirometría, no capturan la complejidad de la enfermedad y la extensión del enfisema incrementa con el estadio GOLD.¹⁹

La evaluación cuantitativa MESA ha demostrado que el porcentaje de enfisema se asocia con todas las causas de mortalidad en pacientes con espirometría sin obstrucción al flujo de aire.¹⁰

Por otro lado, en el estudio COPDgene se demostró una fuerte correlación negativa entre el porcentaje de áreas de baja atenuación (% LAA) y VEF1, encontrándose un incremento en el enfisema con empeoramiento de la severidad de GOLD y que cualquier grado de enfisema visual más allá de los rastros de enfisema están asociados con un incremento en el riesgo de muerte, incluso después de ajustar la severidad cuantitativa del enfisema; así mismo, que el enfisema visualmente evidente se relaciona con un incremento de 2.3 veces en el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar.^{5,17}

Hoy en día se sabe que la tomografía cuantitativa pulmonar depende de la certeza, precisión y repetibilidad de las imágenes tomográficas con mediciones en atenuación del pulmón expresadas en Unidades Hounsfield (UH). Las medidas cuantitativas de enfisema se obtienen a capacidad pulmonar total (CPT) como porcentaje de vóxeles menores a -950 UH y las mediciones cuantitativas de atrapamiento aéreo se extraen de las imágenes obtenidas a Volumen Residual (VR) como porcentaje de vóxeles menores a -856 UH.¹⁴ Para asegurar mediciones de certeza existen varios factores críticos en el protocolo de exploración que deben ser considerados, como la exposición a la radiación, resolución temporal y espacial, kernel de reconstrucción, posición del paciente dentro del escáner, técnicas respiratorias y monitorización de las calibraciones del equipo.^{14,20}

Boedeker y cols. mostraron que diferencias en el algoritmo de reconstrucción tienen un gran efecto en la medición de áreas de baja atenuación. En particular, el uso de algoritmos de reconstrucción de sobrepeso resultan en una modificación del 9.4% en las mediciones tomográficas de enfisema, presumiblemente debido al incremento en el ruido simulando enfisema.³

Se ha señalado recientemente una alta correlación entre las medidas tomográficas y los hallazgos histopatológicos encontrados usando un promedio de -960 a -970 UH. Sin embargo, en el interés por equilibrar la sensibilidad y especificidad, el promedio a -950 UH es el más aceptado.³

El volumen pulmonar se determina en litros y el índice de enfisema en porcentaje; el índice de enfisema permite subdividir los fenotipos morfológicos en grados de severidad, de acuerdo con la Sociedad Fleishner.¹⁵ El uso de la misma técnica es particularmente importante en estudios longitudinales; por lo general se realiza una única adquisición cráneo caudal, en inspiración máxima del ápex pulmonar a la base y en fase espiratoria forzada.^{3,15}

Con base en la atenuación parenquimatosa normal del pulmón, el equipo proporciona los parámetros cuantitativos; estas mediciones de EPOC se dividen en medidas parenquimatosas y medidas de la vía aérea; las medidas parenquimatosas son: mediciones basadas en densidad, mediciones de heterogeneidad y medidas de tejido, mientras que las medidas de la vía aérea se caracterizan por parámetros de la vía aérea grande o vía aérea pequeña.

MEDIDAS PARENQUIMATOSAS

Las medidas parenquimatosas se basan en la densidad pulmonar y se asocian con la heterogeneidad y las medidas del tejido pulmonar.

MEDICIONES BASADAS EN DENSIDAD PULMONAR

Porcentaje de pulmón con densidad normal (NL%). Definido como el porcentaje de volumen pulmonar con atenuación normal de -950 a -701 UH (NL) para el volumen de pulmón total, resulta significativamente más útil que el porcentaje pronosticado de CVF y de la capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono.²¹

Atenuación pulmonar media (APM). Ésta es la medición más simple utilizada especialmente para fibrosis pulmonar, pero también sirve para estimar la extensión del enfisema. La APM tiene baja sensibilidad, por lo que otros índices basados en el histograma son más usados para la cuantificación con densitometría del enfisema y fibrosis pulmonar.¹⁸

Áreas de baja atenuación. Es una medida de densidad pulmonar definida como el porcentaje de vóxeles en el pulmón menores a un promedio específico. Aunque se han investigado numerosos promedios de densidad tomográfica, -950 UH es el más aceptado.²²

La máscara de densidades (**Figura 8**) es particularmente útil en la clasificación de enfisema leve/moderado y severo y se ha usado en el National Emphysema Trial (NETT) para identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse con la cirugía para reducir el volumen pulmonar.¹¹

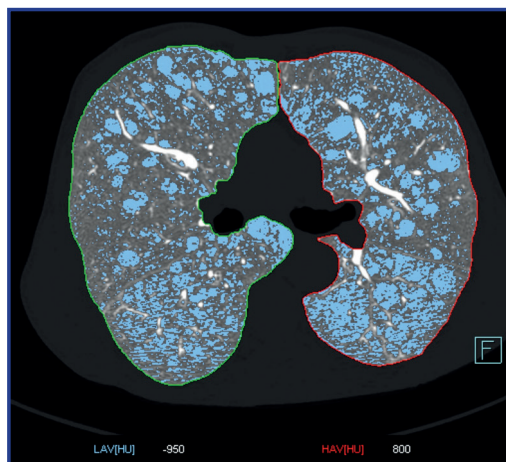


Figura 8. Imagen tomográfica cuantitativa, corte axial de una máscara de densidades, en donde los vóxeles menores a -950 UH son visualizados en azul

Áreas de alta atenuación. Es una medida de porcentaje de vóxeles en el pulmón entre -600 y -250 UH (**Figura 9**). Se ha demostrado que las áreas de alta atenuación se asocian con el tabaquismo e incrementan la posibilidad de anomalías intersticiales. También se ha establecido su asociación con marcadores de inflamación, remodelación de la matriz extracelular, reducción de la función pulmonar y alto riesgo de muerte.²²

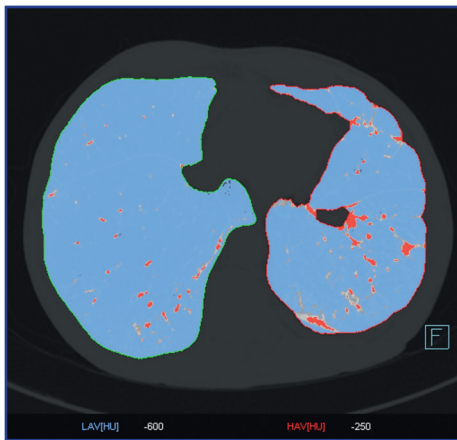


Figura 9. Áreas de alta atenuación. Tomografía cuantitativa, máscara de densidades en plano axial, en donde se observan en rojo los vóxeles con atenuación entre -600 y -250 UH; los vóxeles menores a -600 UH se identifican en color azul

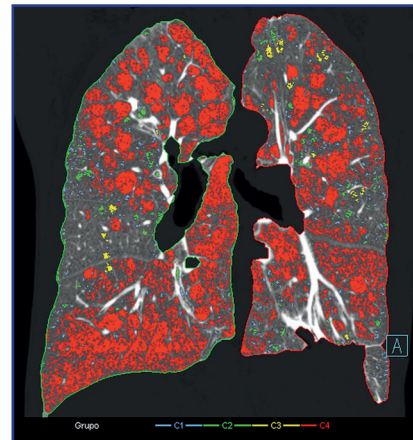


Figura 10. Análisis por cúmulos de baja atenuación. Máscara de densidades en plano coronal, en donde los vóxeles con tamaños determinados se encuentran agrupados en colores definidos para el tamaño requerido por el observador; así, los vóxeles en rojo tienen un tamaño diferente a los vóxeles en verde o amarillo

Análisis por cúmulos de baja atenuación. Provee una representación visual de enfisema como esferas o “cúmulos” de vóxeles. Los cúmulos muestran regiones pulmonares definidas por vóxeles conectados por debajo de un promedio específico, que se agrupan para su fácil visualización (**Figura 10**); esto indica el tamaño de los “hoyos enfisematosos”, así como regiones de atrapamiento aéreo realizando la fase espiratoria tomográfica y pueden usarse global o regionalmente para encontrar áreas de baja atenuación en regiones específicas del pulmón.²²

El análisis por cúmulos para la cuantificación de enfisema usando el tamaño de distribución de las regiones pulmonares de baja atenuación fue introducido por Mishima y cols., citados por Lynch y Nichio.^{3,4} Ellos incorporaron el concepto de geometría fractal, desarrollado por Mandelbro⁴ dentro de la evaluación cuantitativa de enfisema y mostraron que el tamaño de la frecuencia acumulada de distribución de las regiones de baja atenuación seguía una ley de poder caracterizada por un exponente (D).

Mishima y cols. demostraron que los valores de D se correlacionan significativamente con la capacidad de difusión obtenida en las pruebas de función respiratoria. Por tanto, Tanabe y cols.⁴ mostraron recientemente que los pacientes con EPOC e historia de exacerbación muestran mayores cambios anuales en el porcentaje de áreas de baja atenuación y D que aquellos sin exacerbación.^{3,4}

Percentil 15. Esta medida de densidad para estimar enfisema utiliza percentiles fijos en la frecuencia de distribución (**Figura 11**) y consiste en la elección de un punto en la escala del percentil donde el porcentaje acumulado de los vóxeles es menor que el valor de corte para determinar la atenuación correspondiente en ese punto sobre el histograma de frecuencias de la atenuación pulmonar (**Figura 12**). El percentil 15 se ha propuesto como medida de enfisema y su progression, así como destrucción parenquimatosa.^{3,21}

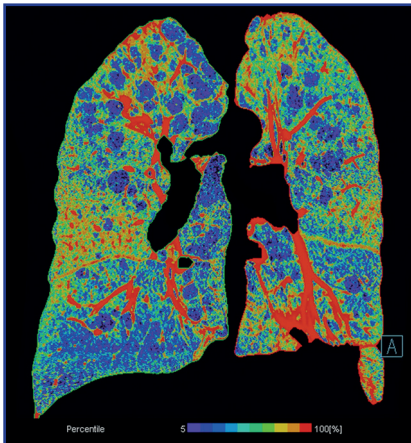


Figura 11. Análisis percentilar. Tomografía cuantitativa en plano coronal. Se observa máscara de densidades, en donde la distribución en color varía de acuerdo con el percentil determinado por el observador, como puede apreciarse en la barra inferior de la imagen



Figura 12. Histograma de frecuencias. El eje "x" indica atenuación y el eje "y" el percentil. En la gráfica se ubica el percentil 15 y se determina la atenuación correspondiente

Existe evidencia de que el abordaje por percentiles es mejor para la evaluación longitudinal de enfisema y menos sensible a cambios en los volúmenes pulmonares. La correlación histológica ha mostrado el valor óptimo percentilar de su determinación el primer percentil. Sin embargo, debido al ruido de la imagen y los artefactos de truncación del primer percentil, la mayoría de los estudios usan el percentil 15.³

Atrapamiento de aire. Es una medida de densidad pulmonar en tomografía en espiración forzada, usualmente definida como el porcentaje de vóxeles por debajo de -856 UH.²²

MEDIDAS DE HETEROGENEIDAD

Heterogeneidad del enfisema. Es una medida subrogada de la distribución de enfisema pulmonar y es considerada indicador de éxito cuando el enfisema es tratado con dispositivos de reducción de volumen. El patrón heterogéneo del enfisema se ha asociado con mejoría de los resultados seguida de la cirugía de reducción de volumen en pacientes con evidencia visual de enfisema en un lóbulo superior.²²

Cuantitativamente, la heterogeneidad del enfisema se ha definido como la diferencia en las áreas de baja atenuación entre el lóbulo blanco y el lóbulo no blanco adyacente ipsilateral, y la mayor heterogeneidad de enfisema entre lóbulos identifica a pacientes con mejor respuesta funcional y fisiológica a terapia con válvulas endobronquiales.²¹

El índice de heterogeneidad de enfisema (IH) se puede calcular entre los lóbulos superior e inferior. El porcentaje de áreas de baja atenuación se calcula como la suma de enfisema en el lóbulo superior izquierdo, superior derecho y medio, mientras el porcentaje de áreas de baja atenuación fue suma de los valores del lóbulo inferior derecho a izquierdo. El IH es un valor de +1 a -1. Cuando el enfisema está distribuido por igual a lo largo de los lóbulos o la extensión completa del pulmón entero es <1%, el IH es casi cero.²³

La heterogeneidad del inicio de la enfermedad y su progresión implica que no hay una trayectoria uniforme desde la ausencia de la enfermedad hasta el desarrollo de la obstrucción al flujo de aire, y que hay trayectorias en la progresión de la enfermedad más allá que la medida de VEF1. Además de los cambios estructurales en el pulmón que preceden al desarrollo de la obstrucción del flujo de aire, existen probablemente cambios funcionales locales que pueden iniciar o ayudar a la progresión de la enfermedad, cambios que pueden ser evaluados por tomografía computada con registro de la imagen a nivel regional.²⁴

MEDIDAS DE TEJIDO

Volumen. Es derivado de las mediciones densitométricas tomográficas, debido a que la atenuación de rayos X es directamente dependiente de la densidad. El volumen del tejido puede ser reportado por tercios, lóbulos, segmentos o pulmón. Un incremento localizado en el volumen pulmonar puede indicar un cambio en la enfermedad en pacientes con fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, o representar un cambio en pacientes con EPOC.²¹

Masa del tejido pulmonar. La masa del tejido pulmonar (gramos) es calculada mediante el volumen pulmonar. La densidad del tejido es 1.065 g/mL.²¹

MEDIDAS DE LA VÍA AÉREA

Las medidas de la vía aérea se subdividen en enfermedad de la vía aérea grande y pequeña.

VÍA AÉREA GRANDE

Nakano y cols. proporcionaron evidencia convincente de que las estructuras de la vía aérea central permiten la comprensión de la vía aérea más distal. Establecieron que la morfología de la vía aérea central de los fumadores proporciona datos sobre la remodelación de la vía aérea pequeña.²⁵

En contraste con la vía aérea pequeña, la vía aérea grande, anterior a la sexta generación, es fácilmente visible en los rastreos tomográficos inspiratorios y espiratorios.²⁴

El primer reporte de una relación potencialmente directa (pero estadísticamente significativa) entre el tamaño de la vía aérea y la función pulmonar demostró que los fumadores con mayor obstrucción al flujo espiratorio tienen vías aéreas con lúmenes más pequeños y áreas de pared más pequeñas. El incremento en el porcentaje del área de la pared ocurre debido a una disminución desproporcionada en el área del lumen comparada con el área de la pared. Por lo tanto, se ha sugerido que los pacientes con EPOC más severo tienen vías aéreas centrales más pequeñas.²⁵

Las múltiples dimensiones de la vía aérea deben ser proporcionadas, incluyendo: el grosor de la pared bronquial, área de la pared, área luminal, área total de la vía aérea, porcentaje del área de la pared (% WA) y el perímetro interno (Pi) (**Figura 13**). El parámetro estandarizado es Pi 10, se ha desarrollado para predecir la raíz cuadrada del área de la pared de una vía aérea hipotética de un perímetro interno de 10 mm.^{3,5}

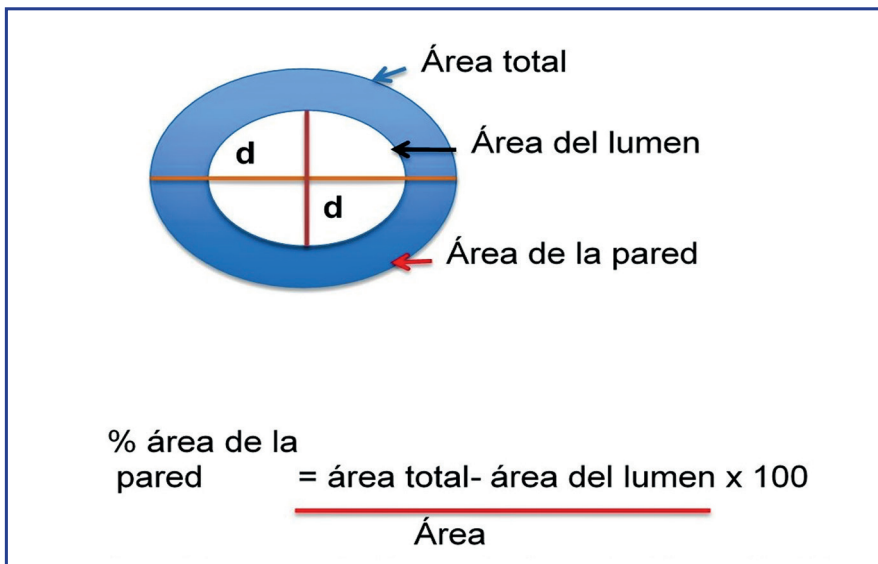


Figura 13. Esquema para la determinación y formulación del porcentaje del área de la pared

El Pi10 es significativamente más alto en fumadores actuales comparados con los ex fumadores, y esta diferencia significativa es persistente en todos los estadios GOLD. Lo anterior se debe a que el Pi10 en fumadores actuales refleja una combinación de inflamación de la vía aérea y remodelación de la vía aérea, mientras el efecto de inflamación es menor en ex fumadores.²⁶

La principal ventaja del Pi10 es que proporciona un índice estandarizado que resume el perímetro luminal y área de la pared de la vía aérea a través del árbol bronquial completo dentro de un único número, permitiendo comparaciones directas de la vía aérea entre sujetos.²⁶

El Pi10 se correlaciona con el VEF1, repuesta al broncodilatador, repuesta paradójica al broncodilatador y morbilidad respiratoria independiente de enfisema, así como con declive de la función pulmonar subsecuente. Pi 10 es mayor en pacientes sin obstrucción al flujo de aire, pero con síntomas respiratorios, y un Pi10 mayor puede predecir el desarrollo de obstrucción al flujo de aire en el seguimiento longitudinal.²⁴

El área de la pared expresada como un porcentaje del promedio incrementa conforme aumenta la severidad de la enfermedad, pero con cada generación de la vía aérea disminuye desproporcionadamente el diámetro luminal, con el consiguiente empeoramiento de la enfermedad, comparada con el área de pared por sí mismo, y estudios recientes han mostrado paredes de la vía aérea progresivamente más delgadas con empeoramiento de la severidad de la enfermedad.²⁴

La pared de la vía aérea es con frecuencia menos rígida y más colapsable en pacientes con EPOC, y el grado de colapso de la vía aérea en espiración puede ser evaluado en la tomografía computada. El colapso de la vía aérea central incluye el colapso dinámico de la vía aérea en espiración debido a la debilidad posterior de la membrana de la vía aérea grande, así como traqueomalacia debido a la debilidad cartilaginosa. Aunque la vía aérea de conducción ofrece la mayor resistencia al flujo de la vía aérea en EPOC, el colapso mayor al 50% de la vía aérea grande durante la espiración causa, probablemente, obstrucción adicional. Por tradición, el diagnóstico se realiza mediante broncoscopia o tomografía dinámica; el colapso de la vía aérea central visualizada es común en EPOC, presente en cerca del 5% de los pacientes con EPOC y se asocia con una peor calidad de vida, mayor grado de disnea y alta frecuencia de exacerbaciones.²⁴

VÍA AÉREA PEQUEÑA

La vía aérea pequeña es el principal contribuidor de la obstrucción al flujo de aire en la EPOC, estudios histológicos confirman metaplasia epitelial, hiperplasia de células caliciformes y fibrosis peribronquial. La imagen tomográfica no puede observar directamente la vía aérea pequeña, ya que se encuentra más allá del máximo de resolución. El signo indirecto es el atrapamiento de gas, el cual puede ser usado como marcador subrogado; se define como la carencia de reducción de volumen después de la espiración y es vista como áreas de baja atenuación en espiración.^{5,19}

La morfometría de la pared de la vía aérea puede originar falsos resultados, especialmente en la vía aérea pequeña y en particular si se usan técnicas automatizadas.^{25,27}

El grosor de la pared y la estrechez del lumen son componentes críticos de la enfermedad de la vía aérea pequeña, esos cambios reflejan la remodelación mural, el proceso reparativo y un depósito de exudado mucoso inflamatorio. Existen otras dos contribuciones de las dimensiones del lumen en tomografía: estructura de la vía aérea nativa y pérdida de la integridad del parénquima circundante.²⁵

En la evaluación cuantitativa de la vía aérea pequeña el porcentaje de vóxeles con atenuación por debajo de -856 unidades Hounsfield (UH) en la fase espiratoria es indicador de atrapamiento de gas en sujetos con asma (**Figura 14**). En los pacientes con EPOC, este promedio de atenuación no distingue del gas atrapado debido a enfisema o por enfermedad de la vía aérea.¹⁹

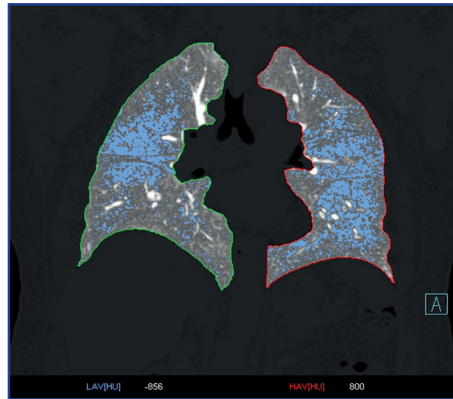


Figura 14. Atrapamiento aéreo. Tomografía cuantitativa. Máscara de densidades en proyección coronal, fase espiratoria, todos los vóxeles con atenuación menor a -856 UH se identifican en azul, lo que cuantifica el atrapamiento aéreo, pero no distingue si es por vía aérea o enfisema

Los vóxeles menores a -950 UH en inspiración y menores a -856 UH en espiración se llaman “vóxeles enfisematosos”, mientras los mayores de -950 UH en inspiración y menores a -856 UH en espiración son llamados “enfermedad de la vía aérea funcional” y representan áreas de atrapamiento de gas no enfisematoso.¹⁷

Por tanto, las medidas de la vía aérea pequeña en la tomografía son definidas como:

1. Atrapamiento aéreo en espiración (E_{-856}): es el porcentaje de vóxeles pulmonares con atenuación menor a -856 UH en la imagen tomográfica espiratoria. Esto se ha llamado “porcentaje de atrapamiento aéreo”.¹⁹

2. Relación de espiración a inspiración de la atenuación pulmonar media (E/I APM):

es la relación de atenuación pulmonar media en el histograma de densidad en los rastreos inspiratorios y espiratorios.^{19,28}

3. Cambio del volumen relativo (CVR₋₈₅₆₋₉₅₀): de acuerdo con Matsuoka y cols., es la diferencia entre los valores inspiratorios y espiratorios del volumen pulmonar relativo, el cual es delimitado por el volumen pulmonar con atenuación entre -856 y -950 UH dividido por el volumen pulmonar sin enfisema. El volumen pulmonar relativo es expresado como el volumen pulmonar con atenuación entre -856 y -950 UH/ volumen pulmonar con atenuación mayor a -950 UH.¹⁹

Se ha demostrado que la relación E/I APM y CVR₋₈₅₆₋₉₅₀ tienen correlación con la función pulmonar, así como la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida.

El grado de atrapamiento de aire y las áreas de sobreinflación son importantes para determinar la pérdida funcional.²⁸

Un aspecto final de la evaluación cuantitativa de la vía aérea que debe ser mencionado, es que está influenciado por la generación de la vía aérea, por lo que las medidas obtenidas de las generaciones más distales del árbol bronquial proveen mejores estimaciones de la vía aérea pequeña responsables de las fallas espirométricas observadas clínicamente.^{3,25}

CLASIFICACIÓN CUANTITATIVA DE LA EPOC

La clasificación tomográfica de la EPOC de acuerdo con el fenotipo (predominio de enfisema, predominio de la vía aérea, o mixto) está basado en la apariencia morfológica de los cambios patológicos relacionados con la limitación del flujo de aire.²⁹

Fujimoto y cols. estudiaron la relación entre los cambios morfológicos de EPOC evaluados visualmente en la tomografía y las características clínicas de la enfermedad y sus tres fenotipos identificables (A, se caracteriza por ausencia o mínimo enfisema con o sin engrosamiento de la pared bronquial; E, se caracteriza por enfisema sin engrosamiento de la pared bronquial y M, se caracteriza por enfisema con engrosamiento de la pared bronquial). Ellos encontraron que los pacientes con fenotipo M muestran un incremento significativo en el porcentaje de VEF1 pronosticado en respuesta al tratamiento con broncodilatador en comparación con aquellos con fenotipo E.²⁹

La EPOC no puede ser clasificada por extensión de enfisema únicamente, también deben ser considerados otros parámetros, incluyendo las dimensiones de la vía aérea.²⁹

En la **Tabla 1** se caracterizan los fenotipos de EPOC en términos de las mediciones cuantitativas tomográficas de la extensión de enfisema, mencionados previamente en lo referido sobre el porcentaje de extensión de acuerdo con el estatuto de la Sociedad Fleishner, así como el engrosamiento de la vía aérea y el grado de atrapamiento aéreo sin enfisema.²⁹

Tabla 1. Características de los fenotipos tomográficos en la EPOC

Fenotipo EPOC	Enfisema (% LAA)	Grosor de la pared de la vía aérea (% WA)	Atrapamiento aéreo (V. Rel)
Predominante enfisema	Moderado a severo	Ninguno a leve	Ninguno a leve
Predominante vía aérea	Ninguno a leve	Moderado a severo	Moderado a severo
Mixto			
Remodelación de la vía aérea más que enfisema	Moderado a severo	Moderado a severo	Moderado a severo
Enfisema más que remodelación de la vía aérea	Moderado a severo	Moderado a severo	Ninguno a leve

ALTERACIONES VASCULARES

La enfermedad vascular pulmonar está bien descrita en la EPOC y es un predictor significativo de mortalidad. Aunque la vasculatura pulmonar periférica, determinada por el área seccional de los vasos menores a 5 mm², podría hipotéticamente disminuir en paralelo al incremento de la destrucción enfisematosa en EPOC, la interacción puede ser más compleja y depender de la vasoconstricción hipóxica.³¹ Se sabe que las alteraciones vasculares están estrechamente relacionadas con la extensión de enfisema, más que a la obstrucción de la vía aérea.²³

La relación entre el diámetro de la arteria pulmonar principal y la aorta están asociadas con las mediciones de la presión arterial pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones.^{5,23} La hipertensión pulmonar ocurre típicamente en una subpoblación de pacientes con EPOC avanzada, cuando la limitación al flujo de aire es severa y/o se asocia a hipoxia; sin embargo, se sabe que no existe correlación entre la presión arterial pulmonar media y la extensión del enfisema.³¹

Una relación arteria aorta/arteria pulmonar mayor a uno se correlaciona con hipertensión arterial pulmonar y es predictor independiente de exacerbaciones futuras severas que requieren hospitalización. La hipertensión pulmonar en la EPOC está asociada con un “podamiento” de las estructuras vasculares distales en las regiones periféricas de los pulmones y un área seccional de los vasos pequeños, menor a cinco mm², se correlaciona inversamente con la presión arterial pulmonar.¹⁷

Estudios previos sugieren que la disminución en el tamaño de las estructuras vasculares en la EPOC pueden ser resultado de la disfunción endotelial de una manera más significativa

que de la compresión vascular por enfisema. Por tanto, no es necesario realizar un número de mediciones vasculares en cada sección en lóbulos individuales, dado que una única medición puede representar la alteración vascular en el pulmón completo.²³

Los estudios cuantitativos pueden mostrar una “poda” vascular de las arterias pulmonares pequeñas y reducción de la evaluación perfusoria pulmonar en la tomografía espectral de doble energía.³²

Otras alteraciones vasculares asociadas con la EPOC son embolismo pulmonar y enfermedad coronaria. La prevalencia de embolismo pulmonar en pacientes con EPOC y la sospecha de embolismo pulmonar es del 6.2%.⁷

Las calcificaciones coronarias se encuentran con frecuencia en la tomografía para el seguimiento de los pacientes con EPOC y en los programas de escrutinio de cáncer pulmonar. Los estudios han demostrado buena correlación de los marcadores de calcio con la predicción de eventos cardiovasculares y todas las causas de mortalidad, más que VEF1 y la extensión de enfisema.⁷

Las alteraciones vasculares pulmonares no son exclusivas de estadios avanzados de EPOC, también se han encontrado en EPOC leve y en fumadores con pruebas funcionales normales.²⁹

COMPLICACIONES Y EXACERBACIONES ASOCIADAS CON LA EPOC

Las exacerbaciones de EPOC se caracterizan por un deterioro agudo en síntomas respiratorios, función o ambos, visibles en la evaluación tomográfica. Esos episodios son responsables de altas cifras de morbilidad y mortalidad, son eventos críticos en la historia de la enfermedad y están asociados con una pérdida acelerada de la función pulmonar y pobre calidad de vida. La hospitalización para las exacerbaciones agudas representa cerca de 18 billones de dólares en costos anuales en Estados Unidos y se relacionan con una mortalidad del 21% al año y del 55% a los cinco años.^{7,33}

Las exacerbaciones agudas de EPOC están definidas como un incremento en la disnea, tos o producción de esputo, garantizando una modificación en la terapia. Esas exacerbaciones agudas resultan por lo común de la adquisición de cepas bacterianas, infecciones virales o exposición a la contaminación.³³

El grupo ECLIPSE encontró que la frecuencia de exacerbaciones se incrementa en paralelo con la limitación al flujo de aire y que las mujeres reportan más exacerbaciones que los hombres con el estadio GOLD.¹⁹ El grosor de la pared bronquial y el enfisema cuantitativo están asociados con un rango de exacerbaciones anualmente, de tal forma que un incremento de un mm en el grosor de la pared bronquial se relacionó con un incremento de 1.8 veces más en el rango de exacerbaciones.¹⁷

La presencia de colapso de la vía aérea central está asociada con el aumento de 1.5 veces en el número total de exacerbaciones y 1.8 veces más el incremento de exacerbaciones severas.¹⁷

Las exacerbaciones de EPOC disminuyen conforme pasa el tiempo desde que se dejó de fumar.¹⁰ Las complicaciones agudas de EPOC incluyen neumonía, infección de bullas, neumotórax, edema pulmonar y cáncer.³⁴

Los eventos cardiovasculares subclínicos incluyen isquemia, falla cardiaca y tromboembolismo pulmonar, este último es la causa de cerca del 25% de las exacerbaciones severas. En modelos multivariados, el incremento en el diámetro de la arteria pulmonar, porcentaje del volumen pulmonar, porcentaje del área de la pared de la cuarta generación y atrapamiento de gas, están asociados con exacerbaciones severas.³³

Las bronquiectasias son particularmente prevalentes, hay estudios que demuestran que el 50% de los pacientes con EPOC tienen evidencia tomográfica de la enfermedad. Cuando están presentes, las bronquiectasias se relacionan con mayor obstrucción al flujo de aire, incremento de las exacerbaciones, inflamación de la vía aérea alta y sistémica, así como alta mortalidad.⁵

Los cambios fibróticos han demostrado ser comunes en la EPOC y confieren un pronóstico peor. Además, puede ser difícil de diagnosticar por pruebas funcionales ya que podrían normalizarse como efecto opuesto a la sobreinflación pulmonar.⁵

Otras características de imagen asociadas con la EPOC incluyen: alta frecuencia de eventración diafragmática, mayor grosor de la pared de la vía aérea, nódulos centrilobulillares, anomalías reticulares, atelectasias lineales, cifosis y un menor diámetro torácico transversal interno comparado con los sujetos control. Es importante reconocer que esas características de imagen contribuyen a la restricción espirométrica.¹⁷

CONCLUSIONES

En la evaluación de los pacientes con EPOC, deben tomarse en consideración, los hallazgos morfológicos, funcionales, características técnicas en la toma de las proyecciones radiológicas y en la evaluación del contexto clínico del paciente. En cuanto al género, las mujeres tienen áreas lumbales más pequeñas, diámetros internos más pequeños y grosor de la pared menores que los hombres en vía aérea segmentaria y subsegmentaria; sin embargo, el porcentaje del área de la pared es mayor en mujeres que en hombres.

Estos factores explican, en parte, las diferencias en la susceptibilidad por sexo al desarrollo de obstrucción al flujo de aire en la EPOC. La vía aérea más pequeña es también vista en sujetos con historia de asma infantil, quienes muestran tendencia a un mayor riesgo de obstrucción al flujo de aire persistente en la etapa adulta, debido a debilidad cartilaginosa o redundancia de la pared membranosa posterior, por lo que se asocia a peor calidad de vía respiratoria, así como mayor frecuencia en los eventos respiratorios agudos.¹⁷

Las medidas tomográficas no están asociadas con cáncer pulmonar, con independencia de otras medidas.³⁵

Un número de características tomográficas predicen un cambio en la función pulmonar en el tiempo. Por cada 5% en el incremento de enfisema por tomografía, se asocia con un 1.3 ml/ año de declive adicional en VEF1.¹⁷ La masa pulmonar predice el declive de la función pulmonar, de tal forma que un incremento de 100 g en la masa pulmonar se relaciona con 4.7 ml/ año mayor declive en el VEF1, sugestivo de anomalías parenquimatosas inflamatorias que predicen progresión.

La enfermedad de la vía aérea pequeña predice probablemente enfisema en una proporción sustancial de pacientes con EPOC. El incremento en la enfermedad de la vía aérea pequeña funcional del 5% en los pacientes con obstrucción al flujo de aire fue asociado con 4.5 ml/ año adicional en el declive en VEF1.¹⁷

Se ha demostrado que el incremento en las dimensiones de la pared bronquial está vinculado con la mortalidad de las exacerbaciones y que Pi10 se relaciona significativamente con un menor FEV1% previsto.^{5,6}

Finalmente, los hallazgos morfológicos y cuantitativos tomográficos expresan la complejidad de la enfermedad y proveen información que permite dar seguimiento, evaluación, tratamiento y pronóstico de los pacientes con EPOC.

FUENTES CONSULTADAS

1. Soo Lee K, Franquet T, Han J, Johkoh T. *Müller's diseases of the lung: radiologic and pathologic correlations*. Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
2. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic imaging. Pulmonary and cardiovascular radiology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2017.
3. Lynch DA, Al-Qaisi ML. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2013;28(5):284-290.
4. Nishio M, Matsumoto S, Koyama H et al. Emphysema Quantification by Combining Percentage and Size Distribution of Low-Attenuation Lung Regions. *Am J Roentgenol* 2014;202(5): W453-458.
5. Ostridge K, Wilkinson TMA. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 2016;48(1):216-228.
6. Wechalekar K, Garner J, Gregg S. Pre-surgical evaluation of lung function. *Semin Nucl Med* 2019;49(1):22-30.
7. Wang DC, Shi L, Zhu Z, Gao D, Zhang Y. Seminars in cancer biology genomic mechanisms of transformation from chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer. *Semin Cancer Biol* 2017; 42:52-59.
8. Lim J, Lee K, Lim JK, Kim HJ. Relationship between emphysema severity and the location of lung cancer in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Roentgenol* 2015;205(3):540-545.
9. Sekine Y, Hata A, Koh E, Hiroshima K. Lung carcinogenesis from chronic obstructive pulmonary disease: characteristics of lung cancer from COPD and contribution of signal transducers and lung stem cells in the inflammatory microenvironment. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(7):415-421.
10. Carr LL, Jacobson S, Lynch DA et al. Features of COPD as predictors of lung cancer. *Chest* 2018;153(6):1326-1335.
11. Hoffman EA, Lynch DA, Barr RG, van Beek EJR, Parraga G. Pulmonary CT and MRI phenotypes that help explain COPD pathophysiology and outcomes. *J Magn Reson imaging* 2017;43(3):544-557.
12. Yang J, Angelini ED, Smith BM et al. Explaining radiological emphysema subtypes with unsupervised texture prototypes: MESA COPD Study. *Med Comput Vis Bayesian Graph Model Biomed imaging* 2017; 2017:69-80.
13. Balbinot F, da Costa Batista Guedes A, Zainoe Nascimento D et al. Advances in imaging and automated quantification of pulmonary diseases in non-neoplastic diseases. *Lung* 2016;194(6):871-879.
14. Sieren JP, Newell JD, Barr RG et al. SPIROMICS Protocol for multicenter quantitative computed tomography to phenotype the lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(7):794-806.

15. Martin SP, Gariani J, Hachulla A et al. Impact of iterative reconstructions on objective and subjective emphysema assessment with computed tomography: a prospective study *Eur J Radiol* 2017;27(7):2950-2956.
16. Wang X, Duan J, Du Y, Shen N, He B, Yuan H. Trapping volumetric measurement by multidetector CT in chronic obstructive pulmonary disease: effect of CT threshold. *Med Phys* 2013;40(8).
17. Bhatt SP, Washko GR, Hoffman EA et al. Imaging advances in chronic obstructive pulmonary disease: insights from COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;199(3):1-68.
18. Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis* 2017;9(9):3319-3345.
19. Agusti A, Calverley PMA, Celli B et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11(1):122.
20. Gallardo-Estrella L, Lynch DA, Prokop M et al. Normalizing computed tomography data reconstructed with different filter kernels: effect on emphysema quantification. *Eur J Radiol* 2016;26(2):478-486.
21. Balbinot F, Batista C, Zaione D et al. Advances in imaging and automated quantification of pulmonary diseases in non-neoplastic diseases. *Lung* 2016;194(6):871-879.
22. Herth FJF, Sieren J, Schirm J, Wood S, Schuhmann M. The modern art of reading computed tomography images of the lungs: quantitative CT. *Respiration* 2018;95(1):8-17.
23. Yu N, Wei X, Li Y, Deng L, Jin C, Guo Y. Computed tomography quantification of pulmonary vessels in chronic obstructive pulmonary disease as identified by 3D automated approach. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):1-7.
24. Bodduluri S, Reinhardt JM, Hoffman EA, Newell JD, Bhatt SP. Recent advances in computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):281-289.
25. Diaz A, Estépar RSJ, Washko GR. Computed tomographic airway morphology in chronic obstructive pulmonary disease remodeling or innate anatomy? *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(1):4-9.
26. Charbonnier J, Pompe E, Moore C et al. Airway wall thickening on CT: relation to smoking status and severity of COPD. *Respir Med*. 2019; 146:36-41.
27. Achenbach T, Kunz RP, Heussel CP. MDCT assessment of airway wall thickness in COPD patients using a new method: correlations with pulmonary function tests. *Eur J Radiol* 2008;18(12):2731-2738.
28. Kim EY, Seo JB, Lee HJ et al. Detailed analysis of the density change on chest CT of COPD using non-rigid registration of inspiration /expiration CT scans Global Initiative for Obstructive Lung Disease. *Eur J Radiol* 2014;25(2):541-549.
29. Matsuoka S, Yamashiro T, Washko R et al. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiographics* 2010;30(1):55-66.
30. Kauczor H, Wielpütz MO, Jobst BJ et al. Computed tomography imaging for novel therapies of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2019;34(3):202-213.
31. Dournes G, Laurent F, Coste F et al. Computed tomographic measurement of airway remodeling and emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Acad Radiol* 2015;191(1):63-70.
32. Silva M, Milanese G, Seletti V, Ariani A, Sverzellati N. Pulmonary quantitative CT imaging in focal and diffuse disease: current research and clinical applications. *Br J Radiol* 2018;91(1083).
33. Wells JM, Washko GR, Han MK et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012;367(10):913-921.
34. Baik JH, Ko JM, Park HJ. Pitfalls in radiographic interpretation of emphysema patients. *Can Assoc Radiol J* 2019;67(3):277-283.
35. Schwartz AG, Lusk CM, Wenzlaff AS et al. Risk of lung cancer associated with COPD phenotype based on quantitative image analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(9):1341-1348.

RIESGO PERIOPERATORIO EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Fernando Flores Trujillo, Alejandra Velázquez Montero, Enrique Fleuvier Morales López, Carlos Espinosa de los Monteros Sánchez

*Es más fácil prever el destino,
que escapar a él.
Salvador Elizondo*

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa frecuente de morbilidad, mala calidad de vida y mortalidad debido a las complicaciones que presenta. Es común que los pacientes con esta condición requieran algún tipo de intervención quirúrgica (extratorácica, intratorácica o pulmonar, entre otras), situación que de por sí conlleva un alto riesgo para que presenten complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP) debido a la obstrucción crónica y disfunción diafragmática que padecen.

Entre los factores de riesgo que incrementan las posibilidades de CPP son la cirugía de urgencia, sitio quirúrgico, edad, sangrado, duración de la anestesia y volumen corriente. Y la EPOC se asocia, además, con un mayor riesgo de neumonía postoperatoria, falla respiratoria, infarto al miocardio, paro cardíaco, sepsis, reintervención quirúrgica e insuficiencia renal.

Existen estrategias para reducir las CPP (tanto preoperatorias como intraoperatorias y postoperatorias), entre ellas la rehabilitación y fisioterapia pulmonar, así como el control del dolor.

El riesgo preoperatorio debe valorarse con pruebas de función pulmonar para calcular la estimación de la función pulmonar postoperatoria, entre estas herramientas destacan el ARISCAT, el Índice de falla respiratoria de Arozullah y la calculadora de Gupta, además del algoritmo de evaluación preoperatoria.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una de las principales causas de muerte en el mundo. En el año 2012, más de tres millones de personas murieron por la EPOC, lo que equivale al 6% de las causas globales de muerte. Esta enfermedad representa un reto importante en salud pública y la principal causa crónica de morbilidad y mortalidad. Los pacientes sufren una mala calidad de vida durante años, esto debido a las comorbilidades y complicaciones que presenta la enfermedad, y se espera que su impacto aumente en las próximas décadas.^{1,2}

Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias en pacientes con EPOC son comunes y la principal causa de morbimortalidad perioperatoria. Es frecuente que un paciente con EPOC requiera una intervención quirúrgica de cualquier tipo, ya sea extratorácica (abdominal, ortopédica, neurológica, entre otras), intratorácica e incluso pulmonar), siendo la EPOC por sí misma un factor de alto riesgo para presentar complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP).

Es escasa la literatura sobre la evaluación preoperatoria de la EPOC como un protocolo específico. El objetivo de este capítulo es mostrar información sobre este tópico y facilitar a los clínicos un abordaje perioperatorio para reducir o evitar complicaciones.³

COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS EN LA EPOC. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO

Al menos una CPP ocurre en el 33% de la población general cuando se somete a una cirugía no cardiotorácica, son principalmente la necesidad de oxigenoterapia prolongada (19.6%) y la atelectasia (17%). Los pacientes con ≥ 1 CPP, aunque sea leve, presentan un aumento significativo en la mortalidad postoperatoria temprana, en admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y durante la estancia hospitalaria prolongada.

La incidencia de CPP oscila entre el 5 y el 80%, dependiendo del tipo de población y el criterio utilizado para definir la complicación,⁴ mientras que los factores de riesgo significativos para CPP son: cirugía de urgencia (OR= 4.47), sitio quirúrgico (abdominal/pélvico OR= 2.54), edad (OR= 1.03), administración de coloides (OR= 1.75), oxigenación preoperatoria (OR= 0.86), sangrado (OR= 1.17), duración de la anestesia (OR= 1.14) y volumen corriente.

Entre las CPP más comunes se incluyen atelectasias, broncoespasmo, neumonía y exacerbación de la enfermedad pulmonar crónica, obstrucción aguda de vías respiratorias, complicaciones de apnea obstructiva del sueño, derrame pleural, neumonitis química, edema pulmonar, hipoxemia secundaria a síndrome abdominal compartamental y ruptura o laceración traqueal.³

Con el objetivo de estudiar la asociación entre la EPOC y la morbimortalidad tanto postoperatoria como durante la estancia hospitalaria, se analizó la base de datos del Programa

Nacional de Mejoramiento en Calidad Quirúrgica (2007-2008), que incluye a casi 500 mil pacientes intervenidos con diversos tipos de cirugía, encontrándose que casi 22 mil pacientes (el 5%) presentaban EPOC.

La mediana de estancia hospitalaria fue de cuatro días vs. un día, y la tasa de mortalidad a 30 días del 6.7% vs. el 1.4% en pacientes con y sin EPOC, respectivamente ($p=0.0001$).

Mediante un modelo de regresión y 50 comorbilidades controladas, la EPOC se asoció de manera independiente con una mayor morbilidad postoperatoria ($OR=1.35$, $p=0.0001$) y mortalidad ($OR=1.29$, $p=0.0001$).

En un análisis multivariado, con cada complicación postoperatoria individual como desenlace de interés se demostró que la EPOC se relacionó con mayor riesgo de neumonía postoperatoria, falla respiratoria, infarto al miocardio, paro cardíaco, sepsis, reintervención quirúrgica e insuficiencia renal ($p=0.05$).⁵

Cuadro 1. Asociación de la EPOC con mayor riesgo para 20 complicaciones postoperatorias mayores⁵

Complicación	OR
Neumonía	1.71
Reintubación	1.54
Falla en destete de la ventilación en las primeras 48 h	1.45
Dehiscencia de herida	1.45
Choque séptico	1.44
Paro cardíaco	1.29
Falla renal aguda con diálisis	1.28
Infarto al miocardio	1.25
Insuficiencia renal creatinina >2 mg/dL (no diálisis)	1.17
Sepsis	1.13

En un estudio que incluyó a 89 pacientes con EPOC, se observaron CPP en el 7%, entre las que destacaron neumonía, insuficiencia respiratoria y mayor estancia hospitalaria, aunque sin decesos. Tampoco se detectaron diferencias en relación con el empleo de anestesia general o local, ni en cirugía laparoscópica o abierta. Las complicaciones se asociaron más bien a edad ($R=1.18$), tratamiento de la EPOC ($R=0.099$), cirugía abdominal alta ($OR=21.2$) y tiempo quirúrgico ≥ 5 hrs ($OR=95$).⁶

El 40% de los pacientes con cáncer pulmonar son candidatos a resecciones curativas; sin embargo, y a pesar del desarrollo de técnicas quirúrgicas y un mejor manejo perioperatorio, las complicaciones ocurren en el 12 al 40% de los casos, lo que coincide con una estancia hospitalaria más prolongada y constituyen la principal causa de mortalidad hasta en el 84%.⁷

Al menos una CPP ocurrió en el 16.6% de los pacientes con cáncer pulmonar vs. el 30% de cáncer pulmonar más EPOC, comparado con espirometría normal (10.0%, $p=0.001$). La complicación más frecuente fue la neumonía ($p=0.001$), seguida de fístula persistente ($p=0.037$)⁷ y los factores de riesgo más importantes fueron el Índice de masa corporal (IMC, OR= 0.80), capacidad de difusión pulmonar (DLCO, OR= 0.97) y mayor tiempo quirúrgico (OR= 1.01).⁷

Otras complicaciones observadas en pacientes con EPOC de moderado a muy grave según la espirometría (mediante el forced expiratory volume at 1 second: FEV1) o DLCO < 40% y consumo máximo de oxígeno (VO2 max) > 10 ml/kg/min sometidos a resección quirúrgica por cáncer pulmonar fueron neumonectomía (14%), lobectomía (56%) y segmentectomía o nodulectomía (22%), muerte (4%) y complicaciones postoperatorias (41%: atelectasia 8%, fibrilación auricular 4%, edema pulmonar 2%, neumonía 4%, hemotórax 2%, enfisema subcutáneo 6%, insuficiencia respiratoria aguda 4% y requerimiento de oxígeno 18%).⁸

EVALUACIÓN PREOPERATORIA EN LA EPOC

FISIOPATOLOGÍA PULMONAR EN LA EPOC

El aumento de la hiperreactividad de las vías respiratorias es una preocupación durante el perioperatorio. A medida que la EPOC progresa, la limitación del flujo de aire aumenta debido a una serie de mecanismos. La inflamación con el estrechamiento resultante y la pérdida de pequeñas vías respiratorias conduce a una mayor resistencia de las vías respiratorias. La extensión de este daño se mide por la reducción en el FEV1 y la relación FEV1/FVC (forced vital capacity).⁹ En un paciente sin enfermedad obstructiva, al menos el 80% de la espiración tiene lugar en el primer segundo ($FEV1/FVC \geq 0.8$), siendo un FEV1/FVC posterior al broncodilatador en el primer segundo < 0.70 el límite para definir la obstrucción del flujo de aire (**Figura 1**).

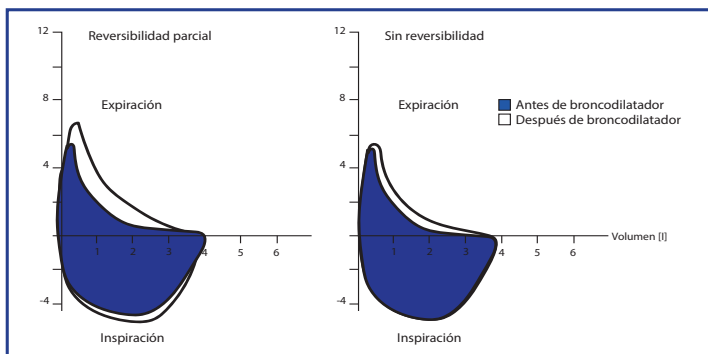


Figura 1. Curvas de flujo/volumen y respuesta a broncodilatador en EPOC. Curvas de flujo de volumen después de la prueba de broncoespasmolisis, en ausencia de respuesta asumir que se trata de una enfermedad con obstrucción persistente⁴²

Las complicaciones pulmonares postoperatorias se explican por la alteración en la fisiología pulmonar y representan los cambios pulmonares que ocurren con la anestesia. El volumen pulmonar se reduce después de un procedimiento quirúrgico, siendo éste un factor importante que contribuye al desarrollo de complicaciones pulmonares postoperatorias.^{10,11}

La cirugía de tórax y abdominal superior se asocian a la disminución de los volúmenes pulmonares. La capacidad vital (CV) se reduce entre un 50 y un 60% y puede permanecer así hasta una semana. La capacidad residual funcional (CRF) decrece alrededor de un 30%, lo que contribuye al riesgo de atelectasias, éstas, a su vez, aumentan el riesgo de translocación bacteriana, neumonía y alteraciones en la relación ventilación perfusión (V/Q), dando como resultado hipoxemia postoperatoria.^{10,11}

Otras alteraciones observadas son los efectos residuales de los anestésicos y opioides postoperatorios, que deprimen el impulso respiratorio y, en consecuencia, se disminuye el volumen corriente y se inhibe la tos y el aclaramiento mucociliar, aumentando el riesgo de neumonía.¹² La disfunción diafragmática se debe al bloqueo neuromuscular residual, al dolor postoperatorio y al vendaje compresivo torácico o entablillado.¹³⁻¹⁵

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LAS CPP

Las estrategias para reducir las CPP se dividen en preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias. Una estrategia preoperatoria es dejar de fumar, ya que parece mejorar la cicatrización de las heridas y la recuperación pulmonar postoperatoria. La duración deseable de abandono del hábito tabáquico es al menos de ocho semanas.¹⁶⁻¹⁸

Conviene optimizar el tratamiento para lograr la mejor función pulmonar posible. Se recomienda el uso de glucocorticoides antes de la inducción anestésica en pacientes que hayan recibido > 20 mg de prednisona por día o su equivalente durante más de tres semanas durante los seis meses anteriores.¹⁹

La rehabilitación pulmonar es otra estrategia que se recomienda sobre todo antes de una cirugía de alto riesgo. Se debe educar al paciente para realizar ejercicio preoperatorio, ejercicios aeróbicos y entrenamiento muscular inspiratorio, además de capacitarlo para realizar maniobras de expansión pulmonar que incluyan inspirometría incentivada y ejercicios de respiración profunda voluntaria.²⁰⁻²²

Otras estrategias preoperatorias son las siguientes:²³

- Corregir los niveles de electrolitos y líquidos, especialmente en pacientes que consumen diuréticos o broncodilatadores.
- Controlar adecuadamente la hiperreactividad de las vías respiratorias.
- Evaluar los cambios en la cantidad y calidad del esputo, la presencia de alergias y factores desencadenantes de la exacerbación.

- Tratar las infecciones cuando se identifiquen. No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos.
- Seguir las pautas de las guías de EPOC (por ejemplo, la GOLD): “para prevenir CPP, los pacientes con EPOC estable clínicamente sintomáticos o con capacidad de ejercicio limitada deben ser tratados intensamente antes de la cirugía con todas las medidas ya bien establecidas para aquellos con EPOC estable que no van a someterse a cirugía”.
- Evaluar las condiciones comórbidas asociadas con EPOC y mantenerlas estables.
- Asegurar una hidratación adecuada para disminuir la viscosidad de las secreciones. No se ha confirmado la utilidad de los mucolíticos orales para disminuir las secreciones.
- Proporcionar suplementos nutricionales a pacientes con anorexia o caquexia pulmonar para promover el aumento de peso y mejorar la función corporal.
- Obtener un electrocardiograma. La evidencia de dilatación cardíaca derecha obligaría a descartar hipertensión arterial pulmonar.

De entre las estrategias intraoperatorias, la selección del tipo de anestesia y el bloqueador neuromuscular son las más importantes. La anestesia neuroaxial se prefiere sobre la general en pacientes con alto riesgo de CPP, pues la anestesia que dura entre tres y cuatro horas se asocia con neumonía postoperatoria.^{24,25}

Los bloqueadores neuromusculares preferidos son los no despolarizantes; la reversión del bloqueo es esencial, ya que el bloqueo residual se asocia con hipoventilación^{14,26} y se sugiere evitar las benzodiacepinas porque aumentan la mortalidad.²⁷ Algunos anestésicos (isoflurano y ketamina) tienen propiedades broncodilatadoras y otros protegen contra el aumento de la resistencia de las vías respiratorias durante la intubación traqueal (propofol).

El uso de broncodilatadores, esteroides y lidocaína, según sea necesario para pacientes con EPOC, conlleva el riesgo de desarrollar una mayor resistencia de las vías respiratorias o complicaciones respiratorias transoperatorias o postoperatorias debido a la intubación traqueal.

Las estrategias para reducir las CPP continúan durante el postoperatorio e incluyen el uso rutinario de descompresión con sonda nasogástrica después de la cirugía abdominal que aumenta el riesgo de neumonía.

En pacientes seleccionados, las maniobras de expansión pulmonar reducen las CPP e incluyen fisioterapia pulmonar, ejercicios de respiración profunda, inspirometría incentivada,²⁸ respiración con presión positiva intermitente y CPAP (10 cm H₂O de forma continua durante seis horas). También es importante valorar la transferencia de pacientes con EPOC grave a la UCI o a un entorno monitorizado durante el postoperatorio temprano.

La ventilación con protección alveolar es otra medida, se calcula el volumen corriente de 6-8 ml/kg y PEEP de 6-8 cmH₂O, así como el proporcionar oxigenación y evitar el atrapamiento de aire y la hiperinflación para pacientes con ventilación mecánica; en un modo convencional de ventilación esto se logra mediante un tiempo espiratorio prolongado y una frecuencia respiratoria baja. La hipercapnia permisiva con monitorización del pH y la PaCO₂.

Debe realizarse una monitorización cuidadosa de O₂ suplementario postoperatorio para pacientes con EPOC grave y pulsioximetría, esto para mantener la saturación de O₂ entre 88% y 91%. Se recomienda el inicio de ventilación no invasiva en casos de exacerbación.

El control del dolor postoperatorio puede ayudar a minimizar las CPP al permitir la deambulación temprana y mejorar la capacidad del paciente para realizar respiraciones profundas,^{26,29} pero, a su vez, debe tenerse cuidado con el uso de analgésicos y sedantes, ya que pueden precipitar broncoespasmo o insuficiencia respiratoria por hipercapnia. Es conveniente iniciar con enoxaparina a dosis trombotrófica para prevenir la embolia pulmonar.

VALORACIÓN DEL RIESGO PREOPERATORIO. PUNTAJES Y CALCULADORAS

Es indispensable una historia clínica y exploración física completas para identificar los factores de riesgo, nivel de tolerancia al esfuerzo, tos o disnea inexplicables, cianosis, sobrepeso, apnea del sueño, disminución de los ruidos respiratorios, sibilancias, crepitantes, ronquidos, espiración prolongada, edema de miembros inferiores, plétora yugular, hepatomegalia y reforzamiento o desdoblamiento del segundo ruido en foco pulmonar.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Aunque las pruebas de función pulmonar son útiles en pacientes con EPOC, no son necesarias en la mayoría de los pacientes que se someterán a cirugía extratorácica y tampoco ayudan a estimar un riesgo determinado.³⁰ En un estudio de pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 50% del pronosticado), las pruebas de función pulmonar preoperatorias no predijeron el riesgo de CPP.³¹

Evaluación de la oxigenación e hipercapnia. Los datos actuales no apoyan el uso preoperatorio de la gasometría arterial para estratificar el riesgo de CPP.

Radiografía de tórax. No es necesaria en la mayoría de los pacientes, solamente en aquellos sometidos a intervenciones quirúrgicas de alto riesgo (abdomen superior, esófago y cirugía torácica).

Pruebas de ejercicio. Son utilizadas para evaluar a los pacientes con función pulmonar anormal y determinar la seguridad de la cirugía de resección pulmonar planeada. La prueba de caminata de seis minutos se correlaciona bien con la tasa y la severidad de las CPP.³² Si un paciente puede caminar 350-400 m a un ritmo razonable sin disnea, supera el umbral de cuatro equivalentes metabólicos que se requieren para la cirugía electiva.^{33,34} Otras pruebas de laboratorio que indican un mayor riesgo de CPP incluyen BUN > 30 mg/dl y albumina < 3.5 mg/dL.³⁰

CÁLCULO DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA. FÓRMULAS

FEV₁ postoperatorio = [100 - (número de segmentos a resecar x 5.26) / 100] x FEV₁ preoperatorio.

Los pacientes con FEV1 calculado en $> 1.4L$ son considerados de bajo riesgo. En el caso de pacientes con obstrucción moderada y grave y DLCO $< 60\%$, está indicada la gammagrafía ventilatoria/perfusoria.

Pérdida de función pulmonar esperada = $FEV1$ preoperatorio X porcentaje de pulmón funcional a intervenir X número de segmentos.

El punto de corte en esta situación sería de $FEV1 > 0.8 L$.

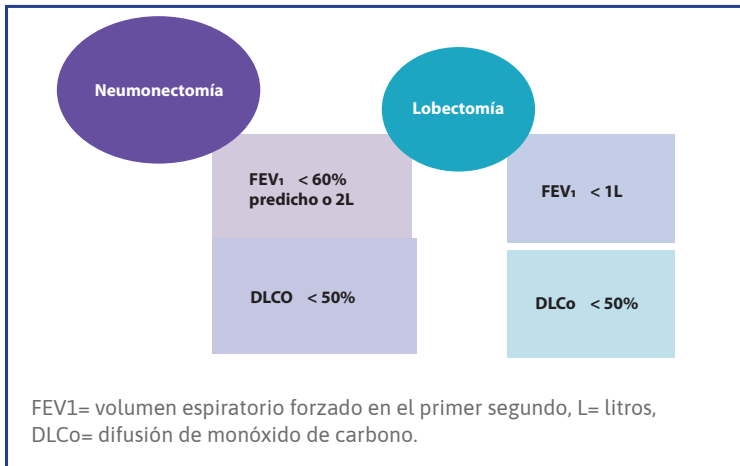


Figura 2. Resultados de pruebas de función pulmonar que orientan a la posibilidad de un tipo de intervención pulmonar con menor riesgo postoperatorio

PUNTAJES DE VALORACIÓN DE RIESGO PREOPERATORIO

El Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia (ARISCAT)³⁵ predice la incidencia global de CPP (de cualquier gravedad) al asignar un puntaje ponderado de siete factores de riesgo independiente (**Cuadro 2**).

Entre sus ventajas destaca el uso de información clínica disponible y la estimación de CPP; mientras que entre las desventajas se encuentra la inclusión de complicaciones menores que podrían no afectar los desenlaces o contribuir significativamente a la mortalidad.

Por su parte, el Índice de falla respiratoria de Arozullah predice la incidencia de falla o insuficiencia respiratoria postoperatoria (ventilación mecánica por ≥ 48 hrs) (**cuadros 3 y 4**).³⁶

Cuadro 2. Índice de riesgo ARISCAT para factores predictores de CPP³⁵

Factor	Odds ratio ajustado (95%IC)	Puntuación de riesgo
Edad, años		
≤ 50	1	
50-80	1.4 (0.6-3.3)	3
> 80	5.1 (1.9-13.3)	16
Saturación de oxígeno preoperatorio		
≥ 96%	1	
91-95%	2.2 (1.2-4.2)	8
≤ 90%	10.7 (4.2-28.1)	24
Infección respiratoria el mes pasado	5.5 (2.6-11.5)	17
Anemia (hemoglobina preoperatoria ≤ 10 g/dl)	3 (1.4-6.5)	11
Incisión quirúrgica		
Abdomen superior	4.4 (2.3-5.5)	15
Intratorácica	11.4 (1.9-26.0)	24
Duración de la cirugía, horas		
≤ 2	1	16
2-3	4.9 (2.4-10.1)	23
≥ 3	9.7 (2.4-19.9)	6
Clase de riesgo	Puntaje en marcador de riesgo	Índice de complicación pulmonar %
Baja	< 26	1.6
Intermedia	26-44	13.3
Alta	≥ 45	42.1

Cuadro 3. Índice de falla respiratoria de Arozullah³⁶

Predictor preoperatorio	Valor puntual
Tipo de cirugía	
Aneurisma de la aorta abdominal	27
Torácica	21
Neurocirugía, abdomen superior, vascular periférico	14
Cuello	11
Cirugía de urgencia	11
Albumina < 3.0 g/dl	9
Nitrógeno ureico sanguíneo > 30 mg/dl	8
Estado funcional parcial o totalmente dependiente	7
Historia de enfermedad obstructiva crónica	
≥ 70 años	6
60 a 69 años	4

Cuadro 4. Desempeño del Índice de falla respiratoria de Arozullah³⁶

Clase	Puntuación total	Porcentaje de falla respiratoria
1	≤ 10	0.5
2	11 a 19	1.8
3	20 a 27	4.2
4	28 a 40	10.1
5	> 40	26.6

La Calculadora de Gupta para falla respiratoria y neumonía postoperatoria (**Cuadro 5**)^{37,38} predice el riesgo de falla en el destete de la ventilación mecánica dentro de las 48 horas después del procedimiento quirúrgico o de la intubación / reintubación postoperatoria. El riesgo calculado de Gupta para la neumonía postoperatoria se deriva de un modo similar al Índice de la falla respiratoria.

Cuadro 5. Calculadora de Gupta para riesgo postoperatorio de falla respiratoria y neumonía³⁸

Procedimiento	Introducir <input type="text" value="0"/>	1 para anorrectal 2 para aórtico 3 para bariátrico 4 para cerebro 5 para mama 6 para cardiaco 7 para oído/nariz/garganta (excepto tiroides/paratiroides) 8 para boca, esófago, duodeno/hepatopancreatobiliar 9 para vesícula, apéndice, suprarrenal y bazo 10 para hernia (abdominal, inguinal, femoral) 11 para intestino delgado y colon 12 para cuello (tiroides y paratiroides) 13 para obstétrico/ginecológico 14 para ortopédica/extremidad no vascular 15 para abdominal, otros 16 para vascular periférico 17 para piel 18 para columna 19 para torácico no esófago 20 para vena 21 para urológico	
Clase ASA	Introducir <input type="text" value="0"/>	1-5 Clase ASA	Riesgo postoperatorio Estimado para falla respiratoria 0%
Caso urgente	Introducir <input type="text" value="0"/>	1 para urgente 0 no urgente	
Estado funcional	Introducir <input type="text" value="0"/>	2 para pacientes estado funcional totalmente dependiente 1 para pacientes con estado funcional parcialmente dependiente 0 para quienes son totalmente independientes	
Sepsis	Introducir <input type="text" value="0"/>	3 para pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica preoperatoria (SRIS) 2 para pacientes con choque séptico preoperatorio 1 para pacientes con sepsis preoperatorio 0 para ninguna condición anterior	

Hasta que la muerte los separe

Procedimiento	Introducir <input type="text" value="0"/>	1 para anorrectal 2 para aórtico 3 para bariátrico 4 para cerebro 5 para mama 6 para cardiaco 7 para oído/nariz/garganta (excepto tiroides/paratiroides) 8 para boca, esófago, duodeno/hepatopancreatobiliar 9 para vesícula, apéndice, suprarrenal y bazo 10 para hernia (abdominal, inguinal, femoral) 11 para intestino delgado y colon 12 para cuello (tiroides y paratiroides) 13 para obstétrico/ginecológico 14 para ortopédica/extremidad no vascular 15 para abdominal, otros 16 para vascular periférico 17 para piel 18 para columna 19 para torácico no esófago 20 para vena 21 para urológico		
Clase ASA	Introducir <input type="text" value="0"/>	1-5 Clase ASA	Riesgo estimado para neumomía postopetatoria	0%
Edad	Introducir <input type="text" value="0"/>	Edad en años		
EPOC	Introducir <input type="text" value="0"/>	1 para estadio GOLD 2-4 (VEF1 ≤ 80%p) 0 Espirometría normal VEF1 > 80%		
Estado funcional	Introducir	2 para pacientes estado funcional totalmente dependiente 1 para pacientes quienes tienen estado funcional parcialmente dependiente 0 para quienes son totalmente independientes		
Sepsis	Introducir <input type="text" value="0"/>	3 para pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica preoperatoria (SRIS) 2 para pacientes con choque séptico preoperatorio 1 para pacientes con sepsis preoperatorio 0 para ninguna condición anterior		
Tabaquismo	Introducir <input type="text" value="1"/>	1 para tabaquismo dentro del año previo al procedimiento 0 no tabaquismo		

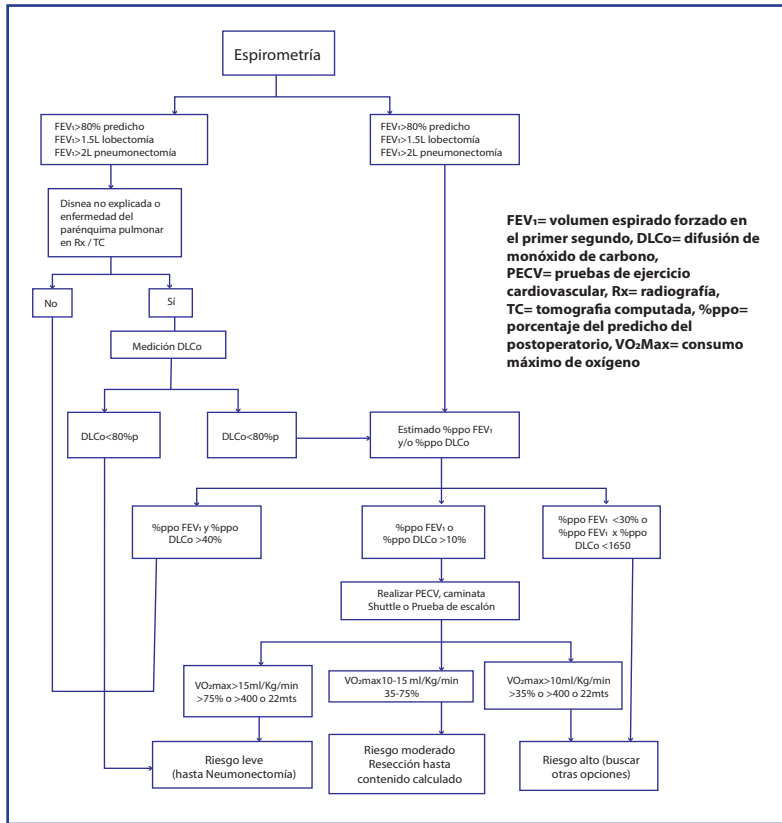


Figura 3. Algoritmo de evaluación preoperatoria³⁹⁻⁴¹

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES

1. Debido a que son predecibles y prevenibles, es importante considerar las CPP.
2. Detectar los siguientes factores de riesgos: edad > 50 años, EPOC, falla cardíaca congestiva, pobre salud general (ASA), dependencia funcional, apnea obstructiva del sueño, tabaquismo activo, hipertensión pulmonar, hipoxemia e hipoalbuminemia (< 3.5 gr/dL).
3. Factores de riesgo del procedimiento: cirugías largas (> 3 h), cirugía de urgencia, bloqueadores neuromusculares de larga acción (como pancuronio) y cirugías de abdomen superior, torácicas, aortica, cabeza o cuello, y neurológicas.
4. La historia clínica y la exploración física son las herramientas más importantes para la valoración preoperatoria del riesgo postoperatorio.
5. En algunos pacientes, la espirometría preoperatoria, la imagen de tórax y las pruebas de esfuerzo pueden identificar factores de riesgo que requieran modificar estrategias preoperatorias.

6. Se recomienda una espirometría en aquellos sujetos con disnea inexplicable, intolerancia al esfuerzo y en caso de EPOC, con el objetivo de descartar una exacerbación.
7. Se requiere una radiografía de tórax reciente (no mayor a seis meses) para los pacientes > 50 años de edad y en enfermedades cardíacas o pulmonares con cirugía de alto riesgo.
8. Si son accesibles las pruebas de ejercicio cardiopulmonar o la prueba de caminata de seis minutos, deberían emplearse para evaluar a los pacientes con pruebas anormales de función pulmonar y poder determinar la seguridad de las cirugías de resección pulmonar programadas.

En la actualidad existen cuatro índices de riesgo pulmonar para ofrecer una estimación cuantitativa del riesgo de falla respiratoria, de neumonía y de CPP en general de fácil acceso en línea.

Finalmente, la evaluación preoperatoria puede elaborarse de acuerdo con el algoritmo que se muestra en la **Figura 3**.³⁹⁻⁴¹

FUENTES CONSULTADAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442:2012-2030.
3. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE et al. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-95.
4. Smith PR, Baig MA, Brito V, Bader F, Bergman MI, Alfonso A. Postoperative pulmonary complications after laparotomy. *Respiration* 2010; 80(4):269-274.
5. Gupta H, Bala Ramanan MD, Prateck MBBS Gupta MD. Impact of COPD on Postoperative Outcomes. Results From a National Database. *Chest* 2013;143(6):1599-1606.
6. Numata T, Nakayama KS, Yumino Y et al. Risk Factors of postoperative complications in patients with asthma and COPD; *BMC Pulmonary Medicine* 2018;18(1):4. doi: 10.1186/s12890-017-0570-8.
7. Kim EU, Kim JT, Chang CH et al. Prevalence and risk factors for postoperative pulmonary complications after lung cancer surgery in patients with early stage COPD. *Int J COPD* 2016;1:1317-1326.
8. Hafiek H, Valera JL, Togores B, Torrecilla JA, Sauleda J, Cosío BG. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption. *Eur J Cardio Thor Surg* 2016;50:772-779.
9. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653.
10. Meyers JR, Lembeck L, O’Kane H, Baue AE. Changes in functional residual capacity of the lung after operation. *Arch Surg* 1975;110(5):576-583.
11. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 1981;60(1):46-52.
12. Sugimachi K, Ueo H, Natsuda Y et al. Cough dynamics in oesophageal cancer: prevention of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1982;69(12):734-736.
13. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(9):1095-1103.
14. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107(1):130-137.
15. Ford GT, Whitelaw WA, Rosental TW, Cruse PJ, Guenter CA. Diaphragm function after upper abdominal surgery in human. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(4):431-436.
16. Mastracci TM, Carli F, Finley RJ et al. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications. *J Am Coll Surg* 2011;212(6):1094-1096.
17. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD002294.

18. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012;59(3):268-279.
19. Celli BR. Perioperative respiratory care of the patient undergoing upper abdominal surgery. *Clin Chest Med* 1993; 14(2):253-261.
20. Carli F, Scheede-Bergdahl C. Prehabilitation to enhance perioperative care. *Anesthesiol Clin* 2015; 33(1):17-33.
21. Hulzebos EH, Smit Y, Helders PP, van Meeteren NL. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD010118.
22. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD010356.
23. Mandra A, Simić D, Stevanović V, Ugrinović D, Skodrić V, Kalezić N. Preoperative considerations for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Chir Lugosl* 2011;58(2):71-75.
24. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD010108.
25. Fagevik OM, Hahn I, Nordgren S, Lönnroth H, Lundholm K. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997;84(11):1535-1538.
26. Van Lier F, van der Geest PJ, Hoeks SE et al. Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 2011;115(2):315-321.
27. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53(6):494-497.
28. Do Nascimento Junior P, Módolo NS, Andrade S et al. Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(2):CD006058.
29. Van der Leeden M, Huijsmans R, Geleijn E et al. Early enforced mobilisation following surgery for gastrointestinal cancer: feasibility and outcomes. *Physiotherapy* 2016;102(1):103-110.
30. Qaseem A, Snow V, Fitterman N et al. Clinical efficacy assessment subcommittee of the American College of Physicians. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144(8):575-580.
31. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152(5):967-971.
32. Awdeh H, Kassak K, Sfeir P, Hatoum H, Bitar H, Husari A. The SF-36 and 6-minute walk test are significant predictors of complications after major surgery. *World J Surg* 2015; 39(6):1406-1412.
33. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94(2):188-196.
34. Karpman C, Benzo R. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1315-1320.
35. Canet J, Gallart L, Gomar C et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010;113(6):1338-1350.
36. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000;232(2):242-253.
37. Gupta H, Gupta PK, Fang X et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest* 2011; 140(5):1207-1215.
38. Gupta H, Gupta PK, Schuller D et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11):1241-9.
39. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-172.
40. Brunelli A, Anthony W, Kim AK, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
41. Salati M, Brunelli A. Preoperative assessment of patients for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(4):289-94.
42. Berger MM, Gust R. Perioperative evaluation der Lungefunktion. *Der Anaesthetist* 2005;54(3):273-288.

ESTRATEGIAS DE LA MEDICACIÓN DE RESCATE EN EL CONTROL DEL ASMA

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Delfino Alonso Martínez, José Guillermo Carrillo Rodríguez, Enrique Fleuvier Morales López, Teresa de Jesús Suárez Landa, Margarita Fernández Vega

*Respirar para sentir que estoy viva,
y puedo respirar sin ti.
Respirar, respirar, respirar.
Respirar, respirar, respirar.
Bebe*

RESUMEN

El asma se caracteriza por la inflamación crónica de las vías aéreas, manifestada con sibilancias, disnea, tos y opresión retroesternal variables en tiempo, intensidad y limitación variable al flujo aéreo espiratorio, desencadenados por diversos factores. Existen varios fenotipos de asma de acuerdo con sus características clínico-fisiológicas, con consecuencias y respuesta al tratamiento diferentes. El diagnóstico es clínico y funcional y su tratamiento se basa en esquemas de mantenimiento y rescate, sin olvidar las exacerbaciones del asma, escenario en el cual el plan de autocontrol por parte del paciente resulta de mucha utilidad.

Como medicación de rescate, el uso de esteroides inhalados-formoterol en un dispositivo, estrategia de la terapia SMART, ha demostrado su efectividad para el control del asma, reducir exacerbaciones y hospitalizaciones, en comparación tanto con un β agonista de acción corta a dosis por razón necesaria y otras combinaciones fijas de esteroide y agonistas de larga acción de receptores β adrenérgicos (LABA).

DEFINICIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria heterogénea, caracterizada principalmente por la inflamación crónica de las vías aéreas, con síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión pectoral y tos que varía en tiempo e intensidad, junto con una limitación variable al flujo aéreo espiratorio, desencadenada por factores como el ejercicio, exposición a alérgenos, irritantes, cambios climáticos o infecciones respiratorias virales.¹

Los síntomas y la limitación al flujo aéreo llegan a resolverse de forma espontánea o en respuesta al tratamiento farmacológico, desapareciendo por semanas e incluso meses. Sin embargo, los pacientes pueden experimentar exacerbaciones de la enfermedad que llegan a poner en peligro sus vidas.

El asma está asociada con la hiperreactividad de la vía aérea por estímulos directos o indirectos que ocasionan inflamación crónica. Estas características son persistentes, incluso cuando los síntomas se ausentan o la función pulmonar está normal.¹

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y EL BRONCOESPASMO

Existen factores predisponentes y desencadenantes que, cuando se combinan en diferentes momentos, provocan los síntomas característicos de la enfermedad. Los factores predisponentes asociados a los alelos de los genes que participan en el asma y la interacción con los estímulos del medio ambiente desarrollan la respuesta inmunológica, alterando el control de la inflamación y la reparación tisular de las paredes de las vías aéreas. Además, los mecanismos epigenómicos que dependen de los estímulos ambientales modifican la expresión de los genes activando o inhibiendo su efecto. Una vez establecida esta predisposición, los factores desencadenantes como los alérgenos, irritantes, infecciones virales, contaminantes ambientales, cambios de temperatura, ejercicio y emociones causan, con frecuencia, las exacerbaciones del asma.³

Las interacciones entre los factores predisponentes y desencadenantes y las células y moléculas de la vía aérea o del sistema inmunológico explican la expresión clínica tan heterogénea de cada paciente, conocida como fenotipo.²

Los diferentes tipos de fenotipos son los siguientes:

Asma alérgica. Es la más reconocida, comienza en la infancia y está asociada con historia familiar de enfermedad alérgica como rinitis o eczema originado por alimentos o medicamentos. La inflamación de la vía aérea es eosinofílica y responde bien a los esteroides inhalados.

Asma no alérgica. El perfil celular de la vía aérea es neutrofílico y hay una menor respuesta a los esteroides inhalados.

Asma del adulto (inicio tardío). Más frecuente en mujeres adultas, este padecimiento suele no ser alérgico. Para su tratamiento se requiere de dosis altas de esteroides inhalados, pero suele ser relativamente refractario.

Asma con limitación persistente al flujo aéreo. Algunos pacientes con asma de larga evolución desarrollan limitación al flujo aéreo persistente, esto debido a la remodelación de la vía aérea.

Asma con obesidad. Algunos pacientes obesos con asma tienen síntomas respiratorios evidentes y poca inflamación eosinofílica de la vía aérea.

Por su parte, el mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo de un fenotipo se llama endotipo, por lo que pueden encontrarse varios endotipos en un mismo fenotipo;³ por ejemplo, en el fenotipo de inflamación eosinofílica llegan a existir diferentes endotipos, pues esta inflamación puede estar mediada por linfocitos Th2 específicos para algún tipo de alérgeno, o por células no específicas (células linfoides innatas tipo 2) para algún otro alérgeno, por lo tanto, ambas vías pueden ser activadas por estímulos diferentes.³ O puede haber predominio de linfocitos Th1 o Th17 que también sean específicos a algún alérgeno, pero que causen inflamación neutrofílica.

La inflamación de las vías aéreas está presente en diferentes grados tanto durante el curso de la enfermedad, como en las exacerbaciones, lo que contribuye al broncoespasmo; el mecanismo puede ser por inflamación eosinofílica, condicionada por los linfocitos Th2 o por células innatas linfoides tipo 2 y por la inflamación neutrofílica que es inducida por linfocitos Th1, Th17 o células innatas linfoides tipo 1 o tipo 3. También existen otros mecanismos directos del broncoespasmo, a través de especies reactivas del oxígeno o también llamados radicales libres de oxígeno, que actúan de la siguiente manera:

1. Activan la vía del factor nuclear kappa B (FNkB), que favorece la producción de moléculas proinflamatorias.
2. Incrementan el tono colinérgico con la liberación excesiva de la acetilcolina favorecida por la falla de receptores inhibitorios muscarínicos tipo M2.
3. Activan los canales iónicos TRPA1 (transient receptor potential catión channel subfamily A member 1) por cambios de la osmolaridad o temperatura en el epitelio.
4. Activan la vía de la hormona adrenocortitrópica (ACTH) liberando cortisol endógeno y los receptores de corticotropina (CHR, corticotropin-releasing hormone) durante el estrés.³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de asma es clínico y se basa en la identificación de los síntomas respiratorios característicos (disnea, sibilancias, tos, opresión pectoral) y en la variabilidad de la limitación del flujo aéreo espiratorio.¹

Para confirmar la variabilidad de la limitación del flujo aéreo se necesita una espirometría simple con broncodilatador o un flujómetro. El criterio diagnóstico mediante espirometría incluye respuesta al broncodilatador en el FEV1 > 12% y > 200 ml con respecto a su basal. El medicamento broncodilatador a utilizar es el salbutamol (200 a 400 mcgr) y realizar la espirometría postbroncodilatador 10 o 15 minutos después.¹

Por su parte, la medición con flujómetro se realiza dos veces al día (en la mañana y noche) durante dos semanas. Se mide el valor más alto menos el más bajo y se divide entre el valor más alto. En adultos se considera como variabilidad excesiva diurna diaria promedio del PEF (flujo pico espiratorio) > 10%. Se considera positiva la variabilidad si es > del 20%.³

TRATAMIENTO

De acuerdo con los síntomas respiratorios y los resultados de las pruebas de función pulmonar, es importante iniciar el tratamiento farmacológico de la enfermedad de dos maneras: como rescate y de mantenimiento. El primero controla los síntomas agudos de la tos, sibilancias y disnea en el día a día y durante las exacerbaciones, mientras que el segundo controla los síntomas en el mediano y largo plazos, con el objetivo de disminuir lo más posible los síntomas diurnos y nocturnos y reducir tanto el riesgo de exacerbaciones, como el de la pérdida de la función pulmonar y el de los efectos adversos de los medicamentos.³

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO INICIAL

Se recomienda iniciar tratamiento de mantenimiento lo antes posible una vez hecho el diagnóstico de la enfermedad para obtener mejores resultados según la presentación de los síntomas,¹ que pueden encontrarse en diferentes niveles de severidad y de acuerdo con esto se recomiendan los siguientes esquemas:

1. Si los síntomas son poco frecuentes, menos de dos veces al mes, se recomienda iniciar con dosis bajas de esteroide inhalado combinado con formoterol por razón necesaria. Otra opción es dosis baja de esteroide inhalado cada vez que tenga la necesidad de utilizar un broncodilatador β agonista de acción corta, en dispositivo combinado o separado.
2. Si tiene síntomas más de dos veces al mes, iniciar dosis baja de esteroide inhalado diario con un β agonista de acción rápida por razón necesaria o bien dosis baja de esteroide con formoterol cuando sea necesario. Otra opción es con un antagonista de los receptores de los leucotrienos.
3. Si se tienen síntomas de asma en varios días o despertares por síntomas de asma una vez a la semana o más, sobre todo si existe algún factor de riesgo de exacerbación, iniciar con dosis baja de esteroide inhalado con un β agonista de acción larga y como terapia de rescate dosis baja de esteroide con formoterol. Otra opción es utilizar dosis media de esteroides inhalados diario con un β agonista de acción corta como tratamiento de rescate por razón necesaria.

4. Si la presentación inicial del asma es severamente descontrolada o con una exacerbación aguda. Iniciar ciclo corto de esteroide oral y comenzar tratamiento de mantenimiento regular con dosis alta de esteroide inhalado.

Antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento, es importante tomar en cuenta las siguientes indicaciones:

- Registrar el nivel de control de los síntomas y los factores de riesgo del paciente, incluyendo la función pulmonar.
- Enseñar y revisar la técnica correcta de su medicamento inhalado.
- Programar cita de seguimiento.

Y después de haber iniciado el tratamiento de mantenimiento:

- Revisar la respuesta al tratamiento a los dos o tres meses o antes, dependiendo de la urgencia clínica.
- Considerar reducir el tratamiento una vez que se haya mantenido un adecuado control durante tres meses.
- Ajuste gradual del tratamiento de mantenimiento.

Una vez iniciado el tratamiento del asma, la decisión de continuar con él se basa en evaluar, ajustar y revisar la respuesta al tratamiento de forma personalizada. La terapia de mantenimiento puede ser aumentar o disminuirla dosis de forma gradual para lograr un buen control de los síntomas y minimizar el riesgo futuro de exacerbaciones, de la limitación del flujo aéreo persistente y de los efectos secundarios de los medicamentos. Este tratamiento consiste en cinco pasos para adecuarlo hacia arriba de acuerdo con la necesidad del paciente (**Figura 1**).¹

Si persisten los síntomas de descontrol o de exacerbación a los dos o tres meses de iniciado el tratamiento de mantenimiento, antes de pasar al siguiente nivel se sugiere evaluar y corregir los problemas comunes, entre los que destacan los siguientes:

- Técnica incorrecta del inhalador.
- Pobre adherencia.
- Exposición persistente en la casa o trabajo a los factores desencadenantes.
- Comorbilidades que contribuyen a la aparición de los síntomas o a la mala calidad de vida (descarga retronasal, reflujo gastroesofágico con broncoaspiraciones, medicamentos tipo IECA o ARA).
- Diagnóstico incorrecto (bronquiectasias, estenosis traqueal, bronquiolitis).

CONTROL Y SEVERIDAD DEL ASMA

Es importante evaluar la severidad y el control del asma. El nivel de control es la forma de medir las características de la reducción o eliminación de los síntomas con el tratamiento y se evalúa según el control alcanzado de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones futuras.

Figura 1. Uso de las estrategias de medicación para mantenimiento y rescate según recomienda la guía GINA

Grado del asma	Pasos	Observaciones
Asma leve Bien controlada con el paso 1 o 2	Paso 1 Controlador de elección: CEI dosis baja/formoterol prn Segunda opción: CEI dosis baja/SABA prn	En asma leve con prescripción de CEI a dosis baja/formoterol debe incrementarse la dosis necesaria cuando el asma empeora, ya que reduce el riesgo de exacerbaciones severas
	Paso 2 Controlador de elección: CEI dosis baja con horario o CEI dosis baja/Formoterol prn Segunda opción: ARL o CEI dosis baja/SABA prn	
Asma moderada Requiere control con el paso 3	Paso 3 Controlador de elección: CEI dosis baja/LABA con horario Segunda opción: CEI dosis media con horrio o CEI dosis baja + ARL	
Asma severa Requiere el paso 4 o 5 de tratamiento	Paso 4 Controlador de elección: CEI dosis media/LABA Segunda opción:CEI dosis alta/LAMA o ARL	
	Paso 5 Controlador de elección: CEI dosis alta/LABA + LAMA Evaluar fenotipo para biológicos (anti IgE, anti IL-5/5R o anti IL-4R) Segunda opción: CEO dosis baja	

CEI= corticoide inhalado, CEO= corticoide oral, SABA= β agonistade acción corta, LABA= β agonista de acción larga, ARL= antagonista de los receptores de leucotrienos, LAMA= antimuscarínico (tiotropio), prn=por razón necesaria, IgE= inmunoglobulina E, IL-5/5R= interleucina 5 y su receptor, IL-4R= receptor de interleucina 4. Guías actualizadas para el manejo del asma según Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, www.ginasthma.com

CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

La forma de evaluar a los pacientes con asma es mediante cuestionarios sobre el control de la frecuencia diurna y nocturna de los síntomas, la necesidad del uso de medicamentos rescatadores y la limitación de sus actividades.

TEST PARA EL CONTROL DEL ASMA (ACT)

El Asthma Control Test (ACT) es una prueba que consta de cinco preguntas y cinco respuestas; explora las condiciones clínicas del paciente en las últimas cuatro semanas, y son las siguientes:

1. ¿Con qué frecuencia le impidió el asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?
2. ¿Con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?
3. ¿Con qué frecuencia le despertaron los síntomas de asma por la noche o la mañana (sibilancias, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?
4. ¿Con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol)?
5. ¿Cómo calificaría el control de su asma?

En cada pregunta se consideran cinco cifras según la severidad. El resultado va de acuerdo con el puntaje y el total es de 25 puntos: si el resultado está entre 20 y 24 se considera buen control y si es menor a 23 puntos se le considera asma no controlada.

CUESTIONARIO PARA EL CONTROL DEL ASMA (ACQ)

Por su parte, el Asthma Control Questionnaire (ACQ) consta de cinco preguntas que se evalúan del 0 al 6. Se suman los puntos y el resultado se divide entre 5. Si la cantidad obtenida es igual o menor a 0.75, se le considera un control adecuado del asma; si es de 0.75 a 1.50, el asma está parcialmente controlada y un puntaje de más de 1.50 se le considera un control inadecuado del asma.

Las preguntas son las siguientes:

1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?
2. En promedio, durante la última semana, ¿qué tan graves fueron los síntomas de asma que experimentó al despertarse por la mañana?
3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma limitó sus actividades?
4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?
5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho?

RIESGO FUTURO DE EXACERBACIONES

Conviene evaluar en los pacientes el riesgo futuro de exacerbaciones, incluso cuando el control de los síntomas sea bueno. Los factores de riesgo identificados para exacerbaciones independientes del control de los síntomas incluyen historia de una o más exacerbaciones en el año previo, pobre adherencia, técnica incorrecta del uso de los inhaladores, función pulmonar baja, tabaquismo y eosinofilia periférica.

También es importante estimar los factores de riesgo de limitación al flujo aéreo persistente, los efectos secundarios de los medicamentos, los problemas con la técnica de inhalación, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades.

Una vez establecido el diagnóstico de asma, la función pulmonar como indicador de riesgo futuro de exacerbaciones es de gran utilidad. Es decir, debe realizarse en el momento del diagnóstico, luego a los tres y a los seis meses de haber iniciado el tratamiento y después periódicamente. Cuando exista incongruencia entre la intensidad de los síntomas y el nivel de la función pulmonar, es prudente profundizar el estudio del caso.

SEVERIDAD DEL ASMA

Una característica de la severidad del asma es que no es estática y puede cambiar en meses o años, por lo que se recomienda investigar el asma de manera retrospectiva, a lo largo de varios meses una vez que el paciente está en tratamiento de control y, si es apropiado, intentar reducirlo al nivel mínimo efectivo.

Asma leve. Es la que está bien controlada con el paso 1 o 2.

Asma moderada. Es la que está bien controlada con el paso 3.

Asma severa. Es la que requiere el paso 4 o 5 del tratamiento.

EXACERBACIÓN DEL ASMA

La exacerbación del asma implica episodios caracterizados por el aumento progresivo de los síntomas (disnea, tos, opresión en el pecho) y la progresiva disminución de la función pulmonar. Las exacerbaciones pueden ocurrir en el marco de un diagnóstico previo o como la primera manifestación de asma.^{1,4} Con frecuencia ocurren en respuesta a la exposición de agentes externos, a pobre adherencia al tratamiento de mantenimiento o a ambos. Sin embargo, en algunos pacientes no se logra identificar el factor de riesgo.^{5,6}

Algunos de los factores que desencadenan la exacerbación son los siguientes:⁷⁻¹¹

- Infecciones virales.
- Exposición a alérgenos (por ejemplo polen, polvos, esporas de hongos).
- Alergia a alimentos.
- Contaminación ambiental.
- Cambios estacionales del año.
- Pobre adherencia a los esteroides inhalados.
- Estrés.

Existen tres formas para manejar la exacerbación dependiendo del grado de severidad: el autocontrol con un plan de acción por escrito, manejo en atención primaria y manejo en urgencias. En este capítulo solamente se revisará el autocontrol con un plan de acción por escrito.

AUTOCONTROL DE LA EXACERBACIÓN

Todos los pacientes con asma deberían tener una guía de autoevaluación por escrito, que incluya monitoreo de los síntomas y de la función pulmonar con supervisión regular de su médico.¹² Este plan de acción ayuda a reconocer y a responder de manera adecuada al empeoramiento del asma, y debe incluir las indicaciones acerca de los cambios en los medicamentos rescatadores y controladores, cómo utilizar esteroides orales en caso de ser necesario y cuándo acudir al médico para su atención.

El criterio para incrementar la dosis del medicamento de mantenimiento es que se presente un cambio clínico importante del nivel habitual del asma del paciente, por ejemplo, si los síntomas interfieren en sus actividades cotidianas o si el PEF ha caído $> 20\%$ por más de dos días.¹³

ESTRATEGIAS DEL USO DEL MEDICAMENTO DE RESCATE

En pacientes con asma leve con prescripción de dosis bajas de esteroides inhalados combinado con formoterol, se sugiere aumentar la dosis que sea necesaria si el asma empeora, ya que reduce con mayor eficacia el riesgo de exacerbaciones severas comparado con sólo usar un β agonista de acción corta.¹⁴ Sin embargo, cuando el paciente llega a requerir más de 12 inhalaciones (más de 72 μg de formoterol) en un día, es aconsejable que reciba atención médica.

ESTEROIDES INHALADOS COMBINADO CON FORMOTEROL VS. β AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA

La prescripción de un β agonista de acción corta como rescate a dosis repetidas proporciona alivio temporal a los pacientes, con el objetivo de que la causa del empeoramiento pase o hasta que se modifique la dosis del tratamiento de mantenimiento y haga su efecto. Sin embargo, se demostró que el uso del β agonista de acción corta como rescatador es menos efectivo en la prevención de la progresión a la exacerbación severa, que el uso de dosis bajas de esteroides inhalados-formoterol, ya sea con o sin controlador de mantenimiento diario.¹⁵ La necesidad de dosis repetidas del β agonista de acción corta durante más de uno o dos días, indica la posible necesidad de aumentar la dosis de tratamiento de mantenimiento,¹ pues la combinación de dosis bajas de esteroides inhalados (budesonide o beclometasona) con formoterol como régimen de mantenimiento y rescate, es mejor opción.

La combinación de inicio rápido de un β agonista de acción larga (formoterol) y dosis baja de esteroide inhalado (budesonide o beclometasona) en un dispositivo es efectiva como medicamento de rescate y mantenimiento para controlar los síntomas de asma, así como

para reducir las exacerbaciones y hospitalizaciones, si se compara con un β agonista de acción corta a dosis por razón necesaria.¹⁵⁻¹⁷

El beneficio de los esteroides inhalados a dosis baja con formoterol es prevenir las exacerbaciones por la intervención temprana, evitando el empeoramiento del asma.^{18,19} Sin embargo, no es conveniente combinar este régimen con esteroides inhalados a dosis bajas con β agonistas de acción larga de inicio lento (diferentes al formoterol), u otro régimen que carezca de evidencia de seguridad y eficacia para el mantenimiento y rescate.¹

OTROS ESTEROIDES INHALADOS Y ESTEROIDES INHALADOS COMBINADOS CON AGONISTA DE LARGA ACCIÓN COMO RÉGIMEN DE MANTENIMIENTO

En estudios de autocontrol, un plan de acción en el cual la dosis de esteroides inhalados fue al menos duplicada, se asoció con mejoría en la evolución del asma y disminuyó la necesidad de atención médica;¹³ en cambio, en estudios controlados duplicar temporalmente las dosis de esteroides inhalados no fue efectivo,²⁰ pero esto pudo deberse al retraso en aumentar la dosis de esteroides inhalados (entre cinco y siete días).^{21,22}

Hay evidencia de que dosis altas de esteroides inhalados pueden ayudar a prevenir el empeoramiento progresivo del asma a una exacerbación severa.^{23,24} En los pacientes que cuadruplicaron la dosis de esteroides inhalados (2000 μg de beclometasona o su equivalente) después de que su PEF cayera, la probabilidad de requerir esteroides orales fue significativamente menor.²⁵ Con la combinación de esteroides inhalados- β agonista de larga acción en dosis fija como régimen de mantenimiento, en caso de requerirlo, puede aumentarse la dosis de esteroides inhalado por separado a través de otro dispositivo.^{23,26} En pacientes adultos con deterioro agudo del asma, la dosis alta de esteroides inhalados por siete a 14 días (500 a 1600 μg de dipropionato de beclometasona-hidrofluoroalcano o su equivalente) tuvo un beneficio similar a un ciclo corto de esteroides orales.²³

ESTEROIDES ORALES

En el plan de acción del asma deben darse instrucciones de cuándo y cómo iniciar el tratamiento con esteroides orales. Puede utilizarse un ciclo corto de esteroides orales (prednisona 40-50 mg diario por cinco a siete días) en pacientes con las siguientes características:²³

- Sin respuesta al incremento de los medicamentos rescatadores y de mantenimiento por dos a tres días.
- Deterioro rápido o quienes tienen un PEF o FEV1 < 60% de su mejor valor personal o predicho.

HISTORIA DE EXACERBACIONES GRAVES SÚBITAS

A los pacientes que a pesar de seguir su plan de acción de control del asma no mejoran, o si empeoran repentinamente, se les recomienda ponerse en contacto con su médico cuando

decidan tomar esteroides orales, o acudir de inmediato a un servicio de urgencias si su asma continúa deteriorándose.¹

ESTUDIOS CARDINALES BASADOS EN ESTRATEGIA SMART

De acuerdo con la International Asthma Patient Insight Research (INSPIRE),²⁷ se ha considerado que, a pesar de un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas o moderadas de esteroides inhalados combinados con un LABA sumado a una terapia de rescate con medicamento a demanda con base en SABA en pacientes con asma persistente, sólo el 30% está bien controlado, según el ACQ.

La estrategia de la terapia SMART (Single inhaler Maintenance And Reliever Therapy) en adultos consiste en combinar un esteroide inhalado y un LABA en un solo dispositivo como terapia de mantenimiento y rescate a la vez, lo cual se considera como opción en pacientes asmáticos no controlados. Con esta estrategia, y usando budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento y rescate, pueden indicarse dosis bajas sin comprometer la seguridad del paciente, independientemente de la dosis de corticosteroides inhalados (CEI) de mantenimiento que el paciente utilice. Estos datos están basados en el trabajo EUROS-MART,²⁸ un estudio abierto de más de ocho mil pacientes en 14 países europeos y que forman parte de un subanálisis en los que se estudia la efectividad de budesonida/formoterol en terapia SMART en pacientes difíciles de tratar, entre ellos pacientes asmáticos sometidos a dosis de mantenimiento con CEI elevadas, ancianos y fumadores.

La evidencia científica de la terapia SMART está basada en seis estudios clínicos randomizados y doble ciego (STEAM, STEP, STAY, SMILE y COMPASS),^{29,30} así como en tres estudios randomizados, no ciegos, multicéntricos, con control activo y de grupos paralelos, de seis y 12 meses de duración.

Las comparaciones fueron hechas utilizando budesonida/formoterol a dosis de 80 µg/4.5 µg o 160 µg/4.5 µg dos veces al día como mantenimiento e inhalaciones adicionales a demanda en respuesta a síntomas, hasta un máximo de 12 inhalaciones totales por día, contra dosis dos a cuatro veces mayores de terapia de mantenimiento con budesonida combinada con terbutalina de rescate o dosis iguales o mayores de budesonida/formoterol como mantenimiento y terbutalina o formoterol como rescate y además comparada contra fluticasona/salmeterol cada 12 horas como mantenimiento y terbutalina como rescate. A su vez, un estudio no ciego comparó el uso de budesonida/formoterol como terapia SMART contra salmeterol/fluticasona como mantenimiento más salbutamol como terapia de rescate (COSMOS).³¹

En todas las comparaciones, la terapia de mantenimiento y rescate con budesonida/formoterol (SMART) fue superior o similar a los esquemas convencionales de tratamiento, se asoció consistentemente con un menor uso de dosis diarias de esteroides inhalados, de medicación de rescate o de ambos. La eficacia lograda en los estudios realizados a 12 meses se mantuvo, sin datos de intolerancia y con un perfil de seguridad satisfactorio. Así mismo, mostraron menos eventos agudos y menos hospitalizaciones (**Figura 2**).

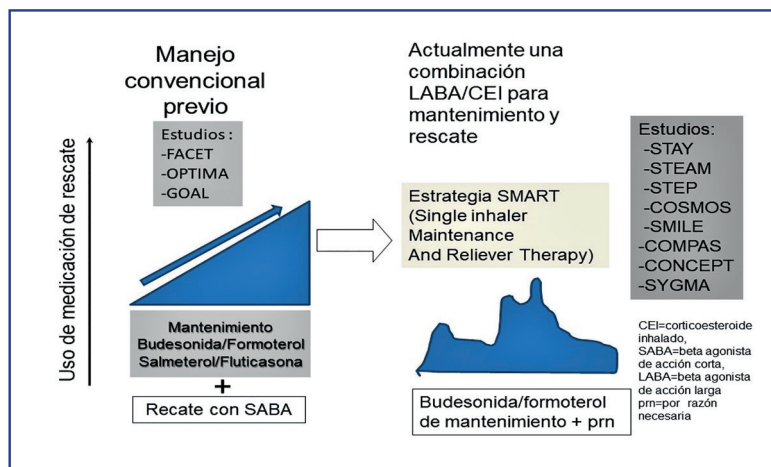


Figura 2. Evidencias del uso de LABA/CEI como mantenimiento y rescate

A la izquierda se demuestran los estudios en los que se observó que con dosis fijas de LABA/CEI podría haber incrementos en el uso de la medicación de rescate; desde 2004 a la fecha otros estudios (a la derecha) han modificado las recomendaciones en la última guía GINA, en la cual la recomendación de usar los CEI como rescate aparte de la dosis fija (es decir, a demanda) ha permitido disminuir el requerimiento de las dosis de rescate.

También se compararon los pacientes tratados con una dosis de mantenimiento de CEI elevada ($> 1600 \mu\text{g}$ de budesonida o equivalente) con aquéllos que recibían una dosis de mantenimiento más baja ($< 1600 \mu\text{g}$) al inicio del estudio, cuando se cambiaron a budesonida/formoterol en terapia SMART $160/4,5 \mu\text{g}$ (una inhalación dos veces al día o dos inhalaciones dos veces al día) y se evaluaron las exacerbaciones graves del asma y los síntomas con ACQ-5 (cuestionario del control del asma).

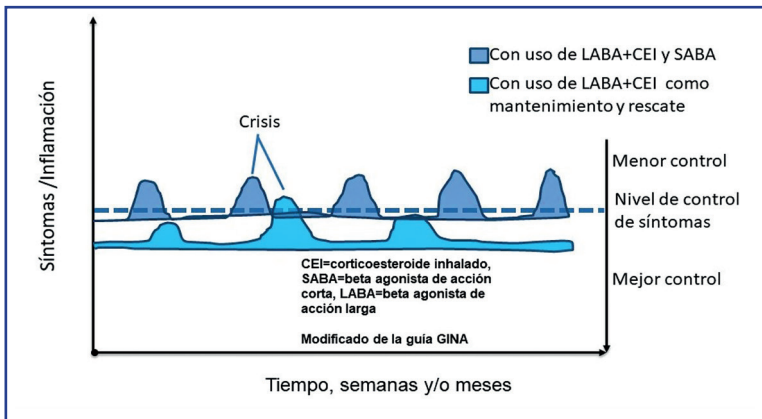
No se observaron diferencias significativas en las exacerbaciones entre ambos grupos, independientemente de si recibían una inhalación dos veces al día (64 exacerbaciones [9.7%] frente a 200 exacerbaciones [6%]) o dos inhalaciones dos veces al día (60 exacerbaciones [8.9%] frente a 159 exacerbaciones [4.7%]). Tampoco hubo ninguna diferencia significativa en la puntuación ACQ-5 entre los dos grupos con independencia de la dosis, con una inhalación dos veces al día (cambios en las medias ajustadas en las puntuaciones ACQ-5, 0.89 y 0.63) y los que recibían dos inhalaciones dos veces al día (0.90 y 0.74).³²

Por último, hay que mencionar un par de estudios SYGMA de 2018 a 52 semanas, doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, fase III en paralelo realizados en pacientes mayores de 12 años con asma leve. El SYGMA 1³³ estudió 3,849 sujetos a tres brazos: budesonida/formoterol ($200/6 \mu\text{g}$) a demanda (prn), terbutalina (0.5 mg) por razón necesaria (prn) y budesonida ($200 \mu\text{g}$) dos veces al día + terbutalina (0.5 mg) prn; el uso promedio de esteroide con budesonida/formoterol fue de $57 \mu\text{g}$ vs. $320 \mu\text{g}$ de budesonida+terbutalina; en cuanto al porcentaje de población que alcanzó el control adecuado para las tres ramas de manejo fue del 34.4%, 31% y 44% respectivamente; en disminución de exacerbaciones graves, budesonida/formoterol redujo un 64% vs. terbutalina prn y 17% vs. budesonida+terbutalina.

Por su parte, el SYGMA 2³⁴ con 4,215 pacientes y dos brazos de estudio, budesonida/formoterol ($200/6 \mu\text{g}$) a demanda (prn) vs. budesonida ($200 \mu\text{g}$) dos veces al día + terbutalina prn (0.5 mg), no fue inferior en términos de prevención en la tasa anualizada de exacerba-

ciones severas de 0.11 y 0.10 respectivamente, disminuyéndolas hasta un 75%, aunque con budesonida/formoterol el promedio de uso de esteroide al día fue de 66 µg y con budesonida/terbutalina de 267 µg. Los síntomas se controlaron un poco mejor con budesonida/terbutalina ya que este grupo empleó más gramos de esteroide (**Figura 3**).

Finalmente, otra combinación LABA/CEI que ha demostrado muy buen desempeño en este sentido es con beclometasona-formoterol como mantenimiento y rescate (presentación de partícula ultrafina con tecnología Modulite y polvo seco, con misma equivalencia) que comparado con el beclometasona-formoterol más salbutamol como rescate (estudio MART-2) incrementó significativamente el tiempo para experimentar la primera o siguiente exacerbación (209 vs. 134 días) por 75 días, con una reducción del 36% del riesgo (hazard ratio 0.64 [95% CI 0.49 to 0.82]; p= 0.0005), y una probabilidad estimada del 12% y del 18%, respectivamente (p= 0.0003). El número de días con exacerbación leve de asma fue más bajo (56 vs. 65 días/paciente/año; 0.86 [0.76 to 0.98]; p= 0.021), mejorando también el control de los síntomas, del asma y la función pulmonar, así como la tolerancia, que en el grupo de salbutamol.³⁵



Se observa cómo el esquema de tratamiento de mantenimiento convencional de LABA/CEI + SABA es superado por el desempeño de la estrategia con LABA/CEI de base y prn al ubicarse hacia abajo de la línea de control de síntomas. También hay menor inflamación, menos incrementos de síntomas y pocos episodios de crisis con el tiempo.

Figura 3. Inflamación, síntomas, agudizaciones y control

CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad de naturaleza inflamatoria, independientemente de su fenotipo clínico.

La frecuencia y la intensidad de los síntomas reflejan el grado de inflamación y son útiles para evaluar el nivel de control.

Los corticoesteroides inhalados por su efecto antiinflamatorio son la base del tratamiento.

La evidencia en diferentes estudios del desempeño de la estrategia SMART (CEI/LABA como tratamiento de mantenimiento y de rescate a la vez) muestra mayor reducción de recaídas y hospitalizaciones, además de mejoría en el control de síntomas, específicamente con budesonida/formoterol, lo que ha permitido su recomendación en el manejo en las últimas guías GINA.¹

FUENTES CONSULTADAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019: <http://www.ginasthma.org>
2. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Med* 2004;10:44-50.
3. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017. / [Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017]. *Neumol Cir Tórax* 2017; 76 (suplemento 1).
4. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA. Ann Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trial and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180 (1):59-99.
5. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(3): e0174050.
6. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007;52(8):1013-20.
7. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Immunol* 2010;125(6):1178-87.
8. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* (2018) 73:1632-41.
9. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4):906-20.
10. Mazonq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017; 132:1-8.
11. Williams LK, Peterson EL, Wells K et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1185-1191.e2.
12. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017;15(1):64. doi: 10.1186/s12916-017-0823-7.
13. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-99.
14. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1865-1876.
15. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018(14); 319:1485-96.
16. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:600-608.
17. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):32-42.
18. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101(12):2437-2446.
19. Buhl R, Kuna P, Peters MJ et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012; 13:59.
20. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased vs. stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD007524.
21. Fitzgerald JM, Becker A, Sears MR et al. Doubling the dose of budesonide vs. maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59(7):550-556.
22. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9405):271-5.
23. Reddel HK, Barnes DJ. Exacerbation advisory panel. Pharmacological strategies for self-management for asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28(1):182-199.

- 24.** Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360(4):339-353.
- 25.** Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(7):598-602.
- 26.** McKeever T, Mortimer K, Wilson A et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378(10):902-910.
- 27.** Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
- 28.** Van Schayck OC, Haughney J, Aubier M et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study. *Respir Med* 2012;106(2):189-196. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.017. Epub 2011 Nov 26.
- 29.** Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. SMILE Study. *Lancet* 2006;368(9537):774-753.
- 30.** Kuna P, Peters MJ, Manjra AI et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. COMPASS study. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):725-736.
- 31.** Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin Drug Investig* 2012;32(7):439-449.
- 32.** Aubier M, Buhl R, Ekström T et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur Resp J* 2010;36(3):524-530.
- 33.** O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. SYGMA 1 Study. *N Engl J Med* 2018;378(20):1865-1876.
- 34.** Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-needed budesonide-formoterol vs. maintenance budesonide in mild asthma. SYGMA 2 Study. *N Engl J Med* 2018;378(20):1877-1887.
- 35.** Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):23.

EL CAFÉ Y SU RELACIÓN CON EL EJERCICIO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Cira Santillán Díaz

Y si de placeres hablamos...

RESUMEN

El café, además de ser una de las bebidas más consumidas en el mundo, es considerado un alimento nutracéutico, cuyo contenido de cafeína y más de mil productos químicos diferentes, incluidos carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales y alcaloides, además de compuestos nitrogenados y fenólicos, posee efectos benéficos sobre la salud humana, que han sido estudiados en padecimientos crónico degenerativos. Y aunque se han reportado resultados positivos, otros son contrastantes, principalmente en el área del deporte y en la composición corporal de los individuos.

INTRODUCCIÓN

Popular y cautivador por su aroma y sabor, el café es una infusión de granos tostados molidos y una de las bebidas más consumidas en el mundo, con alrededor de 2,500 millones de tazas de café al día. Los mexicanos, por nuestra parte, tomamos un promedio de 2.6 tazas al día.⁵

El café es la semilla madura desecada de un arbusto llamado cafeto, procedente de Abisinia (ahora Etiopía, África) o del Mar Rojo en Yemen, descubierto, según la historia, por unos pastores quienes observaron que las cabras que comían los frutos del cafeto eran más ágiles e inquietas.³⁻⁶ Fue en el siglo XV cuando se desarrolló la técnica de tostar y moler los granos de café.

Las dos principales especies de interés comercial son la *Coffea arabica* (café arábigo) y la *Coffea canephora* (café robusta), cada género cubre una serie de variedades, correspondiéndoles el 80 o 90% y el 10 o 20% de la producción mundial, respectivamente.^{6,7}

EL CAFÉ

El café es el producto que contiene la cantidad más alta y variable de cafeína en la dieta (entre el 0.8 y el 1.8%), pues depende de las diferencias genéticas de los granos, así como del tiempo y la forma de preparación, oscila entre 30 y 175 mg por 150 ml. El café descafeinado contiene entre 2 y 8 mg por 150 ml.⁶

Pero no todo es cafeína: el café también es una mezcla química compleja de más de mil productos diferentes, en la que se incluyen carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales y alcaloides, así como compuestos nitrogenados y fenólicos. También se han evidenciado los efectos que ejerce sobre la salud humana, aunque a menudo con resultados contrastantes.^{1,2}

Por lo anterior, al café se le considera un alimento nutracéutico (que proporciona beneficios médicos o de salud, incluida la prevención y el tratamiento de una enfermedad).⁸ Los principales efectos benéficos en la salud que han sido estudiados son la disminución en el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, entre ellos de mama, endometrial, de próstata, colon y colorectal, así como enfermedades cardiovasculares, de Parkinson y diabetes tipo 2.²

Los granos crudos de café son ricos en ácido clorogénico y algunos derivados; sin embargo, Farah y cols. concluyeron en su estudio que los granos de café verde tienen mayor concentración debido a que algunos componentes son destruidos en el proceso de tostado, además de ser altamente absorbidos y metabolizados por los humanos.⁹

LA CAFEÍNA

Cafeína es el nombre común de 1,3,7-trimetilxantina, derivada de la palabra alemana *kaffee* y la palabra francesa *café*. Los historiadores estiman que la cafeína comenzó a consumirse en 2737 a.C., cuando el emperador chino Shen Nung hirvió agua con hojas de cierto arbusto, obteniendo un agradable aroma.¹⁰

La cafeína es, probablemente, la sustancia farmacológicamente activa más ingerida en el mundo. Se encuentra en bebidas como el café, té, refrescos, en productos que contienen cacao o chocolate y en medicamentos¹¹ (**Tabla 1**).

La cafeína es una sustancia de absorción rápida (prácticamente el 100%) de manera oral, aparece en sangre a los cinco minutos de ingerido, alcanza una concentración máxima en

Tabla 1. Principales fuentes de cafeína⁶

Producto	Volumen/peso	Contenido cafeína (rango)	Contenido cafeína (promedio)
Café			
Tostado	150 ml	64-124 mg	83 mg
Instantáneo	150 ml	40-108 mg	59 mg
Tostado descafeinado	150 ml	2-5 mg	3 mg
Instantáneo descafeinado	150 ml	2-8 mg	4 mg
Tostado de goteo	150 ml	37-148 mg	84 mg
Todos los cafés, excepto descafeinado	150 ml	29-176 mg	
Té			
Té	150 ml	8-91 mg	27 mg
Bolsa de té	150 ml	28-44 mg	30 mg
Hoja de té	150 ml	20-48 mg	41 mg
Té instantáneo	150 ml	24-31 mg	28 mg
Cacao			
Cacao africano o sudamericano	150 ml		6 mg
Cacao	150 ml		42 mg
Tableta de chocolate	28 g		20 mg
Chocolate con leche	28 g	1-15 mg	3 mg
Chocolate dulce	28 g	1.5-6 mg	3 mg
Leche con chocolate	240 ml	2-7 mg	5 mg
Chocolate a la taza	28 g	18-118 mg	60 mg
Bebidas			
Colas	180 ml	15-35 mg	
Colas descafeinadas	180 ml	0 mg	
Colas light	180 ml	13-35 mg	
Colas light descafeinadas	180 ml	0 mg	

plasma a los 30-60 minutos y su vida media plasmática ronda de tres a 10 horas. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P-450 1A2 (CYP1A2), transformándose en paraxantina, teobromina y teofilina (**Figura 1**).

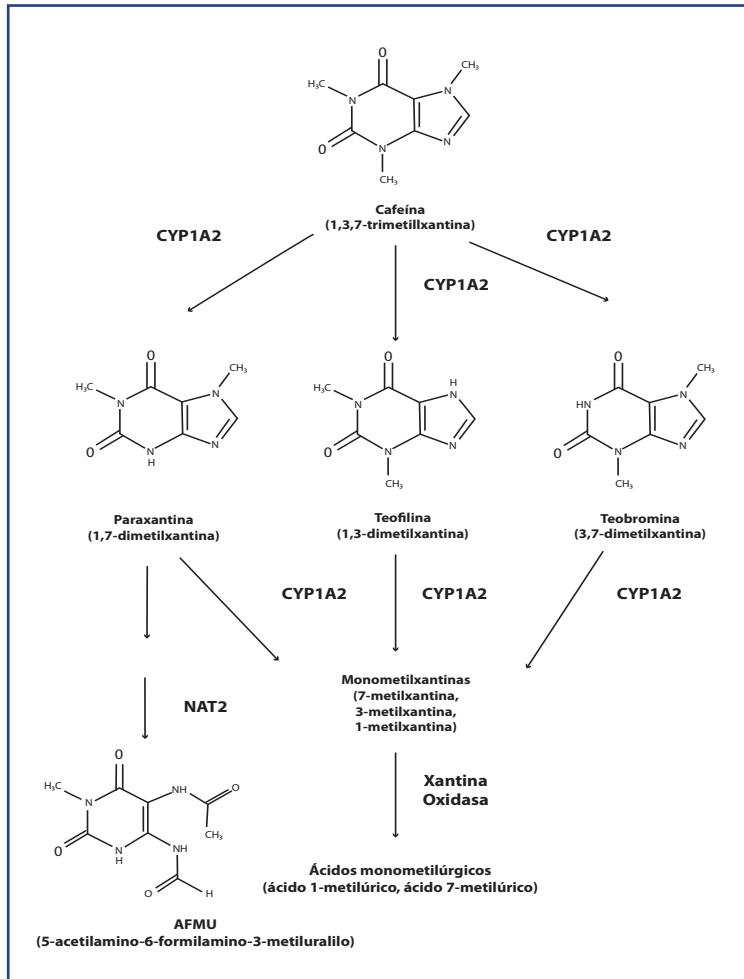


Figura 1. Metabolismo de la cafeína⁶

Posteriormente se metaboliza también por la CYP1A2 en monoxantinas, que serán sustrato de la xantinaoxidasa. La N-acetiltransferasa-2 metaboliza la paraxantina a AFMU (5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo). Otras enzimas, entre ellas la CYP2E1, y CYP3A3, intervienen de forma minoritaria. La cafeína se considera el sustrato prototipo y marcador del fenotipo metabolizador del CYP1A2 (razón paraxantina/cafeína) en plasma y saliva.

La actividad de esta enzima depende de varios factores como el sexo, la edad o el hábito tabáquico, que influyen en el mayor o menor efecto de esta sustancia en cada persona. En adultos, los fumadores tienen una vida media de eliminación ($T_{1/2}$) menor que los no fumadores. En personas no consumidoras de café, la $T_{1/2}$ de la cafeína se duplica, lo cual explica la mayor incidencia de intoxicación y severidad en individuos que no consumen habitualmente café. La FDA la incluyó en la categoría de alimentos seguros en 1958.^{5,6,12}

Es importante tomar en cuenta que las diferencias en el modo de administración de la cafeína (goma de mascar, cápsula, solución acuosa de cafeína, por mencionar algunas) pueden alterar drásticamente la eficacia de un protocolo de investigación, debido a las diferencias en la velocidad de absorción y biodisponibilidad.¹³

La cafeína suministrada a través de la goma de mascar se absorbe más rápido a través de la mucosa bucal en comparación con la administración y absorción de cápsulas en el intestino, aunque la absorción total de cafeína con el tiempo no es diferente.

El enjuague bucal con cafeína puede estimular los nervios con enlaces directos al cerebro; sin embargo, no se ha demostrado que mejore el rendimiento cognitivo. En relación con su efecto sobre la capacidad física, se ha observado que mejora la carrera de corta duración, de alta intensidad y repetida en estados de glucógeno normales y agotados, mientras que la mayoría de la literatura indica que no había ningún efecto ergogénico en el rendimiento del ejercicio aeróbico, sin detectarse efectos sobre el ejercicio de resistencia.¹⁴

Respecto a las bebidas energéticas con cafeína, los efectos individuales de ésta en el rendimiento no han sido examinados, ya que otros ingredientes activos con efectos documentados (hidratos de carbono) y potenciales (taurina) también están presentes en su constitución.

La cafeína en aerosol nasal está ganando popularidad, ya que estimula los nervios con conexiones cerebrales directas e ingresa a la sangre a través de la absorción de la mucosa y los pulmones. Sin embargo, hay poco apoyo para cualquier efecto ergogénico, ya que la administración y efectividad de la cafeína administrada de esta manera puede ser demasiado pequeña.¹⁴

A la cafeína se le atribuyen múltiples mecanismos de acción, entre los que se mencionan los siguientes:¹²

- Antagoniza los receptores de adenosina ubicados en el cerebro, el músculo esquelético y el tejido adiposo. La adenosina es un inhibidor del sistema nervioso central y de la actividad neuronal e interviene en la síntesis de ATP de emergencia. Se ha observado que el bloqueo de los receptores de adenosina en los adipocitos provoca un aumento de la lipólisis y, por tanto, un incremento de la concentración de ácidos grasos libres en sangre. Esto conlleva un ahorro de glucógeno intramuscular.
- En el cerebro, la cafeína tiene un efecto estimulante del sistema nervioso central y es capaz de activar la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores. Esto mejora la propagación de las señales nerviosas, lo que parece mejorar la fuerza y la percepción del esfuerzo en un deportista.

- Potencia la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, con el consiguiente incremento de la contracción muscular.
- Estimula la actividad de la Na⁺-K⁺-ATPasa y reduce la fatiga muscular.

EL CAFÉ Y SU RELACIÓN CON EL EJERCICIO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el ejercicio es una variedad de actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con el mejoramiento o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física.¹⁵ En el área del deporte, el café (cafeína) es conocido como un alimento de ayuda ergogénica (para mantener el rendimiento físico que minimiza las manifestaciones objetivas y subjetivas de la fatiga sin poner en peligro la salud del deportista).¹²

El efecto con mayor respaldo científico de la cafeína es la mejoría de la resistencia aeróbica, en deportes como ciclismo, atletismo, remo o esquí de fondo. Se ha observado que disminuye el tiempo empleado en realizar una prueba de resistencia aeróbica, con mejor rendimiento físico al aumentar el tiempo antes del agotamiento muscular e incrementar la respuesta contráctil al estímulo nervioso, disminuyendo el cansancio y la fatiga. Tiene un efecto analgésico al potenciar los inhibidores de la serotonina y un efecto adyuvante en la analgesia durante el ejercicio.^{5,12}

Por otro lado, en deportes predominantemente anaeróbicos parece no ser eficaz en sprints (esfuerzo máximo que realiza un atleta para recorrer el último tramo de la competencia) repetidos, pero sí intermitentes, lo que podría relacionarse con un menor tiempo de reacción para comenzar el sprint. Esto podría ser una ventaja en deportes de equipo después de someter a los deportistas a un ejercicio que induce la fatiga. Por ello, se estima que la cafeína parece ser más efectiva en situaciones de máxima fatiga física y mental.¹²

En su estudio, Gonglanch y cols. concluyeron que sólo si las molestias son moderadas, la cafeína puede mejorar el rendimiento al atenuar estos síntomas; sin embargo, puede existir un nivel de dolor muscular por encima del cual el antagonismo de los receptores de adenosina por sí solo no induzca un efecto hipoalérgico.¹⁶

Ryan y cols. investigaron los efectos de la goma de mascar con cafeína (200 mg) administrada 35 minutos y cinco minutos antes de una prueba de ciclismo hasta el agotamiento al 85% de VO₂max (consumo máximo de oxígeno), y de nuevo 15 minutos después del ejercicio. La cafeína no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento del ejercicio, quizá debido a la baja dosis de cafeína utilizada.¹⁷ En un estudio posterior del mismo grupo de investigadores, se administró chicle con cafeína (300 mg) a ciclistas masculinos a las dos horas, una hora y cinco minutos antes de una prueba contrarreloj en bicicleta. Se observó una mejoría significativa ($p = 0.023$) en el rendimiento sólo cuando se consumió la cafeína inmediatamente antes del ejercicio (38.7 ± 1.2 min) en comparación con 60 minutos antes (41.8 ± 2.6 min) y dos horas antes (42.6 ± 2.2 min). Los resultados de los estudios sugieren que consumir goma de mascar con cafeína (300 mg) inmediatamente antes del ejercicio aeróbico hasta

el agotamiento puede ejercer un pequeño resultado ergogénico favorable, aunque se requieren más estudios para demostrarlo.^{13,18}

Algunos estudios han analizado el efecto en el rendimiento al consumir cafeína suplementada con creatina. El consumo de una dosis de cafeína de 5-6 mg/kg previa a un ejercicio de alta intensidad y corta duración, tras un periodo de suplementación con creatina (0.3 g/kg/día durante cinco o seis días), mejora el rendimiento sin anular el efecto ergogénico de la creatina. Sin embargo, todavía no hay estudios que hayan observado un efecto sinérgico al consumir ambos suplementos.¹²

Otra sustancia utilizada en combinación con la cafeína es el bicarbonato de sodio. En el ensayo clínico aleatorizado cruzado doble ciego de Rezaei y cols., se estudiaron los efectos del uso de la cafeína y el bicarbonato de sodio sobre las respuestas fisiológicas y la tasa de esfuerzo percibido durante una prueba aeróbica de karate. Las cápsulas utilizadas contenían 6 mg/kg de cafeína y fueron consumidas 50 minutos antes de la prueba, mientras que la dosis de bicarbonato fue de 0.3 gr/kg y fueron consumidas tres días, 120, 90 y 60 minutos antes de la prueba. Encontraron que el tiempo hasta el agotamiento fue mayor en los grupos de cafeína, bicarbonato de sodio y combinados comparados con los grupos control y placebo. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de bicarbonato de sodio, cafeína y combinado.¹⁹

En el metaanálisis de Grgic y cols. se incluyeron 21 estudios sobre el efecto de la cafeína en el ejercicio, se resume que los hallazgos más importantes fueron los efectos en la resistencia aeróbica, resistencia muscular, fuerza muscular y potencia anaeróbica, con una dosis promedio de dos tazas de café consumidas 60 minutos antes del ejercicio.²⁰

Dosis

Se ha establecido que una dosis adecuada de cafeína podría ser de 3-6 mg/kg una hora antes del ejercicio y una dosis de 0.75-2 mg/kg durante la realización de éste cada 20 minutos, aproximadamente. Se ha visto que dosis mayores a 6 mg/kg aumentan la probabilidad de sufrir efectos adversos. Además, es importante recordar que la misma cantidad de cafeína puede tener efectos muy diferentes en cada individuo.¹²

EFFECTOS ADVERSOS

Aunque ingestas moderadas de cafeína pueden considerarse seguras, dosis más altas se han asociado a un incremento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, insomnio, temblores, dolor de cabeza, ansiedad, dependencia o problemas gastrointestinales.¹²

La cafeína tiene un efecto diurético que puede resultar negativo en el deporte, donde el estado de hidratación es clave para un buen rendimiento físico. Un metaanálisis publicado por Zhang y cols. concluyó que el efecto diurético de la cafeína es seis veces mayor en

mujeres que en hombres, y esto se debe a que las mujeres tienen menor actividad del citocromo CYP1A2, por lo que metabolizan la cafeína más lentamente y el efecto diurético se alarga más en el tiempo. Sin embargo, los estudios realizados con deportistas no han mostrado síntomas de deshidratación, incluso en pruebas de resistencia aeróbica. Una posible explicación puede ser que el ejercicio en sí mismo tiene un efecto antidiurético, a través de la activación simpático-adrenal que produce una constricción de las arteriolas renales y disminuye la tasa de filtración glomerular.^{12,21}

EL CAFÉ Y SU RELACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL

La composición corporal es la medición de los diferentes componentes y compartimentos del organismo y las relaciones cuantitativas entre ellos, tanto en el organismo sano como en los diversos estados patológicos.²² El efecto de factores como la dieta, el crecimiento y la actividad física, entre otras, también pueden ser identificados con el estudio de la composición corporal.

Desde hace algunos años se ha estudiado la relación entre el consumo de café y los cambios en la composición corporal de los individuos. A pesar de que los resultados continúan siendo controversiales, se centran en la disminución de grasa corporal y un efecto protector para la disminución de la masa muscular.

En un estudio transversal de Jeong, cuyo objetivo fue identificar la relación entre el consumo de café y los cambios en la composición corporal en adultos coreanos mayores de 40 años, se encontró que aquellos individuos hombres que consumieron una taza de café al día, comparados con quienes raramente consumían café, presentaron una disminución en el riesgo de tener sarcopenia (identificada por el quintil más bajo de la masa muscular esquelética apendicular dividida entre la estatura)² de 31% (OR: 0.69, 95% IC: 0.50-0.94), ajustado por edad, tabaquismo, consumo de alcohol, ingesta calórica total, grado de ejercicio e ingresos familiares. Por otro lado, encontraron relación entre las mujeres que consumen más de tres tazas de café al día, con obesidad identificada por IMC y circunferencia de cintura (OR ajustado: 1.57, IC 95%: 1.18-2.10; OR ajustado: 1.33, IC 95%: 1.01-1.75), respectivamente.²³

En el ensayo clínico de Haidari y cols. se evaluó el efecto de una dieta de restricción en combinación con café verde en 64 mujeres obesas, quienes recibieron 400 mg de café verde durante ocho semanas. Todas las participantes fueron sometidas a una dieta de restricción (la distribución de macronutrientes fue: 15% proteína, 55% hidratos de carbono y 30% de grasa). Al finalizar el seguimiento, se observaron cambios estadísticamente significativos tanto dentro del mismo grupo, como entre grupos, en variables como peso, Índice de masa corporal y grasa corporal total. En variables como grasa visceral y triglicéridos no hubo diferencias estadísticamente significativas a las ocho semanas de seguimiento.²⁴

Por su parte, Larsen y cols. analizaron la relación entre el consumo de café y los cambios en la composición corporal de 2,128 individuos de una cohorte danesa durante 11 años, encontrando relaciones muy débiles, no estadísticamente significativas, entre el aumento del

consumo de café con un menor aumento de peso, masa grasa y circunferencia de cintura.²⁵ Los granos de café contienen manano-loligosacáridos no digeribles (MOS) que pueden extraerse del componente b-manano insoluble en agua. Se ha investigado la funcionalidad de MOS como agente bioactivo, específicamente debido a sus propiedades prebióticas. Se estima que permanece sin digerir hasta llegar al intestino grueso, donde es fermentado por las bacterias fecales humanas en ácidos grasos de cadena corta, mejorando la digestión. Por lo tanto, se descubrió que los MOS eran resistente a la alfa-amilasa humana.

También se ha encontrado que los MOS son eficaces para reducir la grasa corporal total, debido a que al consumirlos, aumenta la excreción de grasa. Un mecanismo alternativo puede ser la inhibición de la lipogénesis en el hígado, causada por el ácido propiónico producido por el proceso de fermentación intestinal, resultante de la digestión incompleta de los MOS.

En el ensayo clínico de Salinardi y cols. se estudiaron a 54 hombres y mujeres de 19 a 65 años; el grupo experimental consumió dos bebidas al día con 2 g/d de MOS cada una durante 12 semanas. Se evaluó la composición corporal al inicio y al final utilizando imágenes de resonancia magnética, entre otras variables. Los hombres que consumieron la bebida con MOS tuvieron un mayor porcentaje de cambio en el volumen corporal total ($p = 0.043$) y en el peso corporal a las 12 semanas de seguimiento (93.7 ± 0.6 vs 92.1 ± 0.6 , $p = 0.01$).²⁶

No se ha logrado mostrar un efecto de la ingesta crónica de cafeína (> 24 h) en el estado de hidratación (equilibrio de líquidos de todo el cuerpo) ni en la diuresis. Sin embargo, los estudios que evalúan los efectos agudos del consumo de cafeína (durante < 24 h) sobre la hidratación han concluido que hay un aumento de la producción de orina de 24 h con dosis de cafeína tan bajas como 90 mg/día y tan alto como 642 mg/día. Es posible que las dosis de cafeína superiores a 250 mg, generalmente administrada en bolo, afecten el estado de hidratación y tengan un efecto diurético. En el ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado de Silva y cols. el grupo experimental consumió 5 mg de cafeína durante cuatro días sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los valores de agua corporal total, ni agua extra o intracelular.²⁷

Además de la evidencia científica y con un tono de romanticismo, el café revela una enseñanza de vida...

...ante la adversidad (punto de ebullición del agua), no sólo mantiene su estructura, también revela su mejor aroma y su mejor sabor.

FUENTES CONSULTADAS

1. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 46:101-123.
2. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. Coffee, caffeine, and health outcomes: an umbrella review. *Annu Rev Nutr* 2017; 37:131-156.
3. Un buen café... el mexicano | México Desconocido. Mexico Desconocido. 2010 <https://www.mexicodesconocido.com.mx/un-buen-cafe-el-mexicano.html>
4. Wolf A, Bray GA, Popkin BM. A short history of beverages and how our body treats them. *Obes Rev* 2008;9:151-164.
5. Barreda R, Molina L, Reyes H, Alford C. Actualización

sobre los efectos de la cafeína y su perfil de seguridad en alimentos y bebidas. *Rev medica del Hosp Gen Mex* 2012;75(1):60-67.

6. Pardo Lozano R, Álvarez García Y, Barral Tafalla D, Farré Albaladejo M. Cafeína: un nutriente, un fármaco o una droga de abuso. *Adicciones* 2007;19(3):225-238.

7. Spiller GA. *Caffeine*. CRC Press, Florida. 1998.

8. Kalra EK. Nutraceutical - Definition and introduction. *AAPS J* 2003;5(3):1-2.

9. Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. *J Nutr* 2008;138(12):2309-23015.

10. Heckman MA, Weil J, de Mejia EG. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 2010;75(3).

11. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J et al. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2017; 20:1-30.

12. Santesteban Moriones V, Santos JI. Ergogenic aids in sport. *Nutr Hosp* 2017;34(1):204-215.

13. Stecker RA, Harty PS, Jagim AR, Candow DG, Kerkick CM. Timing of ergogenic aids and micronutrients on muscle and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2019;16(1):1-8.

14. Wickham KA, Spriet LL. Administration of caffeine in alternate forms. *Sport Med* 2018;48(s1):79-91.

15. OMS | Actividad física [Internet]. WHO. 2013 [cited 2020 Jan 21]. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>

16. Gonglach AR, Ade CJ, Bembem MG, Larson RD, Black CD. Muscle pain as a regulator of cycling intensity: effect of caffeine ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48(2):287-296.

17. Ryan EJ, Kim CH, Muller M, Bellar DM. Low-dose caffeine administered in chewing gum does not enhance cycling to exhaustion. *J Strength Cond Res* 2012;26(3):844-850.

18. Ryan EJ, Kim CH, Fickes EJ et al. Caffeine gum and cycling performance: a timing study. *J Strength Cond Res* 2013;27(1):259-264.

19. Rezaei S, Akbari K, Gahreman DE et al. Caffeine and sodium bicarbonate supplementation alone or together improve karate performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2019;16(1):1-8.

20. Grgic J, Grgic I, Pickering C et al. Infographic. Wake up and smell the coffee. *Br J Sports Med* 2019;6-7.

21. Zhang Y, Coca A, Casa J D. Caffeine and diuresis during rest and exercise: a meta-analysis. *J Sci Med Sport* 2015;18(1):569-574.

22. Gil Á. "Análisis de la composición corporal", en *Tratado de nutrición. nutrición humana en el estado de salud*. Panamericana, España, 2010.

23. Kim JH, Park YS. Light coffee consumption is protective against sarcopenia, but frequent coffee consumption is associated with obesity in Korean adults. *Nutr Res* 2017; 41:97-102.

24. Haidari F, Samadi M, Mohammadshahi M, Jalali MT,

Engali KA. Energy restriction combined with green coffee bean extract affects serum adipocytokines and the body composition in obese women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26(6):1048-1054.

25. Larsen SC, Mikkelsen ML, Frederiksen P, Heitmann BL. Habitual coffee consumption and changes in measures of adiposity: A comprehensive study of longitudinal associations. *Int J Obes* 2018;42(4):880-886.

26. Salinardi TC, Rubin KH, Black RM, St-Onge M-P. Coffee mannoooligosaccharides, consumed as part of a free-living, weight-maintaining diet, increase the proportional reduction in body volume in overweight men. *J Nutr* 2010;140(11):1943-1948.

27. Silva AM, Júdice PB, Matias CN et al. Total body water and its compartments are not affected by ingesting a moderate dose of caffeine in healthy young adult males. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013; 38:626-632.

ADICCIÓN A LA COMIDA

Mariana Isabel Valdés Moreno

*Qué triste es amar sin ser amado,
pero más triste es acostarse sin haber cenado.
Chava Flores*

RESUMEN

La conducta alimentaria es un intrincado proceso regulado por factores que van más allá del ingreso y el gasto calóricos o la regulación homeostática. La concreción de la búsqueda y consumo de alimentos es el resultado de la integración de señales que informan al sistema nervioso central sobre las reservas energéticas con las que se cuenta, pero existe también una regulación hedónica de la conducta alimentaria en la que los alimentos palatables desempeñan un papel importante, pues su alto contenido de azúcar, grasa y sal provocan una respuesta acentuada en la liberación del neurotransmisor dopamina y, en consecuencia, un efecto placentero tras su consumo.

La elevada prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades en el mundo ha llevado a una búsqueda exhaustiva sobre sus causas con la intención de proponer estrategias que disminuyan su incidencia, convirtiendo en motivo de debate el abordaje de la adicción a la comida, pues la posibilidad de consumir alimentos palatables aún en condiciones de saciedad, anulando la regulación homeostática de la conducta alimentaria plantea un escenario que, si bien en los inicios de la especie humana facilitó su supervivencia, actualmente representa un riesgo ante la abundancia y fácil acceso a este tipo de alimentos.

Las similitudes neurobiológicas y conductuales entre el consumo de drogas de abuso y la ingesta exagerada de alimentos palatables han abierto el camino para el estudio de la conducta identificada como adicción a la comida, prometiendo la consolidación de estrategias multidisciplinarias y efectivas que ayuden a paliar la crisis de obesidad y sus comorbilidades, que impacta los sistemas de salud, la economía y las familias.

REGULACIÓN DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

El consumo de alimentos es estrictamente regulado por mecanismos centrales y periféricos que señalizan la abundancia o la escasez de reservas energéticas en el tiempo; en el corto plazo derivan de la abundancia de la glucosa circulante y de las fuentes de este sustrato en forma de glucógeno muscular y hepático, mientras que en el largo plazo, los ácidos grasos esterificados en triacilgliceroles y almacenados en los adipocitos constituyen un reservorio energético que, en condiciones de ayuno o desabasto de alimentos, podrían permitir a los individuos sobrevivir por periodos más o menos largos de tiempo.

La administración de tales reservas energéticas, es decir, tanto su síntesis como su degradación, es mediada por señales centrales y periféricas que se concretan en acciones como la búsqueda de alimento o la anorexia. Estas señales son endócrinas y, en el caso de la leptina y la grelina que son periféricas, su efecto es mediado a nivel central al unirse a sus receptores en las neuronas del hipotálamo, induciendo el despliegue de conductas de búsqueda o rechazo de los alimentos, según las necesidades del individuo.¹

GRELINA

La grelina actúa a través del receptor tipo 1a secretagogo de hormona del crecimiento (GHSR-1a), un receptor acoplado a la proteína G. Las concentraciones plasmáticas de grelina aumentan drásticamente antes de las comidas y disminuyen después de éstas; además, se mantienen elevadas en condiciones de desnutrición, anorexia nerviosa, caquexia, entre otras de balance negativo de energía.

Los GHSR-1a se expresan en la hipófisis y de manera particular en el núcleo hipotalámico denominado arcuato, que desempeña un papel fundamental en la homeostasis energética. Si bien es claro que la grelina es una hormona orexigénica, pues su administración a humanos y roedores incrementa significativamente su consumo de alimento, también existe evidencia que sugiere que promueve el consumo de alimentos a través de la modulación de las propiedades recompensantes de ciertos alimentos y la motivación para obtenerlos; dicho efecto estaría mediado por el sistema límbico.²

LEPTINA

La leptina es una hormona sintetizada en el tejido adiposo, su concentración aumenta de manera directamente proporcional a la masa grasa y disminuye el consumo de alimentos de manera inversamente proporcional; además, estimula rutas metabólicas que promueven la degradación de las reservas energéticas, es decir, la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos.

Los receptores a leptina (LepRb) se expresan de manera importante en el núcleo arcuato y en algunas otras regiones del hipotálamo como el núcleo ventromedial, el dorsomedial

y el hipotálamo lateral, también en neuronas que sintetizan neuropéptido tirosina (NPY) y péptido relacionado al agouti (AGRP), ambos péptidos orexigénicos, de manera que para ejercer su efecto anorexigénico, la leptina inhibe la actividad neuronal mediada por NPY en el arcuato y otros núcleos hipotálamicos como el paraventricular y el dorsomedial.³

Común a los sitios de acción de la grelina y la insulina es el núcleo arcuato, la particularidad de éste con respecto a su participación en la homeostasis energética es que en él coexisten dos grupos distintos de neuronas, el que expresa péptidos orexigénicos (NPY, AGRP) y el que expresa péptidos anorexigénicos (proopiomelanocortina o POMC, y transcriptor regulado por cocaína y anfetaminas o CART).

Estos grupos de neuronas interactúan entre ellos y comparten proyecciones a distintas regiones cerebrales, conocidas como sistema límbico, a través de las cuales inducen cambios en la conducta alimentaria; uno de ellos es el denominado sistema dopaminérgico, por su importante innervación de este neurotransmisor.

Las estructuras que comprenden dicho sistema son el área tegmental ventral (VTA), que proyecta hacia el núcleo accumbens (NAc), localizado en el estriado ventral, y la sustancia nigra, que proyecta hacia el estriado dorsal.⁴

DOPAMINA

La sensibilidad a los estímulos externos, como los alimentos, está dada por el disparo tónico de las neuronas dopaminérgicas que liberan el neurotransmisor al espacio extrasináptico, donde actuará en sus receptores de alta afinidad (D2), que determinan la sensibilidad a los estímulos externos; mientras que una concentración elevada de dopamina será capaz de estimular también a los receptores de baja afinidad (D1), relacionados con la consolidación de los reforzamientos positivos y negativos asociados con dichos estímulos.

La dopamina, al igual que los cannabinoides, los opioides y la serotonina, es un neurotransmisor asociado con los efectos recompensantes de la comida, lo cual significa que la conducta alimentaria no sólo es regulada por los mecanismos homeostáticos de la leptina, la grelina y los péptidos afines, sino que también es determinada por un componente hedónico relacionado con el placer que genera el comer, prueba de ello es que los animales modificados genéticamente para ser deficientes en dopamina, son incapaces de alimentarse y mueren alrededor de las tres semanas de edad, si no son tratados.⁵

En ese sentido, la dopamina promueve la repetición de otras conductas recompensantes o placenteras que hacen posible la supervivencia del ser humano, como copular o defenderse, aunque también está relacionada con otras que no son indispensables, como el consumo de drogas de abuso y, en el contexto de la pandemia de obesidad, con el sobreconsumo de alimentos palatables.⁶

SEMEJANZAS ENTRE EL CONSUMO DE DROGAS Y EL DE ALIMENTOS PALATABLES

El consumo de alimentos palatables, con altos contenidos de lípidos y azúcares simples, provoca la liberación de dopamina desde el estriado dorsal y es directamente proporcional al placer reportado al consumir el alimento.⁷

Este proceso involucra la estimulación de las neuronas dopaminérgicas por parte de estímulos aferentes glutamatérgicos (excitatorios) provenientes de regiones involucradas en el componente sensorial de los estímulos mediante la corteza insular, en el componente homeostático a través del hipotálamo, el recompensante por el NAc, el emocional a través de la amígdala y el multimodal por la corteza orbitofrontal (OFC).⁸

La recurrencia en la exposición a un estímulo recompensante genera una asociación condicionada entre el estímulo y las señales que lo anticipan; por ejemplo, en el caso de los alimentos altamente palatables (estímulo recompensante), la asociación del aroma de dichos alimentos (señal anticipatoria).

Además, esta estimulación repetitiva conduce a una respuesta dopaminérgica alterada; o sea, que ya no ocurre una liberación de dopamina de igual magnitud ante el estímulo recompensante, por lo que la retroalimentación negativa que regula este sistema deja de ser funcional y favorece el surgimiento de respuestas impulsivas y compulsivas ante el uso o consumo del estímulo recompensante.⁹

Los avances en materia de neurociencias han permitido establecer que la búsqueda de drogas y la de alimentos comparten sustratos neurobiológicos, siendo uno de ellos el sistema dopaminérgico.¹⁰

Las tres condiciones principales que reportan las personas adictas a las drogas y algunas con obesidad, y que parecen estar relacionadas con la disfunción del sistema dopaminérgico son: 1) falta de control sobre el consumo de la droga o sobre el acto de comer, respectivamente, 2) la incapacidad de alcanzar la saciedad a pesar del consumo de la droga o del alimento y 3) preocupación constante por la droga o el alimento.

La pérdida de control sobre la acción de consumir la droga o el alimento estaría relacionada con un debilitamiento de la regulación prefrontal de la conducta mediante la disminución en la expresión de los receptores D2 en el núcleo estriado ventral, asociada con una actividad reducida de la corteza prefrontal.

La incapacidad para alcanzar la saciedad estaría asociada con una menor liberación de dopamina ante el mismo estímulo, lo cual conduciría a la persistencia en la búsqueda de éste; mientras que la preocupación por la droga o el alimento reflejaría la desensibilización del sistema dopaminérgico a estímulos distintos a la droga o el alimento.¹¹

ADICCIÓN A LA COMIDA

Las investigaciones sobre la adicción a la comida comenzaron en 1956 cuando T.G. Randolph describió el malestar generado por la “sensibilización” a alimentos como el maíz, trigo, café, leche, huevos y papas; estimó que esta reacción podía conducir a la obesidad y que su tratamiento podría ser el primer paso para reducir la obesidad asociada con la adicción a la comida.¹² Numerosos estudios realizados en animales y humanos sugieren que existe una asociación entre el sobrepeso, la obesidad y la adicción a la comida, y proponen esta condición como la causa de la pandemia de obesidad.¹³

El potencial adictivo de la comida ha sido abordado desde dos perspectivas: la de su composición, principalmente la de los alimentos palatables, que por su elevado contenido de grasa, azúcar y sal podrían ser adictivos al activar los mecanismos de recompensa mediados por dopamina,¹⁴ y la perspectiva conductual, que sugiere que la adicción es hacia el propio acto de comer y no hacia los alimentos. Sin embargo, este abordaje cuenta con poco apoyo entre la comunidad científica, puesto que no distingue claramente entre los patrones conductuales de la adicción a la comida vs. otros trastornos de la conducta alimentaria como la bulimia nervosa (BN) o el trastorno por atracón (BED), que sí están clasificados en el DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - 5).¹⁵

Algunos investigadores argumentan que la adicción a la comida y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son constructos diferentes, pues el control cognitivo y la desinhibición del consumo de alimentos se han establecido como parte de los TCA, pero no se han evidenciado en la adicción a la comida; en resumen, se plantea que los TCA son alteraciones psicoconductuales, mientras que la adicción a la comida es un trastorno más bien biológico.^{16,17}

ESCALA DE ADICCIÓN A LOS ALIMENTOS

El término “adicción a la comida” ha sido utilizado en combinación con conductas alimentarias específicas para describir un patrón de consumo alimentario excesivo; una definición ampliamente distribuida del término “adicción a la comida” surgió a partir de un mapeo del DMS-IV e incluye criterios diagnósticos para dependencia a drogas, que comprenden tolerancia, síntomas de abstinencia, consumo de una cantidad mayor de sustancia de la que se tenía planeada, deseo persistente o intentos repetidos para cesar el consumo, inversión significativa de tiempo consumiendo o recuperándose de la sustancia, persistencia en el consumo de la sustancia pese a consecuencias adversas y dejar de realizar actividades diversas debido al uso de la sustancia.¹⁸

Instrumentos autoaplicables como el Food Craving Questionnaire, el Dutch Eating Behavior Questionnaire, el Three Factor Eating Questionnaire y el Power of Food Scale han permitido evaluar, de manera aislada, algunas de las características relacionadas con la conducta adictiva hacia la comida, como la restricción, la desinhibición, la impulsividad y el antojo; sin embargo, la *Yale Food Addiction Scale* (YFAS) es el único instrumento que ha permitido la exploración de la adicción a la comida en distintas poblaciones usando una herramienta estandarizada que integra dichas características.¹⁹

La primera versión de la YFAS fue desarrollada en 2009 y tiene propiedades psicométricas contundentes como consistencia interna ($\alpha = 0.86$) y validez convergente, discriminante e incremental. En ella se evalúa la sintomatología de la conducta tipo adicción a la comida y se propone un escala dicotómica para clasificar al individuo como “adicto a la comida” con base en la manifestación de tres o más síntomas más el cumplimiento del criterio de deterioro clínico (pérdida de la función psicológica, fisiológica o anatómica).¹⁸

Con el lanzamiento del DSM-5 en 2013 y la introducción de cambios significativos en los criterios diagnósticos para la adicción a sustancias,²⁰ los autores de la YFAS generaron una versión 2.0 de la escala, que cuenta con 10 unidades más que la primera versión (35 vs. 25 unidades) y en la que cada una tiene el mismo formato de respuesta (de 0= nunca a 7= cada día); además, se hicieron correcciones de estilo para simplificar la lectura del instrumento.

Entre los cambios más significativos de la segunda versión de la YFAS se encuentra la categorización de la adicción a la comida en “adicción leve”, cuando se cumplen tres criterios, “adicción moderada” cuando se cumplen cuatro o cinco, y “adicción severa” cuando se cumplen seis o siete, a diferencia de la primera versión que clasificaba al individuo como adicto o no a la comida.²¹ La consistencia interna de la versión 2.0 en sus distintas aplicaciones y tradiciones ha sido buena ($\alpha = 0.8-0.9$) o excelente ($\alpha > 0.9$).

Ambas versiones de la YFAS han sido traducidas a diversos idiomas, incluidos el alemán, francés, italiano, español, coreano y japonés, también se ha generado una versión abreviada de la versión 2.0 del instrumento, denominada mYFAS, y una versión de 16 partes para niños y adolescentes.

PREVALENCIA Y CORRELACIONES

Según diversos estudios que emplearon la YFAS 2.0, la prevalencia de adicción a la comida varía entre el 3 y el 20%; la versión de mYFAS arrojó prevalencias del 4% en una población brasileña, del 6% en una población italiana y de entre el 13 y el 15% en poblaciones estadounidenses. En poblaciones con obesidad, la prevalencia oscila entre el 20 y el 50%, en individuos con trastornos de la conducta alimentaria (TCA) la prevalencia fue mayor del 60%, principalmente en personas con BN; de hecho, alrededor del 95% de los individuos con BN tuvieron diagnóstico de adicción a la comida en distintos estudios.

En cuanto a la prevalencia de adicción a la comida por género, se sabe que es más alta entre mujeres, tanto cuando se trata de poblaciones seleccionadas al azar, como en las poblaciones con TCA, dado que son las mujeres quienes padecen más estos trastornos. Por otro lado, la prevalencia de adicción a la comida en poblaciones con obesidad es mayor que en poblaciones sin obesidad.

Respecto a la comorbilidad con trastornos psiquiátricos, el diagnóstico de adicción a la comida ha sido asociado con depresión, ansiedad, síndrome de estrés postraumático y

trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Mientras que otros estudios han reportado relación con niveles elevados de estrés, desesperanza, ideación suicida, autolesiones sin intención suicida, dificultades para regular las emociones y pobre calidad de sueño.²²

CONCLUSIONES

La consideración de la conducta alimentaria como el producto de factores no sólo homeostáticos sino también hedónicos, así como la relevancia del sistema dopaminérgico en el sobreconsumo de alimentos altamente palatables, es clave para evaluar sus implicaciones sobre la pandemia de obesidad desde una perspectiva neurobiológica y conductual que permita desarrollar estrategias más eficaces para el tratamiento de esta enfermedad y sus comorbilidades.

FUENTES CONSULTADAS

1. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280(5368):1378-1383.
2. Cabral A, López Soto EJ, Epelbaum J, Perelló M. Is ghrelin synthesized in the Central Nervous System? *Int J Mol Sci* 2017;18(3):638.
3. Paeger L, Karakasilioti I, Altmüller J, Frommolt P, Brünig J, Kloppenburg P. Antagonistic modulation of NPY/AgRP and POMC neurons in the arcuate nucleus by noradrenalin. *eLife* 2017;6:e25770.
4. Nogueiras R, Tschöp MH, Zigman JM. CNS regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1126:14.
5. Sotak BN, Hnasko TS, Robinson S, Kremer EJ, Palmiter RD. Dysregulation of dopamine signaling in the dorsal striatum inhibits feeding. *Brain Res* 2005;1061(2):88-96.
6. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage* 2003; 19:1709-1715.
7. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017; 18:741-752.
8. Geisler S, Wise RA. Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Rev Neurosci* 2008; 19:227-244.
9. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993;18(3):247-291.
10. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998;80(1):1-27.
11. Volkow ND, George MD, Koob GF, McLellan T. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 2016; 374:363-371.
12. Randolph TG. The descriptive features of food addiction; addictive eating and drinking. *Q J Stud Alcohol* 1956;17(2): 198-224.
13. Fernandez-Aranda F, Karwautz A, Treasure J. Food addiction: a transdiagnostic construct of increasing interest. *Eur Eat Disorders Rev* 2018; 26:536-540.
14. Schulte EM, Avena NM, Gearhardt AN. Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PLoS One* 2015;10(2): e0117959.
15. Meule A. A critical examination of the practical implications derived from the food addiction concept. *Curr Obes Rep* 2019; 8:11-17.
16. Fletcher PC, PJ Kenny. Food addiction: a valid concept? *Neuropsychopharmacology* 2018;43(13):2506-2513.
17. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R et al. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. *Neuroscience Biobehavioral Rev* 2014; 47:295-306.
18. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite* 2009;52(2):430-436.
19. Pursey KM, Stanwell P, Gearhardt AN, Collins CE, Burrows TL. The prevalence of food addiction as assessed by the Yale food addiction scale: A systematic Review. *Nutrients* 2014; 6:4552-4590.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DC: American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
21. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Addict Behav* 2016; 30:113-121.
22. Meule A, Gearhardt AN. Ten years of the food addiction scale: a review of versión 2.0. *Curr Addict Rep* 2019.

COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Angelia Jiménez Valentín, Dulce Gabriela González Islas

*Al cobijo del silencio escurrían
por mi cuerpo tus caricias,
como gotas de lluvia deslizabas
tus dedos de nostalgia
hasta envolverme, noche.
Tomás Uriarte*

RESUMEN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo heterogéneo de trastornos pulmonares caracterizados por disnea, intolerancia al ejercicio y pobre calidad de vida, siendo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la más común. El pronóstico de estos pacientes es malo, pues apenas el 50% de la población sobrevive entre dos y cuatro años después del diagnóstico.

Las alteraciones en la composición corporal son de origen multifactorial y el tratamiento farmacológico suele tener un impacto negativo importante.

Los sujetos con EPID presentan disminución tanto de masa muscular esquelética, como de fuerza muscular, ángulo de fase y tolerancia al ejercicio, factores considerados como predictores de mal pronóstico.

Existe una estrecha relación entre la composición corporal y la función pulmonar, pues ésta disminuye tanto en pacientes obesos como con bajo peso; en este último caso, el pronóstico de los pacientes con EPID que también presentan sarcopenia es aún más complicado.

La rehabilitación pulmonar ha demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio y reducir la sintomatología, así como mejorar el consumo de oxígeno, la fuerza y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El término “enfermedades pulmonares intersticiales difusas” (EPID) engloba a más de cien trastornos pulmonares distintos que comparten características clínicas, radiográficas y patológicas comunes. Las neumonías intersticiales son clínicamente difíciles de definir y constituyen un grupo diverso de afecciones del parénquima pulmonar o del intersticio. Las EPID se caracterizan por disnea, intolerancia al ejercicio y calidad de vida pobre.¹

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es el tipo más común en las enfermedades intersticiales; con respecto a su incidencia, en Europa y Norteamérica se estima que existen 2.8 y 18 casos, respectivamente, por cada cien mil personas con FPI cada año; en Asia y Sudamérica oscila entre 0.5 y 4.2 casos por cada cien mil personas al año,² mientras que en México aún no existen registros específicos de la prevalencia de esta enfermedad.

La FPI es más prevalente en hombres mayores de 50 años y el pronóstico de los pacientes es malo, ya que sólo el 50% de la población sobrevive entre dos y cuatro años después del diagnóstico.³

La disnea y la intolerancia al ejercicio es característica en los pacientes con EPID, lo cual repercute de forma importante en su capacidad para realizar actividades diarias, así como en su calidad de vida.^{4,5}

Las alteraciones en la composición corporal de los pacientes con EPID son de origen multifactorial: aunado a la propia afección pulmonar, se presenta desacondicionamiento físico, aumento del estrés oxidativo e inflamación, así como hipoxia, aumento de la proteólisis y disminución del anabolismo, dificultades en la ingesta debidas a la disnea y anorexia, además de comorbilidades como diabetes mellitus y enfisema pulmonar, que ocurre hasta en el 30% de la población.⁶

Por otra parte, el tratamiento farmacológico que reciben estos pacientes también desempeña un papel importante, pues muchas veces causa un impacto negativo: es el caso de los corticoides sistémicos, que provocan un aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, balance proteico negativo y menor fuerza muscular.^{7,8} También es el caso del nintedanib, que favorece la pérdida de peso debido a sus efectos secundarios gastrointestinales y anorexígenos, mientras que la pirfenidona reduce el apetito; sin embargo, ésta puede tener algún efecto positivo, ya que inhibe el factor de crecimiento transformante β (TFG- β), implicado en la pérdida de masa muscular.⁹

Los sujetos con EPID tienen disminución de la masa muscular esquelética y de la fuerza muscular, así como poca tolerancia al ejercicio.^{4,10} Guler y cols. observaron en un estudio que tanto hombres como mujeres tienen un Índice de masa esquelética reducido (7.9 ± 0.9 kg/m² y 6.2 ± 1 kg/m², respectivamente), así como un alto porcentaje de grasa corporal, comparado con la población de referencia.¹¹

Resultados similares se obtuvieron en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER), en donde los pacientes fueron evaluados para registrar su composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica, de acuerdo con el tipo de EPID (FPI, enfermedades secundarias a colágeno o neumonitis por hipersensibilidad), detectándose que los sujetos con FPI tuvieron mayor talla y fuerza muscular, lo cual puede ser explicado por la mayor prevalencia de hombres. Sin embargo, estos sujetos también presentaron menor ángulo de fase, el cual es un indicador de la integridad de la membrana celular. Un ángulo de fase disminuido sugiere lesión y pérdida de membrana celular, lo que se asocia con un pobre pronóstico en diferentes poblaciones.

La masa muscular esquelética es considerada uno de los factores determinantes de la fuerza muscular¹⁰ y la tolerancia al ejercicio.^{12,13} Los sujetos con FPI tuvieron menor reactancia ajustada por talla, comparados con los pacientes con enfermedad secundaria a colágeno y neumonía por hipersensibilidad. La reactancia es determinada por las propiedades dieléctricas (aislantes) de los tejidos,¹⁴ las cuales están relacionadas con la integridad muscular. El estudio de Norman y cols. mostró que existe un incremento de 0.573 kg en la fuerza de mano por cada ohm/m de reactancia ajustada por talla, mientras que existe una disminución de -0.063 kg de fuerza por cada ohm/m de resistencia.¹⁵

Similar a lo observado por Guler y cols.,¹¹ los sujetos de nuestro estudio mostraron un alto porcentaje de grasa corporal, el cual fue superior en los que padecían neumonitis por hipersensibilidad y enfermedad secundaria a colágeno ($42.1 \pm 4.09\%$ y $38.7 \pm 9.5\%$, respectivamente) que en aquéllos con FPI ($32.5 \pm 7.4\%$, $p=0.002$) (**Tabla 1**).

En los pacientes con EPID, una masa muscular esquelética reducida contribuye a la disnea y dificulta la realización de las actividades diarias, empeorando la calidad de vida.^{18,19}

Aunado a esto, la masa y la fuerza muscular son predictores independientes de mortalidad en diversas poblaciones.^{20,21} Un estudio realizado por Nishiyama y cols. en pacientes con FPI mostró que los sujetos con un índice de masa libre de grasa >16.6 kg/m² tuvieron mejor pronóstico (HR: 0.65, IC 95%; 0.47 a 0.89, $p=0.009$) que aquéllos con depleción muscular.²² Resultados similares se observaron en otro estudio, en el que una baja masa muscular esquelética ajustada por talla y determinada mediante tomografía resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad.⁵

Otro de los factores a considerar en los sujetos con EPID es el desarrollo de sarcopenia, un síndrome caracterizado por pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y fuerza muscular, lo cual aumenta el riesgo de eventos adversos como discapacidad física, readmisiones hospitalarias, peor calidad de vida y mortalidad.²³ En los pacientes de los diferentes grupos de estudio (**Tabla 1**) con EPID se encontró una alta prevalencia de presarcopenia (26.58%) y sarcopenia (18.18%).

Un ensayo de cohorte realizado por Moon y cols. en pacientes con FPI, en el cual fue evaluada la supervivencia a los dos años de seguimiento, se encontró menor supervivencia en los sujetos con sarcopenia (58.3% vs. 80.4%, $p=0.008$) que en aquéllos que no la padecían.⁵

Tabla 1. Características de la población y composición corporal de sujetos con EPID

	Todos	FPI n= 26	Secundaria a colágeno n= 37	NH n= 18	p
Hombres, n (%)	35 (43.2)	19 (73.0)	10 (27.0)	6 (33.3)	0.001
Edad, años	62.6 ± 12.0	63.7 ± 13.0	61.8 ± 10.3	62.7 ± 14.4	0.821
Diabetes, n (%)	15 (18.7)	5 (19.2)	5 (13.8)	5 (27.7)	0.466
EPOC, n (%)	7 (8.6)	4 (15.3)	3 (8.1)	0 (0)	0.201
Dislipidemia, n (%)	10 (12.3)	2 (7.6)	6 (16.2)	2 (11.1)	0.589
Hipertensión, n (%)	23 (28.4)	6 (23.0)	10 (27.0)	7 (38.8)	0.504
Tabaco previo, n (%)	37 (45.6)	17 (65.3)	15 (40.5)	5 (27.7)	0.034
Humo de leña, n (%)	33 (40.7)	9 (34.6)	18 (48.6)	6 (33.3)	0.412
FEV1, %	69.1 ± 24.6	72.6 ± 24.5	69.6 ± 25.7	61.9 ± 22.1	0.460
FVC, %	63.3 ± 23.7	63.0 ± 21.5	63 ± 24.9	64.7 ± 25.9	0.972
Composición corporal					
Peso, kg	64.5 ± 14.2	67.0 ± 18.0	64.7 ± 12.0	60.2 ± 11.6	0.312
Talla, cm	154.7 ± 15.4	161.5 ± 9.9	151.9 ± 19.6	150.2 ± 5.7	0.019
Fuerza, kg	20.8 ± 7.7	23.7 ± 9.1	20.4 ± 6.69	17.1 ± 5.6	0.027
Circunferencia de brazo, cm	28.2 ± 4.2	27.8 ± 4.4	28.73 ± 4.21	27.8 ± 4.0	0.647
Agua corporal total, %	52.0 ± 9.3	55.7 ± 10.9	50.63 ± 9.23	49.8 ± 5.7	0.092
Agua extracelular, %	28.3 ± 4.2	30.3 ± 4.8	27.57 ± 3.64	27.0 ± 3.5	0.027
Índice de impedancia	0.81 ± 0.05	0.82 ± 0.05	0.81 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.413
Ángulo de fase, °	5.5 ± 1.2	5.0 ± 1.3	5.7 ± 1.1	5.9 ± 1.2	0.031
Resistencia/talla	369.4 ± 73.2	360.6 ± 88.0	368.6 ± 64.7	384.3 ± 68.0	0.593
Reactancia/talla	36.1 ± 9.8	31.4 ± 6.9	37.4 ± 10.1	40.5 ± 10.4	0.006
IMME, kg/cm	8.1 ± 1.4	8.4 ± 1.4	7.9 ± 1.2	8.0 ± 1.9	0.142
Grasa corporal, %	37.6 ± 8.6	32.5 ± 7.4	38.7 ± 9.5	42.1 ± 4.0	0.002
Presarcopenia, n (%)	21 (26.5)	9 (36.0)	6 (16.2)	6 (37.5)	0.144
Sarcopenia, n (%)	14 (18.1)	5 (20.0)	4 (10.8)	5 (33.3)	0.156

NH= neumonitis por hipersensibilidad; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMME= Índice de masa muscular esquelética.

Con respecto a los músculos respiratorios, el diafragma es el principal músculo inspiratorio, responsable del 60 al 70% del volumen corriente durante la respiración tranquila. La evidencia muestra que los pacientes con EPID no sólo presentan alteraciones en los músculos periféricos, sino también en los músculos respiratorios. En su análisis, Santana y cols. observaron que los pacientes con EPID tienen menor movilidad diafragmática y engrosamiento durante la respiración profunda, lo que se relaciona con aumento de disnea, peor función pulmonar, disminución en la tolerancia al ejercicio y peor calidad de vida.²⁴

Diversos estudios han evidenciado la asociación entre la función pulmonar y la composición corporal, mostrando que la masa libre de grasa y la masa grasa tienen efectos opuestos sobre la función pulmonar, ya que ésta disminuye tanto en los pacientes con bajo peso corporal como en aquellos con obesidad. En estos últimos existe, además, disminución del volumen de reserva espiratoria, reducción de la capacidad residual funcional y mayor volumen residual. Por su parte, los pacientes con EPID y diagnóstico de sarcopenia tienen un menor porcentaje predictivo de la capacidad vital forzada y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), así como peor pronóstico.⁵

En el estudio realizado por Guler y cols. se demostró que la masa muscular esquelética, la fuerza y la tolerancia al ejercicio se asociaron con un mayor porcentaje predictivo de la capacidad vital forzada (CVF %) y la DLCO; mientras que el aumento de la grasa corporal se relacionó con una disminución del porcentaje de CVF pronosticado,¹¹ mostrando que la severidad de la enfermedad depende, en gran medida, de las alteraciones en la composición corporal.

La depleción muscular también impacta en la función pulmonar: se ha observado que los pacientes con FPI y sarcopenia presentan un menor porcentaje de capacidad vital forzada y difusión de monóxido de DLCO que los sujetos sin sarcopenia,⁵ lo cual repercute en la disnea, tolerancia al ejercicio, calidad de vida y pronóstico de los sujetos.^{4,25,26}

La rehabilitación pulmonar ha sido ampliamente utilizada en pacientes con enfermedades pulmonares, pues mejora la sintomatología, fuerza, tolerancia al ejercicio, calidad de vida y pronóstico de los pacientes, además de que reduce los niveles de ansiedad y depresión.^{27,28} Específicamente en los sujetos con EPID, la rehabilitación pulmonar mejora la distancia caminada en seis minutos, el consumo de oxígeno durante el ejercicio, la disnea y la calidad de vida.

Un ensayo clínico, realizado por Perez-Bogerd y cols. en pacientes con EPID que recibieron un programa de rehabilitación pulmonar tres veces por semana a lo largo de seis meses, mostró que el grupo intervenido presentó una mejoría significativa en la caminata de seis minutos, en la carga de trabajo máxima, en la fuerza de mano y cuádriceps y en la calidad de vida al final de la intervención; además, los efectos de la rehabilitación pulmonar se mantuvieron al año de seguimiento.⁸ Aunado a esto, un metaanálisis mostró mejoría en el consumo máximo de oxígeno, disnea y calidad de vida.²⁹

FUENTES CONSULTADAS

1. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Resp J* 2002;19(5):794-796.
2. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389(10082):1941-52.
3. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;183(4):431-40.
4. Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H et al. Physical activity in daily life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Resp Invest* 2018;56(1):57-63.
5. Moon SW, Choi JS, Lee SH et al. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res* 2019;20(1):35.
6. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis* 2016;13(2):162-172.
7. Oshima Y, Kuroda Y, Kunishige M, Matsumoto T, Mitsui T. Oxidative stress-associated mitochondrial dysfunction in corticosteroid-treated muscle cells. *Muscle & Nerve* 2004;30(1):49-54.
8. Hanada M, Sakamoto N, Ishimatsu Y et al. Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 2016;21(6):1088-1093.
9. Chen JL, Walton KL, Hagg A et al. Specific targeting of TGF- β family ligands demonstrates distinct roles in the regulation of muscle mass in health and disease. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114(26):E5266-E75.
10. Mendes P, Wickerson L, Helm D et al. Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology* 2015;20(6):953-959.
11. Guler SA, Hur SA, Lear SA, Camp PG, Ryerson CJ. Body composition, muscle function, and physical performance in fibrotic interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Res* 2019;20(1):56.
12. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Vazquez-Duran M, Rodriguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 2012;28(9):901-905.
13. Maddocks M, Kon SS, Jones SE et al. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2015;34(6):1245-1250.
14. Piccoli A, Italian C-BIASG. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney Int* 2004;65(3):1050-1063.
15. Norman K, Pirllich M, Sorensen J et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009;28(1):78-82.
16. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159(4Pt2):S1-40.
17. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Quadriceps weakness is related to exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127(6):2028-2033.
18. De Vries J, Drent M. Quality of life and health status in interstitial lung diseases. *Curr Op Pulm Med* 2006;12(5):354-358.
19. Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2013;144(5):1652-1658.
20. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):53-9.
21. Izawa KP, Watanabe S, Osada N et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. *Eur J Cardiovasc Rev Rehabil* 2009;16(1):21-27.
22. Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H et al. Fat-free mass index predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017;22(3):480-485.
23. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-423.
24. Santana PV, Cardenas LZ, de Albuquerque ALP, de Carvalho CRR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound findings correlate with dyspnea, exercise tolerance, health-related quality of life and lung function in patients with fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):183.
25. King TE, Toozee JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164(7):1171-1181.
26. Vaz Fragoso CA, Beavers DP, Hankinson JL et al. Respiratory impairment and dyspnea and their associations with physical inactivity and mobility in sedentary community-dwelling older persons. *J Am geriatr Soc*. 2014;62(4):622-628.
27. Jones SE, Maddocks M, Kon SS et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015;70(3):213-218.
28. Wallaert B, Masson N, Le Rouzic O, Chèhère B, Wemeau-Stervinou L, Grosbois J-M. Effects of pulmonary rehabilitation on daily life physical activity of fibrotic idiopathic interstitial pneumonia patients. *ERJ Op Rev Res*. 2018;4(2).
29. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6(10):CD006322.

ALIMENTOS FUNCIONALES EN ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS

Laura Flores Cisneros, Dulce Gabriela González Islas

Yo no quiero
comerme una manzana,
dos veces por semana,
sin ganas de comer..
Yo no quiero
ni libre ni ocupado,
ni carne ni pecado..
Joaquín Sabina

RESUMEN

De acuerdo con el Functional Food Center (FFC), los alimentos funcionales son los que poseen componentes bioactivos que, en cantidades no tóxicas, ayudan a la prevención, manejo y tratamiento de enfermedades crónicas.

Los polifenoles son un grupo bioactivo de fitoquímicos que provienen de los compuestos fenólicos de origen vegetal y se encuentran en la mayoría de los alimentos funcionales. Se clasifican en ácidos hidroxybenzóicos, ácidos hidroxicinámicos, proantocianinas, flavonoides, flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas, estilbenos y lignanos y su consumo reduce el riesgo de enfermedades crónicas (cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas y cáncer).

Entre los alimentos con altos niveles de polifenoles se encuentran la toronja, jitomate, frutos rojos, betabel, cúrcuma y jengibre, así como el café y el vino tinto, mientras que el grupo de las nueces, semillas y aceite de oliva, con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, ayudan a mejorar la función edotelial y el perfil de lípidos.

Los alimentos funcionales tienen diversos efectos benéficos en el organismo, destacando los antiinflamatorios, antioxidantes, antiescleróticos y antihipertensivos, pero también ayudan

a inhibir la agregación plaquetaria, a estimular la síntesis de óxido nítrico y a mejorar la sensibilidad a la insulina. Su consumo disminuye tanto el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y crónicas degenerativas, como de mortalidad por cardiopatía isquémica, aterosclerosis y trombogénesis.

INTRODUCCIÓN

Los determinantes sociales de salud pueden ser causa de la aparición de enfermedades o, por el contrario, contribuir a prevenirlas y mantener el estado de salud, por lo que es importante definirlos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), estos determinantes sociales se definen como “las condiciones en las que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, así como el conjunto de sistemas que construyen sus condiciones de vida cotidiana”.¹

Por lo tanto, el efecto de los determinantes sociales no se limita únicamente a las enfermedades infecciosas como hace algunos años, sino que también abarca los padecimientos crónicos como las enfermedades cardiovasculares cerebrovasculares, pulmonares y renales, así como en la diabetes tipo 2 y el cáncer.²

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares (EC) son la principal causa de muerte en el mundo. Se estima que alrededor de 17.9 millones de personas fallecieron en 2016 por causas cardiovasculares, lo que representa el 31% de las causas de muerte en el mundo. Es importante mencionar que el 85% de los casos se debe a infarto al miocardio y a eventos cerebrovasculares (EVC).³

En Europa, las enfermedades cardiovasculares representan el 46% de los casos de muerte, mientras que en Estados Unidos los costos de atención se han incrementado a más de 320 billones de dólares por año.

Recientemente se ha enfatizado el papel de la nutrición en el estado de salud de los adultos jóvenes como la piedra angular para la promoción de la salud. Estudios científicos han reportado que una nutrición deficiente en etapas tempranas de la vida condiciona el riesgo de desarrollar, por ejemplo, enfermedades coronarias y pulmonares, diabetes tipo 2, osteoporosis, asma y cáncer.⁴

ALIMENTOS FUNCIONALES

No existe una definición única de alimento funcional (AF). El término nació originalmente en Japón en los años ochenta, refiriéndose a cualquier alimento nutritivo, procesado y que tuviera una función específica en el organismo.⁵ Varios años más tarde, el término fue introducido en Europa.

Aunque cada país cuenta con su propio concepto,^{5,6} para fines de este ensayo se tomará en cuenta la definición del Functional Food Center (FFC) de Estados Unidos, que considera a los alimentos funcionales como aquellos alimentos efectivos con componentes bioactivos, que en cantidades no tóxicas ayudan a la prevención, manejo o tratamiento de enfermedades crónicas.⁶

Por su contenido, los alimentos funcionales pueden clasificarse en polifenoles, probióticos y ácidos grasos.

POLIFENOLES

Los polifenoles son un grupo bioactivo de fitoquímicos que provienen de los compuestos fenólicos de origen vegetal, se obtienen como resultado del metabolismo secundario de las plantas y suelen ser hidrosolubles. Se conocen más de ocho mil estructuras de polifenoles, divididas en al menos 10 categorías químicas: ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinámicos, proantocianinas, flavonoides, flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas, estilbenos y lignanos.⁹

FLAVONOIDES

Los flavonoides son el grupo de los polifenoles más extenso y se caracterizan por su gran actividad antioxidante.⁷ Los beneficios asociados con los flavonoides en las enfermedades cardiovasculares son la disminución de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la disminución del proceso inflamatorio en la placa de ateroma, la inhibición de la agregación plaquetaria, la estimulación de la síntesis de óxido nítrico, la estabilización de las fibras de colágeno de la pared arterial y la actuación como fitoestrógenos (isoflavonas y lignanos).^{10,11}

Además, los efectos metabólicos de los flavonoides reportados *in vitro* son la eliminación de los radicales libres, la modulación de la actividad enzimática y la inhibición de la proliferación celular, así como su utilidad como antibióticos, antialérgenos, anti-diarréicos, anti-úlceras y agentes antiinflamatorios.

El consumo de bebidas como la cocoa, el café y el té, así como frutas como las manzanas se considera beneficioso en enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 porque ayudan a disminuir la presión sanguínea, la inflamación y los marcadores del estrés oxidativo, además de que mejoran la función endotelial y el metabolismo de la glucosa.⁸

De acuerdo con un metaanálisis, se mostró que el consumo de flavonoides disminuye el riesgo de EVC en 11%. El consumo específico de antocianinas reduce en un 11% el riesgo de EVC, proantocianinas en 10%, flavonas 12%, y flavanonas 12%.¹² Por otra parte, el consumo de más de dos raciones diarias de cítricos reduce la IL-18 ($p= 0.007$) y el consumo de más de una ración de jugo de toronja al día disminuye los niveles de PCR ($p= 0.039$) y TNF-R2 ($p= 0.036$). En conclusión, disminuyen las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios.¹³

FRUTAS Y VERDURAS

En general, incrementar el consumo de frutas y verduras a 600 gr/día podría reducir en 1.8% la enfermedad total global,¹⁴ este consumo se ha asociado con un reducción de riesgo de presentar EVC en un 21 a 26%, además de la disminución del riesgo de presentar enfermedad coronaria en un 17 a 25%.¹⁵ Debido a su elevado contenido en magnesio, fibra, vitamina C, carotenoides y potasio, el consumo de frutas y verduras se asocia con efectos antioxidantes y antiinflamatorios, además de que se ha identificado una menor susceptibilidad de las partículas de colesterol lipoproteínas de baja densidad.

TORONJA

La toronja es fuente del flavonoide naringenina y de los antioxidantes taninos y antocianinas.¹⁶ Su consumo ayuda a inhibir las enzimas ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) y a la interleucina 1 β (IL-1 β). También tiene propiedades antiateroescleróticas y se ha encontrado que, luego de consumirla durante un año, disminuye el grosor de la arteria carótida íntima media.⁴

En un ensayo clínico, Summer y cols. evaluaron el efecto del consumo de 240 ml de jugo de toronja sobre la perfusión del miocardio en pacientes con enfermedad coronaria e isquemia. Después de tres meses de seguimiento, en el grupo intervención disminuyó la isquemia inducida por estés (-0.8 ± 2.7 vs. 1.2 ± 3.1 segmentos, $p < 0.005$), pero aumentó en el grupo control.¹⁷

JITOMATE

El jitomate tiene un alto contenido de licopeno, un carotenoide con potentes propiedades antioxidantes. Su consumo elevado se ha asociado con la reducción del riesgo de cáncer de próstata.¹⁸

Un metaanálisis reciente reportó que el consumo elevado de licopeno, o altas concentraciones en suero, reduce el riesgo de presentar ECV en un 26%, enfermedad cardiovascular en 14% y disminuye el riesgo de muerte en un 37%.¹⁵ Otros metaanálisis encontraron mejoría en las concentraciones de colesterol LDL 0.22 mmol/L (-0.37 a -0.06) y de interleucina IL-6 en 0.25 (-0.49 a -0.02), así como la dilatación mediada por flujo en 2.53% (0.56 a 4.50) y la presión sistólica en 5.66 mmHg (-9.31 a -2.01).¹⁸

NUECES, SEMILLAS Y ACEITE DE OLIVA

NUECES Y SEMILLAS

Las nueces son ricas en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, folatos, vitamina E, magnesio, potasio y arginina así como ricos en polifenoles, fibra y proteína vegetal.^{19,20}

Estudios epidemiológicos reportan que una dieta mediterránea, ya sea con el consumo habitual de nueces o más suplementación de aceite de oliva extra virgen, reduce el riesgo de EVC en un 30% (HR 0.70, IC 95% 0.53 a 0.94).²¹ En el Women's Health Study de Iowa, el riesgo de morir por EVC fue menor en los sujetos con un consumo ≥ 5 veces por semana de nueces o cacahuates (HR 0.67, IC 95% 0.56 a 0.81).²²

Existe evidencia suficiente en donde se reporta que la suplementación con nueces mejora el perfil de lípidos y lipoproteínas, antioxidantes, estrés oxidativo, inflamación crónica y función endotelial. Los posibles mecanismos relacionados con la mejoría de la función endotelial son debidos a la formación de una capa de ácido α -linolenico, la cual aumenta la fluidez de la membrana celular de las células endoteliales, estimula la síntesis de óxido nítrico y reduce la inflamación endotelial.^{21,23} Además, reporta mejoría en la función vascular endotelial debido al aumento en la dilatación mediada por flujo (DMF), sin afectar la vasodilatación independiente del endotelio. La DMF se considera un marcador pronóstico de la enfermedad cardiovascular.²⁰

Ensayos clínicos han demostrado que el consumo de las nueces se asocia con disminución del riesgo arterial coronario,²⁴ pero no con otros eventos cardiovasculares o diabetes.

La sustitución de las grasas saturadas por grasas monoinsaturadas disminuye las citocinas proinflamatorias, adiponectinas de leptina y moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1). Al igual que otros tipos de nueces, la de macadamia (*Macadamia integrifolia*) tiene un alto contenido de grasas monoinsaturadas, principalmente ácido oleico (C18:1) aproximadamente en 46.2% y ácido palmitoleico (C16:1) en 29.3%.²³ El consumo de esta nuez en población adulta con hipercolesterolemia mejora el estrés oxidativo, trombosis, inflamación y perfil del lípidos.

Un análisis preliminar de un ensayo clínico en 64 sujetos con sobrepeso u obesidad comparó el consumo de una dieta con un alto contenido de nuez de macadamia vs. la dieta habitual y encontró diferencias estadísticamente significativas en el primer grupo (circunferencia de cintura -8.95 cm, aumento en la dilatación mediada por flujo [DMF] en 3.07% y disminución de 2.2 ng/ml de las ICAM-1) en comparación con el segundo después de 10 semanas.²³

El Adventist Health Study fue el primer estudio observacional de cohorte prospectiva que evaluó la asociación entre el consumo de nueces y el riesgo cardiovascular, el cual fue del 37% (IC95% 0.51 a 0.83). Se encontró que el consumo de unos 30 g de nueces reduce el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular en un 8.3%.²¹

ACEITE DE OLIVA

El aceite de oliva es el alimento más representativo de la dieta mediterránea, la cual se basa en un alto consumo de verduras, frutas, cereales, nueces y legumbres, moderadas raciones de pescado y mariscos, además de un bajo consumo de carnes y productos cárnicos. El aceite de oliva tiene un alto contenido de ácidos grasos moninsaturados (C18:1)

y polifenoles, por lo que se asocia con un menor riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares.²⁵

En un metaanálisis se evaluó el consumo de 1 a 50 mg de aceite de oliva durante más de cuatro semanas, observándose una disminución en concentraciones de proteína C reactiva -0.64 (IC 95% -0.96 a -0.31), niveles de IL-6 -0.29 (IC95% -0.57 a -0.02), aumento en la dilatación mediada por flujo 0.76 (IC95% 0.27 a 1.24) y disminución en las moléculas de E-Selectina, sICAM-1.26.

Otros estudios epidemiológicos han reportado una disminución del colesterol LDL, menores concentraciones de glucosa, peroxidación lipídica, presión sanguínea, frecuencia cardiaca, aumento en la sensibilidad de la insulina, células B del páncreas, autofagia y apoptosis; en otras palabras, mejora la función endotelial, la función ventricular y las concentraciones de lípidos sanguíneos.^{23,27}

FRUTOS ROJOS

Los frutos rojos, en especial las moras azules, contienen abundantes antocianinas, componentes que actúan como potentes agentes antiinflamatorios que interfieren en los procesos bioquímicos y metabólicos asociados con enfermedades inflamatorias, y se ha observado que ayudan al control de la hiperlipidemia e hipertensión arterial.

Por otra parte, en el sistema cardiovascular las antocianinas disminuyen la presión sistólica, la rigidez arterial y la agregación plaquetaria, aumentan la circulación de biomarcadores antioxidantes²⁷ y favorecen tanto la apoptosis celular como los efectos de antiangiogénesis.²⁸

BETABEL

El betabel (*Beta vulgaris*) es una verdura rica en nitrato inorgánico; contiene aproximadamente entre 110 mg y 3,670 mg de nitrato en un kg,²⁹ razón por la cual la suplementación con este alimento ha sido considerada como un tratamiento complementario en pacientes con hipertensión arterial. Se ha observado mejoría en la disfunción vascular, aterosclerosis, desórdenes cardiorrespiratorios y diabetes; otros autores describen que previene la adherencia leucocitaria a la superficie del endotelio y la agregación plaquetaria.²⁹⁻³¹

Un metaanálisis evaluó la suplementación de nitrato inorgánico (157 a 1,488 mg diluido) vs. jugo de betabel (321 a 2,790 mg) en bebidas de 140 a 500 ml/día en sujetos mayores de 18 años sanos o con hipertensión arterial, diabetes, enfermedad arterial periférica. Se encontró una mayor reducción de la presión sistólica de -4.5 mmHg (IC 95% -6.4 a -2.5) en sujetos que consumieron el jugo de betabel en comparación con los que consumieron nitrato inorgánico, que redujeron -4.2 mmHg (IC95% -6.1 a -2.2), sin detectarse cambios estadísticamente significativos en la presión diastólica.²⁹

En otro metaanálisis con sujetos aparentemente sanos, con hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardiaca o hipercolesterolemia, se evaluaron dosis de jugo de betabel: bajas (70 a 140 ml/día), medias (250 ml/día) y altas (500 ml/día) de jugo de betabel durante < 14 días o > 14 días. Las dosis de NO₃ fueron bajas (< 150 mg/ml), medianas (151 a 249 mg/ml) y altas (≥ 250 mg/ml al día). Se reportó una disminución de -3.55 (IC 95% -4.55, a -2.54) en la presión sistólica y de -1.32 (IC95% -1.97 a -0.68) en la diastólica.³¹

CÚRCUMA Y JENGIBRE

La curcumina es el principio bioactivo de la cúrcuma. Entre sus beneficios se mencionan los antiinflamatorios y antioxidantes, la regulación de citocinas pro y antiinflamatorias, mejoramiento del sistema inmunológico y protección cardiovascular, y reducción del riesgo de diabetes, enfermedades hepáticas y neurodegenerativas. También inhibe factores de transcripción de NFκB, disminuye la expresión y la liberación de citocinas proinflamatorias, elimina radicales libres de oxígeno (ROS), reduce la peroxidación lipídica y aumenta las enzimas antioxidantes.³²

En un ensayo clínico aleatorizado, sujetos con síndrome metabólico recibieron cápsulas con 1 g de cúrcuma junto con 500 mg de piperina durante dos a 12 semanas. Al comparar los resultados basales con los finales, se reportó la disminución de proteína C reactiva (<0.001), superóxido dismutasa (<0.001), malonidialdehído (<0.001), presión sistólica (<0.001), presión diastólica (<0.001), glucosa en ayuno (<0.001) y hemoglobina glicosilada (0.048). Por otro lado, en un metaanálisis se observó una asociación con la reducción de 2.20 mg/l (IC 95% -3.96 a 0.44) en la proteína C reactiva.³³

El jengibre (*Zingiber officinale*) es la especia más utilizada en el mundo, contiene gingerol, paradol, shoagol y vitamina C. Se utiliza en enfermedades nerviosas, problemas gastrointestinales, diabetes, náusea en mujeres embarazadas o durante el tratamiento de quimioterapia por sus propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas y antiateroescleróticas.³⁴ En un metaanálisis con sujetos mayores de 18 años con diabetes mellitus, hiperlipidemia y sobrepeso, se les administró de 0.5 a 3 gr/día de jengibre en polvo durante siete a 12 semanas, encontrándose una disminución de la presión sistólica 6.26 mmHg.³⁴

CAFÉ

Después del agua, el café es la bebida más consumida en el mundo. Es una bebida compleja, con más de mil compuestos activos, entre los que se encuentran cafeína, polifenoles (ácidos clorogénicos), alcoholes diterpénicos (cafestol, kahweol), vitamina B3, magnesio y potasio.³⁵ Su popularidad se debe a su olor, sabor y efecto estimulante sobre el sistema nervioso, ya que la cafeína, el componente más reconocido del café, bloquea los receptores de adenosina, especialmente A1 y A2, incrementando los niveles de dopamina, lo que se relaciona con una mejoría del estado de ánimo, de la capacidad de concentración, de la consolidación de la memoria y para mantenerse despierto.

Del mismo modo, el consumo de una o dos tazas se ha asociado con una reducción del 29% en el riesgo de presentar la enfermedad de Alzheimer (RR: 0.71, IC 95%; 0.54-0.94)³⁶ y del 22% en el riesgo de desarrollar demencia (RR:0.78, IC95% 0.67 a 0.9).³⁶

El consumo de café se relaciona con el aumento de lípidos sanguíneos, esto se debe a la presencia de los alcoholes diterpénicos; el kahweol y cafestol, los cuales son antioxidantes³⁵ responsables del sabor amargo de la bebida, su contenido varía de acuerdo con la técnica de preparación: el café hervido escandinavo, la prensa francesa y el café turco contienen 12 mg por taza, mientras que el filtrado y el soluble < 0.6 mg por taza.

Un metaanálisis realizado por Poole y cols. mostró un incremento en colesterol total de 7.36 mg/dl, (IC 95%3.85 a 10.87), en LDL de 5.44 mg/dl, (IC 95% 1.38 a 9.51) y en triglicéridos de 12.55 mg/dl (IC95 % 3.47 a 21.64) con el consumo de café no filtrado, mientras que el café filtrado mostró un modesto incremento en colesterol total de 3.60 mg/dl (IC 95% 0.60 a 6.60), sin alteraciones en los otros parámetros.³⁷

Por otra parte, el consumo de café se ha relacionado con la disminución del riesgo cardiovascular, lo que se atribuye principalmente a los polifenoles, específicamente los ácidos clorogénicos,³⁸ que tienen propiedades antioxidantes. Otros estudios han mostrado un incremento de la óxido nítrico sintetaza,³⁹ lo que explica la mayor biodisponibilidad del óxido nítrico⁴⁰ y la mejoría en la función endotelial.⁴¹

Con respecto a la presión arterial, en sujetos normotensos e hipertensos no consumidores habituales de café se encontró un aumento de la presión arterial posterior al consumo de entre 200 y 300 mg de café, lo cual equivale a dos o tres tazas;^{42,43} sin embargo, en aquellos sujetos con un consumo habitual no se observó incremento ni en la presión arterial sistólica, ni en la diastólica.^{43,44}

El metaanálisis realizado por Steffen y cols. mostró que un consumo de tres tazas de café por día reduce en 3% el riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica (RR: 0.97, IC 95%; 0.94 a 0.99),⁴⁵ así como disminución en el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, coronarias y eventos cerebrovasculares.⁴⁶ Por otra parte, no se ha observado asociación entre el consumo de café y el desarrollo de arritmias en diversas poblaciones.^{47,48}

Se ha implicado el consumo de café en el metabolismo de la glucosa. En modelos animales se ha mostrado que induce la autofagia, inhibe la gluconeogénesis afectando la expresión de la glucosa 6-fosfato; asimismo, incrementa el consumo de glucosa muscular por un aumento en la expresión y traslocación de GLUT 4.⁴⁹ Aunado a esto, los polifenoles estimulan a la GLP 1, hormona que activa la secreción de insulina inducida por glucosa de las células β del páncreas provocando mayor sensibilidad a la insulina.⁵⁰

Un metaanálisis realizado por Shi y cols. en sujetos aparentemente sanos, mostró que el consumo de café disminuye el Índice de sensibilidad a la insulina (SMD: -2.06, IC 95%; -2.67 a -1.44)⁵¹ y reduce en 30% el riesgo de desarrollar diabetes (RR: 0.70, IC 95%; 0.65 -0.75) y en 13% el riesgo de síndrome metabólico (RR: 0.87, IC 95%; 78 a 97).

Finalmente, el consumo de café disminuye el riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares, respiratorias o diabetes, mientras que sus beneficios se observan tanto con el café con cafeína como con el descafeinado, y su consumo moderado va de las tres a las cinco tazas por día.⁵²

BEBIDAS ALCOHÓLICAS

En años recientes, el consumo moderado de bebidas alcohólicas ha sido relacionado con una reducción en el riesgo de mortalidad, mientras que su consumo excesivo se ha relacionado con cirrosis, cardiomiopatía, demencia y encefalopatía, entre otros padecimientos.⁵³ Las bebidas alcohólicas pueden ser clasificadas en destilados, cerveza, vino tinto y blanco. Entre ellas existen diferencias importantes en cuanto a su composición química y, por lo tanto, en su impacto en la salud. El consumo moderado de etanol se ha asociado con cambios favorables como el incremento de colesterol HDL, apolipoproteína A1, adiponectina y reducción en los niveles de fibrinógeno.⁵⁴ Aunado a esto, los polifenoles encontrados tanto en la cerveza como en el alcohol confieren mayores efectos benéficos a las bebidas alcohólicas sobre eventos cardiovasculares, ya que han mostrado ser antioxidantes, anticarcinógenos y antiinflamatorios.

La cerveza es la bebida alcohólica más consumida en el mundo, es rica en carbohidratos y aminoácidos, además de contener polifenoles.⁵⁵ Se considera un consumo moderado hasta una bebida por día (el equivalente a 330 mL¹³) para mujeres y dos para hombres. Un consumo moderado se ha relacionado con una reducción de eventos cardiovasculares tanto fatales como no fatales,⁵⁶ sin embargo, su consumo debe considerar la cantidad de calorías ingeridas, ya que podría resultar en obesidad abdominal.

El vino tinto es una fuente importante de polifenoles, tanto flavonoides como no flavonoides (resveratrol), con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antihipertensivas y antiarrítmicas, además del aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico y, por lo tanto, el mejoramiento de la función endotelial, así como la reducción de la agregación plaquetaria, además de los beneficios que ofrece el etanol.⁵⁷

Con respecto al metabolismo de la glucosa y lipídico, Chiva-Blanch y cols. compararon los efectos del consumo de vino tinto vs. un destilado, específicamente la ginebra, después de cuatro semanas; en ambos grupos se observó un aumento en los niveles de colesterol HDL e incremento de las apolipoproteína AI y AII. En el grupo que consumió vino tinto se detectó una reducción en la resistencia a la insulina, menores cifras de insulina, colesterol LDL y lipoproteínas A, sin encontrarse cambios en el grupo de la ginebra.⁵⁸ Asimismo, se demostró que el vino tinto redujo los niveles de PCR y las moléculas de adhesión (VCAM e ICAM-1) e IL-1, mientras que la ginebra únicamente mostró reducción de IL-1.⁵⁹

Por otra parte, el consumo de vino tinto incrementa la biodisponibilidad de óxido nítrico y la función endotelial evaluada mediante la dilatación mediada por flujo, sin observarse esta mejoría con el consumo de cerveza o destilados.⁶⁰

Un metaanálisis realizado por Huang y cols, mostró que el consumo moderado de vino tinto reduce en 15% la probabilidad de desarrollar diabetes tipo II (RR: 0.85, IC 95%; 0.80 a 0.89), lo que no se encontró con un consumo moderado de cerveza o destilados.⁶¹ Con respecto al consumo de bebidas alcohólicas y la fibrilación auricular, se observó que el consumo de una a dos bebidas por día incrementa el riesgo de presentar fibrilación auricular.⁶²

CONCLUSIONES

Los alimentos funcionales tienen principalmente propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo cual disminuye el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica, aterosclerosis y trombogénesis, reduciendo a su vez el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Como profesionistas de la salud, debemos incentivar el consumo de frutas, verduras y oleaginosas, dirigiendo la alimentación hacia un patrón de dieta mediterránea.

FUENTES CONSULTADAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) Determinantes sociales de la salud, 2013. https://www.who.int/social_determinants/es/
2. Cockerham, WC, Hamby BW, Oates GR. The social determinants of chronic disease. *Am J Prev Med* 2017; S5-S12.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares, 2017. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
4. Asgary S, Rastqar A, Keshvari M. Functional food and cardiovascular disease prevention and treatment. A review. *J Am Coll Nut* 2018;37(5):429-455.
5. Kaur S, Das M. Functional foods: an overview. *Food Sci Biotechnol* 2011;20(4):861-875.
6. Martirosyan DM, Singh J. A new definition of functional food by FFC: what makes a new definition unique? *Funct Foods Heal Dis* 2015;5(6):209-223.
7. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 2002;22:19-34.
8. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct* 2019;10:514-528.
9. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Révész C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:230-242.
10. Petroni A, Blasevich M, Salami M, Servili M, Montedoro GF, Galli C. A phenolic antioxidant extracted from olive oil inhibits platelet aggregation and arachidonic acid metabolism in vitro. *World Rev Nutr Diet* 1994;75:169-172.
11. Mazur W, Adlercreutz H. Dietary intakes and levels in body fluids of lignans and isoflavonoids in various populations. Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition. *Health Dis* 1999:356-368.
12. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nut* 2014;111:1-11.
13. Landberg R, Sun Q, Rimm EB et al. Selected dietary flavonoids are associated with markers of inflammation and endothelial dysfunction in U.S. women. *J Nutr* 2011; 141:618-625.
14. Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: Implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ* 2005;83:100-108.
15. Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor AW, Siervo M, Lara J. Lycopene and Tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 59: 141-158.
16. Gaggeri R, Rossi D, Daglia M et al. An eco-friendly enantioselective access to (R)-naringenin as inhibitor of proinflammatory cytokine release. *Chem Biodiversity* 2013;10:1531-1538.
17. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:810-814.
18. Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor A, Siervo M, Lara J. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017;257:100-108.

19. Morgillo S, Hill AM, Coates AM. The effects of nut consumption on vascular function. *Nutrients* 2019;11:116.
20. Yunying H, Zheng S, Wang T, Yang X, Luo Q, Li H. Effect of oral nut supplementation on endothelium-dependent vasodilation – a meta-analysis. *Vasa* 2018;47:203-208.
21. Bitok E, Sabaté J. Nuts and cardiovascular disease. *Prog Cardiovas Dis* 2018; 61:33-37.
22. Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nut* 2006;96:S52-S60.
23. Somers SM, Graham L, Markwell K. Isoenergetic replacement of dietary saturated with monounsaturated fat via macadamia nuts enhances endothelial function in overweight subjects. *ESPEN J* 2013;8(3):e113-119.
24. Martin N, Germanò R, Hartley L, Adler AJ, Rees K. Nut consumption for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9: CD0115:1-42.
25. Robles-Almazan M, Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J et al. Hydroxytyrosol: Bioavailability, toxicity, and clinical applications. *Food Res Int* 2018;105:654-667.
26. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function - A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015;7:7651-7675.
27. Battino M, Forbes-Hernández TY, Gasparrini M et al. Relevance of functional foods in the Mediterranean diet: the role of olive oil, berries and honey in the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:893-920.
28. Ma L, Sun Z, Zeng Y, Luo M, Yang J. Mechanism and health role of functional ingredients in blueberry for chronic disease in human beings. *Int J Mol Sci* 2018;19: 2785.
29. Siervo M, Lara J, Ogbonmwan I, Mathers JC. Inorganic nitrate and beetroot juice supplementation reduces blood pressure in adults: a systematic review and meta-Analysis. *J Nutr* 2013;143:818-826.
30. Affourtit C, Bailey SJ, Jones AM, Smallwood MJ, Winyard PG. On the mechanism by which dietary nitrate improves human skeletal muscle function. *Front Physiol* 2015;6:211.
31. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kabir A, Azizi F, Ghasemi A. The nitrate-independent blood pressure-lowering effect of beetroot juice: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr An Int Rev J* 2017;8:830-838.
32. Xu XY, Meng X, Li S, Gan RY, Li Y, Li, HB. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: current progress, challenges, and perspectives. *Nutrients* 2018;10:1553.
33. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr* 2015;34(6):1101-1118.
34. Hasani H, Arab A, Hadi A, Pourmasoumi M, Ghavami A, Miraghajani M. Does ginger supplementation lower blood pressure? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytotherapy Research* 2019;33:1-9.
35. Ludwig IA, Clifford MN, Lean MEJ, Ashihara H, Crozier A. Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Function* 2014;5(8):1695-717.
36. Wu L, Sun D, He Y. Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin Nutr* 2017;36(3):730-736.
37. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 22;359:j5024.
38. Nieber K. The impact of coffee on health. *Planta Medica* 2017;83(16):1256-1263.
39. Huang J, De Paulis T, May JM. Antioxidant effects of dihydrocaffeic acid in human EA.hy926 endothelial cells. *J Nutr Biochem* 2004;15(12):722-729.
40. Zhao Y, Wang J, Balleve O, Luo H, Zhang W. Anti-hypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertension Research* 2012;35(4):370-374.
41. Mills CE, Flury A, Marmet C et al. Mediation of coffee-induced improvements in human vascular function by chlorogenic acids and its metabolites: Two randomized, controlled, crossover intervention trials. *Clin Nutr* 2017;36(6):1520-1529.
42. Ammon H, Bieck P, Mandalaz D, Verspohl E. Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers. A double-blind crossover study. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15(6):701-706.
43. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1113-1126.
44. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30(12):2245-2254.
45. D'Elia L, La Fata E, Galletti F, Scalfi L, Strazzullo P. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2019;58(1):271-280.
46. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, Van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129(6):643-659.
47. Zuchinali P, Ribeiro PAB, Pimentel M, Da Rosa PR, Zimmerman LI, Rohde LE. Effect of caffeine on ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies. *Europace* 2016;18(2):257-266.

- 48.** Zuchinali P, Souza GC, Pimentel M et al. Short-term effects of high-dose caffeine on cardiac arrhythmias in patients with heart failure: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 1;176(12):1752-1759.
- 49.** Dirks-Naylor AJ. The benefits of coffee on skeletal muscle. *Life Sciences* 2015;15;143:182-186.
- 50.** Rustenbeck I, Lier-Glaubitz V, Willenborg M, Eggert F, Engelhardt U, Jörns A. Effect of chronic coffee consumption on weight gain and glycaemia in a mouse model of obesity and type 2 diabetes. *Nutr Diab* 2014;4:e123.
- 51.** Shi X, Xue W, Liang S, Zhao J, Zhang X. Acute caffeine ingestion reduces insulin sensitivity in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2016;30;4:e123.
- 52.** Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012; 17;366(20):1891-904.
- 53.** Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, De Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Int Med* 2006; 11-25;166(22):2437-2445.
- 54.** Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 22;342:d636.
- 55.** Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients* 2012;4(7):759-781.
- 56.** Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, De Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: A meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2011;26(11):833-850.
- 57.** Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A, Electrophysiology C. Wine and cardiovascular health. A comprehensive review IN DEPTH. *Circulation* 2017; 10;136(15):1434-1448.
- 58.** Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol* 2013;48(3):270-277.
- 59.** Estruch R, Sacanella E, Badia E et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: A prospective randomized crossover trial: Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004;175(1):117-123.
- 60.** Huang PH, Chen YH, Tsai HY et al. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(4):869-877.
- 61.** Huang J, Wang X, Zhang Y. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2017;8(1):56-68.
- 62.** Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3):281-289.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA E INSUFICIENCIA CARDIACA

Leslie Verdeja Vendrell, Dulce Gabriela González Islas

*...Había un jardín grande como un valle,
podíamos alimentarnos allí cada temporada,
en la tierra ardiente o en la hierba congelada...*
Georges Moustaki

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen casi tres veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (IC) y, por ende, corren un mayor riesgo de readmisiones hospitalarias y de morir, comparado con los que no desarrollan IC.

Los sujetos con ambas comorbilidades presentan alteraciones en la composición corporal, como pérdida de fuerza y masa de músculos esqueléticos y respiratorios, así como alta prevalencia de sarcopenia, asociada esta última a un peor pronóstico.

Entre las causas de dichas alteraciones destacan una ingesta dietética insuficiente para cubrir los requerimientos energéticos, así como una mala absorción de nutrientes, inflamación, aumento de catabolismo, disminución del anabolismo, disfunción mitocondrial e inactividad.

Por lo anterior, el tratamiento nutricional en EPOC se enfoca a mejorar la función pulmonar, reducir la producción de CO₂ y optimizar el consumo de O₂; mientras que en IC el objetivo es reducir la sobrecarga al corazón y limitar el riesgo cardiovascular, disminuir la retención hídrica, mejorar el perfil lipídico y la presión arterial, además de facilitar la expulsión ventricular.

Entre las medidas dietéticas para pacientes con EPOC y IC se encuentran la reducción de consumo de sodio y líquidos y la suplementación de ácidos grasos omega-3. Se recomienda implementar las dietas mediterránea o DASH, que poseen propiedades cardioprotectoras y favorecen la mejoría del estado clínico y el pronóstico.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad sistémica, multiorgánica y progresiva, caracterizada por una limitación crónica del flujo aéreo con efectos primarios en los pulmones, además de cambios tanto estructurales como funcionales adversos en el corazón y en el músculo esquelético.¹

Las enfermedades cardiovasculares inciden en el pronóstico de los pacientes con EPOC, estimándose que entre el 30 y el 50% de estos sujetos mueren por causas cardiovasculares,^{2,3} entre las que se encuentra la insuficiencia cardíaca (IC), ya que los pacientes con EPOC tienen casi tres veces el riesgo de desarrollarla (HR: 2.94, IC 95%: 2.46 - 3.51), y en ellos es mayor el riesgo de readmisiones hospitalarias y de morir (HR:2.1, IC 95%: 1.2 - 3.6, p= 0.01), comparado con aquellos que únicamente padecen EPOC.

Los pacientes con ambas condiciones tienen alteraciones respiratorias y en la composición corporal, como pérdida de fuerza y masa de músculos esqueléticos, así como alta prevalencia de sarcopenia,⁴⁻⁶ lo que se asocia con un peor pronóstico.^{7,8} Entre los mecanismos participantes en el desarrollo de estas alteraciones se encuentran una ingesta dietética insuficiente para cubrir los requerimientos energéticos, mala absorción de nutrientes, inflamación, menor producción de hormonas, aumento del catabolismo, disminución del anabolismo proteico, resistencia a la insulina, reducción del anabolismo, disfunción mitocondrial, inactividad, reposo en cama e hipoxia.^{4,9-12}

Por lo tanto, el objetivo del tratamiento nutricional de los pacientes con EPOC es mejorar la función pulmonar al reducir la producción de CO² y optimizar el consumo de oxígeno; mientras que en los pacientes con IC el tratamiento nutricional se enfoca en reducir la sobrecarga al corazón y disminuir el riesgo cardiovascular mediante la reducción de retención hídrica, el mejoramiento del perfil de lípidos y la disminución tanto de la presión arterial como de la dificultad de la expulsión ventricular. Además, debe asegurarse en ambas poblaciones un aporte proteico adecuado y de calidad, con la finalidad de mantener la masa muscular, mejorar la función endotelial y reducir los niveles de inflamación.

SODIO Y LÍQUIDOS

Para reducir la sobrecarga al corazón en los pacientes con IC, se recomienda restringir el sodio y la ingesta de líquidos; sin embargo, el efecto de esta acción sobre el pronóstico es controversial, ya que los resultados no son concluyentes, ni las poblaciones de estos estudios comparables.

La población en general con patrón de alimentación occidental consume entre 9 y 10 gr/día de sal, cuando la cantidad recomendada es de 5 gr/día.¹³

La Sociedad Europea de Cardiología sugiere reducir el consumo de sal (< 6gr/día),¹⁴ lo que equivale a 2,400 mg de sodio. Se estima que la reducción de 1 gr/día de sodio reduce 3.1 mmHg la presión arterial sistólica en pacientes hipertensos y 1.6 mmHg en normotensos.¹⁵ La Sociedad Americana de Insuficiencia Cardiaca (HFSA, 2010) recomienda una ingesta de 2 a 3 gr/día, y en personas hospitalizadas <2 gr/día.¹⁶ No obstante, dichas guías reconocen la falta de evidencia que respalda esa práctica clínica.

Con respecto a los líquidos, se recomienda restringir su consumo de 1 a 1.5 L en personas con síntomas severos de congestión

Por otra parte, la ingesta de 2,400 mg/día para población en general recomendada por la AHA mostró una disminución de líquido extracelular, mientras que una restricción de 1,600 mg/día se asoció con una reducción de presión arterial; sin embargo, también disminuyó el consumo de alimentos por su poca palatabilidad.

Respecto al efecto del consumo de sodio sobre el pronóstico del paciente con IC, se ha mostrado que un alto consumo de sodio (≥ 2.8 gr/día) se asocia con un mayor riesgo de hospitalizaciones por IC aguda descompensada (RR: 2.55, IC 95%; 1.61- 4.04), mayor riesgo de hospitalizaciones por cualquier causa (RR: 1.39, IC 95%; 1.06 - 1.83) y mortalidad (RR: 3.54, IC 95%; 1.46 - 8.62), en comparación con un consumo bajo (≤ 1.9 gr/día).¹⁷

En los pacientes ambulatorios con fracción de expulsión conservada y reducida, Lennie y cols. observaron que los sujetos NYHA I-II sin restricción de sodio tuvieron menor mortalidad (HR: 0.44, IC 95%; 0.20 - 0.92) mientras que aquéllos con NYHA III-IV tuvieron mayor riesgo de morir (HR: 2.54, IC 95%; 1.10 - 5.83).¹⁸

Resultados similares obtuvieron Kyeung y cols., quienes evaluaron la asociación entre el riesgo a morir y la ingesta de sodio de acuerdo con la clasificación funcional. Ellos observaron que los sujetos con NYHA I-II y una ingesta < 2 gr/día de sodio tuvieron mayor riesgo de morir (HR: 3.68, IC 95%; 1.18 11.50) mientras que un consumo > 3 gr/día de sodio fue factor protector (HR: 0.39, IC 95%; 0.16 a 0.98). Por otra parte, los sujetos con NYHA III-IV presentaron mayor riesgo con una ingesta > 3 gr/día (HR: 2.06, IC 95%; 1.02 a 4.17).¹⁹

Esos resultados pueden explicarse debido a que en los pacientes con clasificación funcional NYHA I-II, los diuréticos pueden ser tan efectivos que la restricción de sodio resulte en un déficit de sodio sérico, lo cual activa aún más el sistema renina-angiotensina-aldosterona, mientras que en los pacientes con NYHA III- IV, el efecto de los diuréticos suele ser menos efectivo, haciendo necesaria la restricción de sodio para evitar retención de fluidos y reducir el riesgo de eventos.¹⁸ A pesar de que la evidencia disponible sobre las recomendación de sodio en los pacientes con IC es insuficiente, se ha observado que una restricción moderada (2 a 3 gr/día de sodio) puede ser segura y efectiva para disminuir las readmisiones hospitalarias y mortalidad.¹⁸⁻²⁰

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 han sido ampliamente reconocidos por sus efectos antiinflamatorios y cardioprotectores. Proviene del ácido alfa linolénico, que a su vez se convierte en ácido eicosapentaenoico (EPA) y posteriormente en docosahexaenoico (DHA).

Estos ácidos grasos omega-3 han sido utilizados en diversas poblaciones debido a su reconocimiento como protectores cardiovasculares por su efecto benéfico sobre los procesos inflamatorios: agregación plaquetaria, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, función ventricular y sobre el perfil de lípidos.^{21,22}

En un estudio realizado por Levitan y cols., se observó que el consumo de 0.55 ± 0.14 gr/día de ácidos grasos omega provenientes del pescado fue un factor protector para la incidencia de la IC y muerte por la misma razón (RR 0.70, 95% IC: 0.53 a 0.93).²²

El efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre las hospitalizaciones y la mortalidad de los pacientes con IC fue evaluada en un ensayo clínico multicéntrico realizado por el Grupo italiano per le studio della opravvenza nell infarto miocárdico (GISSI-HF), el cual concluyó que los pacientes que recibieron un suplemento de 1 g de ácidos grasos omega-3, tuvieron 9% menor riesgo de morir por cualquier causa (HR: 0.91, IC 95%; 0.83 a 0.99), 10% menor riesgo de morir por causa cardiovascular (HR: 0.90, IC 95%; 0.81 a 0.99) y 8% menor riesgo de admisiones hospitalarias (HR:0.92, IC 95%; 0.84 a 0.99) luego de 3.9 años de seguimiento.²³ Además, en pacientes fumadores se ha observado que estos ácidos grasos tienen un efecto positivo sobre la función pulmonar.²⁴ En sujetos con EPOC que recibieron un suplemento nutricional alto en omega-3 (2 gr/día) se observó, después de 16 semanas de seguimiento, menor fatiga y mejora en la escala de actividad física del St. George's Respiratory Questionnaire; sin embargo, el estudio no mostró diferencias en los niveles de IL-6, IL-8, PCR, TNF, así como la tolerancia al ejercicio, lo cual se pudo atribuir al corto tiempo de la intervención nutricional.

Por otra parte, el consumo de ácidos grasos impacta positivamente sobre la función endotelial, la cual tiene un efecto importante sobre el riesgo cardiovascular. Un metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Wang y cols. mostró que un consumo de entre 0.45 y 4.5 gr/día incrementa la vasodilatación mediada por flujo 2.30% (95% CI: 0.89–3.72%, $p=0.001$) al cabo de un promedio de 56 días.²⁵

De igual forma, otro metaanálisis de ensayos clínicos mostró que el consumo durante al menos seis meses de ácidos grasos omega-3 reducen los niveles de péptido natriurético cerebral, BNP -131.62 (IC 95%; -167 a -95.29), y NT-proBNP, asociados éstos a una mayor mortalidad y eventos cardiovasculares, mejoran la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (5.65; IC 95%; 2.23 a 9.08) y reducen los niveles de norepinefrina (-186.33, IC 95%; -347.14 a -25.52).²⁶

Por su parte, Atlantis y cols. concluyeron en una revisión sistemática que el consumo de 3.4 gr/día de ácidos poliinsaturados mejoran significativamente la tolerancia al ejercicio y el

riesgo de presentar niveles anormales de marcadores de inflamación, específicamente el ácido linolénico (ALA), que se asocia con menor riesgo de TNF α elevado (OR: 0.46, IC 95% 0.21 a 0.99), y el ácido araquidónico, que aumenta el riesgo de elevar la IL-6 (OR:1.96 IC 95% 1.05 a 3.64) y la PCR (OR: 1.95 IC 95% 1.03 a 3.66).²⁷

DIETA MEDITERRÁNEA

Entre los patrones de alimentación con propiedades saludables cardiovasculares, destaca la dieta mediterránea, originaria de Grecia. Se asocia con la prevención de diferentes enfermedades crónicas gracias a su alto contenido en ácidos grasos mono y poliinsaturados, proteínas y granos integrales, así como por el bajo consumo de carnes rojas y azúcares.

Esta dieta ofrece beneficios como la disminución de los marcadores inflamatorios y de la presión arterial sistólica y diastólica, mejor perfil de lípidos y función endotelial, así como disminución del 19% de mortalidad por enfermedad cardiovascular (HR: 0.81, IC 95%; 0.50 a 1.32), 21% menor riesgo de infarto al miocardio (HR: 0.79, IC 95%; 0.57 a 1.10) y 40% menor riesgo de eventos cerebrovasculares (HR: 0.60, IC 95%; 0.45 a 0.80), de incidencia de diabetes mellitus (HR; 0.71, IC 95%; 0.52 a 0.96) y muerte en distintas poblaciones.²⁸⁻³⁰ También se ha observado que los sujetos sometidos a este patrón de alimentación presentan un menor riesgo a desarrollar EPOC.³¹

La principal fuente de grasa en la dieta mediterránea es el aceite de oliva extra virgen, el cual contiene altas cantidades de ácidos grasos monoinsaturados y polifenoles, que le confieren efectos antiinflamatorios y cardioprotectores. Un metaanálisis realizado por Schwingshackl y cols.³² mostró que un consumo entre 1 mg y 50 mg/día, reduce los niveles de PCR (-0.64 mg/L, IC95%; -0.96 a -0.31), IL-6 (-0.29 pg/mL, IC 95%; -0.7 a -0.02), sE-Selectina (-3.6 ng/mL, IC 95%; -4.07 a -2.25) y moléculas de adhesión intracelular (-0.02 ng/L, IC 95%; 0.004 a 0.00); en cambio, aumenta la sP-Selectina (10.78 ng/mL, IC 95%; 4.01 a 17.54) y mejora de la función endotelial, medida mediante vasodilatación mediada por flujo (0.76 %, IC 95%; 0.27 a 1.24).

DIETA DASH

Otro tratamiento nutricional muy utilizado para reducir el riesgo cardiovascular es el denominado “Enfoques alimenticios para detener la hipertensión” (DASH). Esta dieta incluye un alto consumo de frutas, verduras, nueces, legumbres, productos lácteos bajos en grasa, cereales enteros y una reducida cantidad de carnes rojas, embutidos, sodio y refrescos. Se caracteriza por ser rica en magnesio, calcio y potasio, este último relacionado con una disminución de la presión sistólica y diastólica.

Un metaanálisis realizado por Chiavaroli y cols. mostró que la dieta DASH reduce tanto la presión arterial sistólica (-5.2 mmHg, IC 95%, -7.0 a -3.4) como la diastólica (-2.60 mmHg, IC 95%; -3.50 a -1.70), el colesterol total (-0.20 mmol/L, IC 95% -0.31 a -0.10), colesterol LDL (-0.10 mmol/L, IC 95%; -0.20 a -0.01), HbA1c (-0.53%, IC 95%; -0.62 a -0.43), insulina (-0.15 μ U/

mL, IC 95%; -0.22 a -0.08) y peso corporal (-1.42 kg, IC 95%; -2.03 a -0.82).³³ También se le ha asociado con disminución de PCR y ³⁴ de glucosa sanguínea, además de mejores cifras de adiponectinas,³⁵ mayor tolerancia al ejercicio y calidad de vida.³⁶

En un estudio de cohorte realizado por Levitan y cols., se observó que los sujetos con un patrón de alimentación DASH tuvieron 22% menos riesgo de desarrollar IC (RR: 0.78, IC 95%; 0.65 - 0.95).³⁷ De igual forma, la dieta DASH se asocia con un menor riesgo de desarrollar diabetes (HR: 0.80, IC 95%; 0.78 a 0.85),³² enfermedad cardiovascular (HR: 0.79, IC 95%; 0.71 a 0.88),³³ evento cerebrovascular (HR: 0.81, IC 95%; 0.72 a 0.92)³³ y de muerte por cualquier causa (HR: 0.78; IC 95%; 0.77 a 0.80).³²

DISTRIBUCIÓN DE MACRONUTRIMENTOS: HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS

Algunos estudios dirigidos a disminuir el riesgo cardiovascular sugieren el reemplazo de los lípidos saturados por otros macronutrientes como los hidratos de carbono y los lípidos monoinsaturados o poliinsaturados. Sin embargo, este reemplazo debe hacerse teniendo en cuenta las modificaciones en las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL, así como glucosa sanguínea.

Diversos estudios han mostrado que el reemplazo con ácidos grasos monoinsaturados puede ser una alternativa favorable, ya que esta sustitución permite disminuir los triglicéridos y aumentar el colesterol HDL;³⁸ se estima que el incremento de 1 mg/dl de HDL reduce el riesgo cardiovascular de un 2 a un 3%.³⁹

Por otra parte, el tratamiento nutricional de los pacientes con EPOC se enfoca en mejorar la eficiencia ventilatoria. Por esta razón, hace algunos años el tratamiento nutricional se centraba en la reducción de los hidratos de carbono, ya que los sustratos proteicos, lípidos e hidratos de carbono, al ser metabolizados, generan diferentes cantidades de energía, diferente consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono.

A este intercambio entre los gases se le conoce como cociente respiratorio (CR) y es la relación entre el CO₂ liberado y el O₂ consumido; el CR tiene un valor constante en la oxidación de lípidos (0.69), aminoácidos (0.81) e hidratos de carbono (1.0).⁴⁰ Al ser metabolizados, los hidratos de carbono producen una mayor cantidad de CO₂ que los lípidos, lo cual supone un mayor trabajo respiratorio; por lo tanto, el metabolismo de los lípidos representa un menor esfuerzo ventilatorio en el paciente.

Al ser mayor la producción de dióxido de carbono con el consumo de hidratos de carbono, también aumenta la ventilación por minuto (VE), la cual se define como el volumen total de aire que entra y sale del pulmón por minuto, relacionándose con una menor eficacia respiratoria, disminución en la tolerancia al ejercicio y, en consecuencia, peor pronóstico.⁴⁰

En cambio, al administrar una dieta o suplementos alimenticios bajos en hidratos de carbono, se han observado efectos positivos en la respuesta ventilatoria, al mejorar la ventilación por minuto, el consumo de oxígeno y la tolerancia al ejercicio.^{41,42}

Los pacientes con EPOC e IC presentan una alta prevalencia de disfunción endotelial, la cual es precursora de aterosclerosis, causa principal de enfermedad cardiovascular.⁴³ El óxido nítrico (ON) resulta primordial para el mantenimiento de la función endotelial, pues es un potente vasodilatador que contribuye en el mejoramiento del flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno al músculo.

La baja disponibilidad de ON induce una menor perfusión al músculo esquelético que, junto con otros factores, contribuye a la pérdida de masa muscular y reduce la tolerancia al ejercicio.⁴⁴ Además, en los pacientes con EPOC existe una asociación entre el grado de obstrucción y la disfunción endotelial.⁴⁵ La citrulina, arginina y nitrato (NO_3) son precursores del ON; el NO_3 es reducido a nitrito (NO_2) mediante bacterias aeróbicas en la cavidad oral, el NO_2 se reduce a ON preferentemente en condiciones hipóxicas.

Las principales fuentes alimenticias del NO_3 son el betabel, arúgula y espinaca. En sujetos con EPOC la suplementación de 140 ml de jugo de betabel al día (12.9 mmol de nitrato) ha mostrado mejorar la tolerancia al ejercicio⁴⁶ y reducir el consumo de oxígeno.⁴⁷ Un metaanálisis realizado por Ashor y cols. mostró que la suplementación con jugo de betabel redujo la presión arterial sistólica (-4.1 mmHg; 95% IC: -6.1 a -2.2) y diastólica (-2.0 mmHg; 95% IC: -3.0 a -0.9);⁴⁸ sin embargo, en otro metaanálisis realizado por Lara y cols. no se encontró asociación entre el consumo de NO_3 y la función endotelial.⁴⁹

ANTIOXIDANTES

La formación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) daña directamente a los alvéolos y al tejido conectivo de los pulmones, exacerbando el desarrollo de EPOC⁵⁰ al activar las células inflamatorias, que a su vez generan mayor cantidad de ROS.

Por otro lado, se ha demostrado que los antioxidantes desempeñan un papel importante en la prevención de la disfunción muscular, reducción de la inflamación y modulación de funciones celulares. Una deficiencia en la ingesta de antioxidantes, aunada a un mal estado nutricional, aumenta el riesgo de estrés oxidativo.

Existen antioxidantes como la vitamina D que tiene funciones de inmunomodulación, antiinflamación y protección contra la infección. Su deficiencia es muy común en pacientes con EPOC, y algunos estudios han encontrado que se asocia con exacerbación frecuente de la enfermedad y disminución de la función pulmonar,⁵¹ tal como lo demostró Jolliffe en un metaanálisis, en el cual encontró que la suplementación con vitamina D de 2 a 3 mg/día reduce en un 45% el riesgo de exacerbaciones (RR: 0.55, IC 95%; 0.36 a 0.84, $p=0.006$) en sujetos con EPOC moderada a severa cuando éstos tienen niveles basales de vitamina D < 25 nmol L.⁵²

Por otro lado, Keranis y cols. demostraron, en un ensayo clínico de pacientes con EPOC sin exacerbaciones después de tres años de seguimiento, que el grupo con una dieta rica en antioxidantes como vitamina C, E y β -caroteno presentó un aumento anual en el porcentaje de FEV1 en comparación con el grupo que seguía una dieta habitual.⁵³

CONCLUSIONES

El tratamiento nutricional en pacientes con IC y EPOC ha demostrado mejorar el estado clínico y el pronóstico, ya que reduce las alteraciones en composición corporal, principalmente la pérdida de masa muscular y la infiltración de grasa en músculo. Por lo tanto, resulta de gran importancia su implementación como parte del tratamiento no farmacológico.

FUENTES CONSULTADAS

- Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P, Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart*. 2002;88(5):453-459.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):8-11.
- Murray C, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-1504.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2019 Update: A report from the American heart association. *Circulation* 2019;139(10):e56-e528.
- Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutrition* 2000; 71(5):1033-47.
- Forgiarini LA, Rubleski A, Douglas G et al. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arquivos brasileiros de Cardiologia* 2007;89(1):36-41.
- Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62(2):115-20.
- Izawa KP, Watanabe S, Osada N et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2009;16(1):21-27.
- Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115(3):836-847.
- Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology* 2012;2(2):1143-211.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(12):877-82.
- Rygiel KA, Picard M, Turnbull DM. The ageing neuromuscular system and sarcopenia: a mitochondrial perspective. *J Physiol*. 2016; 15;594(16):4499-512.
- Piepoli MF, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Int J Behav Med* 2017;24(3):321-419.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure* 2016;18(8):891-975.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16(11):761-70.
- América HFSo. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010;16(6):475-539.
- Arcand J, Ivanov J, Sasson A et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nut* 2010;93(2):332-337.
- Lennie TA, Song EK, Wu JR et al. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2011;17(4):325-30.

19. Song EK, Moser DK, Dunbar SB, Pressler SJ, Lennie TA. Dietary sodium restriction below 2 g per day predicted shorter event-free survival in patients with mild heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;13(6):541-8.
20. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1304-1310.
21. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S et al. Effects of National Cholesterol Education Program Step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(2):234-241.
22. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Fatty fish, marine omega-3 fatty acids and incidence of heart failure. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(6):587-94.
23. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1223-1230.
24. Leng S, Picchi MA, Tesfaigzi Y et al. Dietary nutrients associated with preservation of lung function in Hispanic and non-Hispanic white smokers from New Mexico. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3171-3181.
25. Wang Q, Liang X, Wang L et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221(2):536-43.
26. Wang C, Xiong B, Huang J. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients* 2016;9(1).
27. Atlantis E, Cochrane B. The association of dietary intake and supplementation of specific polyunsaturated fatty acids with inflammation and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc* 2016;14(2):53-63.
28. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Eng J Med* 2003;348(26):2599-608.
29. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009;119(8):1093-1100.
30. Rees K, Takeda A, Martin N et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2019;3:CD009825.
31. Fischer A, Johansson I, Blomberg A, Sundstrom B. Adherence to a Mediterranean-like diet as a protective factor against COPD: a nested case-control study. *Copd* 2019;16(3-4):272-7.
32. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, alternate healthy eating index, dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2018;118(1):74-100e11.
33. Chiavaroli L, Viguiouk E, Nishi SK et al. DASH Dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019;11(2).
34. Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Nut* 2018;37(2):542-50.
35. Nilsson A, Halvardsson P, Kadi F. Adherence to DASH-style dietary pattern impacts on adiponectin and clustered metabolic risk in older women. *Nutrients* 2019;11(4).
36. Rifai L, Pisano C, Hayden J, Sulo S, Silver MA. Impact of the DASH diet on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Proceedings* 2015;28(2):151-156.
37. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol* 2009;104(10):1416-20.
38. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN et al. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *AM J Clin Nutr* 2007;86(6):1611-1620.
39. Krummel. "Nutrioterapia médica en insuficiencia cardiaca y trasplante" en Mahan (ed.), *Nutrición y dietoterapia de Krause*. Mc Graw Hill, México, 2001.
40. Lorenzo AD. "Nutrición en las enfermedades del aparato respiratorio", en Gil (ed.), *Tratado de nutrición*. Panamericana, México, 2010.
41. Frankfort JD, Fischer CE, Stansbury DW, McArthur DL, Brown SE, Light RW. Effects of high- and low-carbohydrate meals on maximum exercise performance in chronic airflow obstruction. *Chest* 1991;100(3):792-795.
42. Efthimiou J, Mounsey PJ, Benson DN, Madgwick R, Coles SJ, Benson MK. Effect of carbohydrate rich vs. fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47(6):451-456.
43. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23Suppl1):III27-32.
44. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl 2):S314-21.
45. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12(6):877-885.

- 46.** Kerley CP, James PE, McGowan A, Faul J, Cormican L. Dietary nitrate improved exercise capacity in COPD but not blood pressure or pulmonary function: a 2 week, double-blind randomised, placebo-controlled crossover trial. *Int J Food Sci Nutr* 2019;70(2):222-31.
- 47.** Curtis KJ, O'Brien KA, Tanner RJ et al. Acute dietary nitrate supplementation and exercise performance in COPD: a double-blind, placebo-controlled, randomised controlled pilot study. *PLoS one* 2015;10(12):e0144504.
- 48.** Ashor AW, Lara J, Siervo M. Medium-term effects of dietary nitrate supplementation on systolic and diastolic blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017;35(7):1353-9.
- 49.** Lara J, Ashor AW, Oggioni C, Ahluwalia A, Mathers JC, Siervo M. Effects of inorganic nitrate and beetroot supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nut* 2016;55(2):451-9.
- 50.** Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, Kandaswamy E, Zhou T, et al. Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases. *Front Physiol* 2018; 9:477.
- 51.** Park SY, Yoo KH. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease: biomarker related to outcomes. *J Korean Med Sci* 2019;34(29).
- 52.** Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74(4):337-45.
- 53.** Keranis E, Makris D, Rodopoulou P et al. Impact of dietary shift to higher-antioxidant foods in COPD: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2010;36(4):774-780.

LA PARADOJA DE LA OBESIDAD, “DISLEXIA CLÍNICA”

Dulce Gabriela González Islas, Laura Flores Cisneros

*En mi casa no hay nada prohibido,
pero no vayas a enamorarte...
Joaquín Sabina*

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública mundial que en las últimas décadas se ha incrementado de forma alarmante, aumentando a su vez la morbimortalidad y los costos en salud. También es un importante factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión, entre otras.

En los últimos años ha surgido una controversia con respecto al sobrepeso y la obesidad como factores protectores en el pronóstico de diversas entidades clínicas, fenómeno al que se le ha llamado “paradoja de la obesidad”.

En 2002, Gruberg y cols. observaron que los pacientes con sobrepeso u obesos con enfermedad coronaria que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea, tuvieron 4% menos riesgo de morir, comparado con sujetos con normopeso. Desde entonces, han surgido numerosas investigaciones que muestran que los pacientes con sobrepeso y obesos presentan menor mortalidad ante enfermedades como cáncer, insuficiencia cardíaca, diabetes y EPOC.

El fenómeno podría explicarse de muchas formas, desde sesgos metodológicos, hasta explicaciones biológicas. Un sesgo importante es la forma de diagnosticar el sobrepeso y la

obesidad, pues al utilizarse el Índice de masa corporal (IMC), no se distingue entre masa muscular y masa grasa: la primera indica un mejor pronóstico, mientras que la segunda se relaciona con alteraciones metabólicas, mayor riesgo de comorbilidades y mortalidad; tampoco se identifica la obesidad visceral, responsable de un mayor riesgo cardiovascular y metabólico.

El que la paradoja de la obesidad no se comporte de manera lineal y que muchas investigaciones no controlen las variables confusoras, entre ellas el tabaquismo, capacidad cardiorespiratoria, tolerancia al ejercicio, cantidad de masa muscular, cantidad y distribución del tejido adiposo, son otros sesgos que deben considerarse.

La paradoja de la obesidad puede ser resultado de una lectura equivocada de los datos clínicos debido a un conjunto de sesgos, por lo que al realizar el diagnóstico de obesidad se recomienda tomar en cuenta variables como la masa muscular, funcionalidad, tolerancia al ejercicio y grasa corporal, en especial la visceral.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública mundial.^{1,2} Se estima que en 2015 esta entidad fue responsable de cuatro millones de muertes y 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad en todo el mundo.¹ Aunado a esto, en las últimas décadas se ha incrementado la incidencia de obesidad de forma alarmante y, como consecuencia, se ha generado un aumento en la morbilidad y los costos de salud.¹

La obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar alguna enfermedad cardiovascular,^{3,4} insuficiencia cardíaca,⁵ diabetes tipo 2,⁶ resistencia a la insulina, dislipidemias e hipertensión;⁷ también se asocia con comorbilidades no cardiovasculares como apnea obstructiva del sueño, osteoartritis,⁸ enfermedad renal⁶ y cáncer,⁹ entre otras.¹

Con respecto a su diagnóstico, el índice de masa corporal (IMC) es el más utilizado por su simplicidad, ya que se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al IMC de la siguiente forma: bajo peso (IMC < 18.5 kg/m²), normopeso (IMC 18.5 a 24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25 a 30 kg/m²), Obesidad grado I (IMC 30 a 35 kg/m²), Obesidad grado II (IMC 35 a 40 kg/m²) y Obesidad grado III (IMC > 40 kg/m²).¹⁰

En los últimos años ha surgido la controversia sobre si el sobrepeso y la obesidad son un factor protector en el pronóstico de diversas poblaciones. El término “paradoja de la obesidad” fue acuñado por primera vez en 2002 por Gruber y cols., quienes realizaron un estudio de cohorte en 9,633 pacientes con enfermedad coronaria sometidos a intervención coronaria percutánea.

Los autores mostraron que aquellos sujetos con sobrepeso (IMC 25 - 30) u obesidad (IMC > 30) redujeron su riesgo a morir 4% por cada unidad de IMC que incrementaron (OR: 0.96, IC

95%; 0.94 a 0.98, $p < 0.001$).¹¹ Desde entonces, una serie de investigaciones, incluidos varios metaanálisis, han mostrado que los sujetos con sobrepeso u obesidad evaluado mediante IMC tienen menor riesgo a morir de enfermedades como cáncer,¹² insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida y preservada,¹³ diabetes,¹⁴ neumonía,¹⁵ enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁶ o evento cerebro cardiovascular,¹⁷⁻²⁰ que los sujetos con normopeso.

POSIBLES EXPLICACIONES A LA PARADOJA DE LA OBESIDAD

La paradoja de la obesidad podría explicarse de diversas formas, desde sesgos metodológicos hasta explicaciones biológicas. Uno de los sesgos metodológicos más notables se debe a que este fenómeno no es lineal; o sea, que a mayor IMC existe menor riesgo de morir, sino que tiene más bien un comportamiento en forma de “U”; es decir, que los sujetos con mayor riesgo a morir son aquéllos que presentan bajo peso u obesidad y no los que tienen normopeso o sobrepeso.^{21,22}

Por otra parte, diversos estudios utilizan como referencia a los pacientes con un IMC de < 24.9 , sin distinguir a los sujetos con normopeso (IMC 18.5 a 24.9) de los que tienen bajo peso (IMC < 18.5).¹¹

Otro de los sesgos identificados en la paradoja de la obesidad es el denominado “epidemiología reversa”, el cual consiste en que los sujetos con pérdida de peso no intencional, o que han desarrollado caquexia o sarcopenia a consecuencia de la severidad de la enfermedad, tienen un peor estadio clínico y nutricional y, por lo tanto, un peor pronóstico. En EPOC, por ejemplo, los sujetos con enfisema pulmonar tienen mal pronóstico y se caracterizan por tener bajo peso, tanto de masa libre de grasa como de masa grasa, pudiendo esto impactar en la paradoja de la obesidad al clasificar en el grupo de bajo peso y normopeso a los sujetos con peor estadio clínico.

Además, el no ajustar el estudio por variables confusoras como el tabaquismo, la capacidad cardiorrespiratoria, la tolerancia al ejercicio, la masa muscular y la cantidad y distribución del tejido adiposo, por ejemplo, es otro sesgo frecuente.

Con respecto al tabaquismo, éste incrementa de forma importante el riesgo de morir por cualquier causa y, a su vez, predispone a los sujetos a una pérdida de peso no intencional. Un estudio realizado por Stokes y cols. en pacientes con enfermedad cardiovascular, mostró que el sobrepeso y la obesidad son un factor protector para mortalidad; sin embargo, en un análisis posterior que excluyó a los fumadores se observó que la obesidad incrementó en 51% el riesgo a morir en los sujetos obesos (HR: 1.51, IC 95%; 1.07 a 2.15, $p = 0.021$) comparado con aquéllos con normopeso.²³

Sucede lo mismo al no ajustar por las variables capacidad cardiorrespiratoria y tolerancia al ejercicio, las cuales inciden positivamente en el pronóstico;²⁴ sin embargo, pocos estudios consideran estas variables al evaluar la paradoja de la obesidad.

En un estudio realizado por Piepoli y cols. en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida, se observó que el incremento en el IMC es un factor protector para muerte; no obstante, al ajustar por el consumo máximo de oxígeno, el cual es un importante predictor del pronóstico en esta población, la obesidad no mostró asociación con la mortalidad.³¹

Por otra parte, los sujetos con obesidad expresan un perfil de citocinas y neuroendócrino diferente al de los sujetos con normopeso. Las personas con enfermedades crónicas, como es el caso de la insuficiencia cardiaca, tienen mayores cifras de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que contribuyen al daño cardiaco por su efecto inotrópico negativo. Sin embargo, el tejido adiposo produce receptores solubles de TNF- α , lo que a su vez resulta en mayores concentraciones en los sujetos con obesidad.

En insuficiencia cardiaca, por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con exceso de tejido adiposo tienen menores concentraciones de TNF- α y mayores concentraciones de receptor de TNF- α .^{25,26} lo que podría tener un efecto protector en los sujetos con obesidad al neutralizar los efectos biológicos adversos del TNF- α . No obstante, el exceso de tejido adiposo no sólo se asocia con TNF- α , también con un incremento de otros marcadores inflamatorios como la interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y leptina, que impactan de manera negativa en el pronóstico de los pacientes.^{27,28}

El principal factor común en los artículos de investigación que apoyan la paradoja de la obesidad es que el diagnóstico se realiza mediante el IMC; sin embargo, éste no permite distinguir entre los principales componentes corporales: masa libre de grasa y masa grasa, así como la cantidad y la distribución del tejido adiposo.

Un estudio realizado en pacientes con EPOC mostró una disminución del 4% en la probabilidad de morir por cada unidad que aumentaba el IMC, pero al evaluar el impacto de la masa grasa y la masa libre de grasa, se observó que esta última se asocia a una reducción del 10% en el riesgo a morir (RR: 0.90, IC 95%; 0.84 - 0.96, $p=0.003$), sin mostrar asociación con la masa grasa.²⁹ Esto indica que la masa libre de grasa, específicamente la masa muscular, así como su funcionalidad, tienen un impacto protector en el pronóstico de los sujetos.³⁰

Otra de las limitaciones importantes del IMC es que no distingue la localización del tejido adiposo. El tejido adiposo puede dividirse en grasa subcutánea y visceral, esta última se asocia a un mayor riesgo cardiovascular y metabólico.

Con respecto a la obesidad visceral, las guías para el manejo del sobrepeso y la obesidad definen como alto riesgo de enfermedad cardiovascular una circunferencia de cintura mayor a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.³¹ Este tipo de obesidad eleva las probabilidades de desarrollar síndrome metabólico, incidencia de enfermedad cardiovascular y riesgo de muerte por cualquier causa.³²⁻³⁴

En un estudio realizado por Coutinho y cols. en pacientes con enfermedad coronaria, se observó que la obesidad, de acuerdo con los criterios del IMC, fue un factor protector para muerte; no obstante, cuando se clasificaron los sujetos mediante obesidad abdominal, ésta fue un factor de riesgo para morir, riesgo que se mantuvo en aquellos sujetos con peso nor-

mal; es decir, la obesidad abdominal se asoció con un mayor riesgo de mortalidad tanto en obesidad como en peso normal.³⁵ Esto puede deberse a que la grasa visceral se relaciona con una mayor resistencia a la insulina, inflamación, hipertrigliceridemia, mayores niveles de colesterol LDL y menor colesterol HDL.³⁶

Por lo tanto, la obesidad abdominal es un mejor predictor de riesgo a morir en comparación con el IMC. Resulta claro, entonces, que el IMC muestra serias dificultades para clasificar a los individuos con obesidad, ya que tiene poca sensibilidad (sensibilidad: 49% en mujeres y 36% en hombres, especificidad: 95% en mujeres y 99% en hombres); es decir, un IMC > 30 únicamente podrá catalogar de forma correcta al 49% de las mujeres y al 36% de los hombres que en realidad tienen obesidad.³⁷

Otra explicación de la paradoja de la obesidad es que los individuos obesos poseen una mayor reserva metabólica que les confiere protección, al enfrentar un catabolismo elevado y un anabolismo reducido; sin embargo, esta interpretación puede ser errónea al considerar que es la masa grasa y no la masa muscular la que funge como reserva metabólica.

Un estudio realizado en pacientes con EPOC demostró que es la masa libre de grasa la que se constituye como factor protector del pronóstico de los pacientes, independientemente del IMC.²⁹ Resultados similares se han observado en diversas poblaciones, en donde es la masa muscular, la fuerza o la funcionalidad muscular, así como la tolerancia al ejercicio, las que en realidad son el factor protector para mortalidad.^{28,30} De hecho, diferentes estudios han evidenciado que la pérdida de peso de forma no intencional, la caquexia o sarcopenia, son un factor de riesgo independiente para readmisiones hospitalarias y muerte.³⁸⁻⁴⁰

Sin duda, el IMC es un método que nos permite evaluar rápida, fácil y económicamente la composición corporal; no obstante, es importante concientizar las limitaciones que este método ofrece, ya que no permite distinguir entre la masa libre de grasa y la muscular, o la distribución de la masa grasa.

MÉTODOS PARA EVALUAR LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Existen diferentes métodos para evaluar la composición corporal. En principio, la bioimpedancia eléctrica (BIA) es un método sencillo, económico y fácil de utilizar, con el que pueden obtenerse porcentajes de agua, masa grasa, masa libre de grasa y ángulo de fase. Algunos equipos, dependiendo si son monofrecuencia o multifrecuencia, arrojarán datos más específicos como el índice de impedancia y el agua extracelular e intracelular, principalmente.

El análisis de bioimpedancia eléctrica ajustada por vectores (BIVA) permite evaluar el estado hídrico de los pacientes, específicamente en aquellos sujetos con alteraciones hídricas, como es el caso de los pacientes con IC y enfermedad renal.^{41,42}

Tanto el BIA como el BIVA han sido utilizados en diferentes enfermedades, como cáncer, síndrome metabólico, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide e insuficiencia renal, entre

otras. Una desventaja de estos métodos para evaluar la composición corporal es que no permiten diferenciar el tejido adiposo subcutáneo del visceral.⁴³⁻⁴⁶

Algunos métodos de imagen muy utilizados para evaluar el tejido adiposo son la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada (TAC). La resonancia magnética es útil en sujetos con obesidad debido a que tiene gran resolución espacial y capacidad de discriminación tisular, por lo tanto, permite cuantificar e identificar el tejido graso.^{47,48}

Ahora bien, la DEXA está considerada el estándar de oro en la composición corporal, pues ofrece una gran exactitud y precisión. Se usa principalmente para obtener la densidad mineral ósea; aunque también es posible obtener datos como masa grasa y masa magra. Su principal desventaja es el costo y, debido a la dosis de radiación utilizada, aunque es pequeña, no se recomienda a mujeres embarazadas ni más de dos evaluaciones al año, sobre todo porque no suelen producirse cambios de masa ósea significativos durante ese lapso.⁴⁶

La tomografía computarizada (CT) se caracteriza por su exactitud, precisión, disponibilidad y porque permite conocer la distribución de la grasa, tanto visceral como subcutánea. Aunque su desventaja es la adquisición del software y la capacitación del personal para manejarlo,⁴⁹ está considerado también como el estándar de oro por ser clínicamente práctico y el método óptimo para el análisis de la composición corporal a nivel tisular.⁵⁰

La evaluación de la circunferencia de cintura podría ser un método rápido y sencillo para identificar a los sujetos con obesidad abdominal y, a la vez, con riesgo cardiovascular cuando no hay otro método de análisis de la composición corporal a mano. En paralelo, la fuerza muscular medida con la fuerza de mano tiene una correlación negativa con la edad. Evalúa la funcionalidad muscular, que se asocia con discapacidad física, menor calidad de vida y peor pronóstico.⁵¹

En un metaanálisis en donde fueron evaluados 42 estudios de cohorte, se encontró que una fuerza de mano disminuida aumentaba en un 41% el riesgo de morir por cualquier causa, aun ajustando por actividad física y presencia de comorbilidades.⁵² También se ha reportado que los sujetos con menor fuerza de mano tienen mayor riesgo de morir por causas cardiovasculares (HR: 1.59, IC 95%;1.08 a 2.34) y por cualquier causa (HR: 1.90, IC 95%; 1.33 a 2.73).⁵¹

CONCLUSIONES

La paradoja de la obesidad puede ser una lectura equivocada de los datos clínicos, esto debido a un conjunto de sesgos metodológicos y, especialmente, al uso del IMC, el cual no permite diferenciar los compartimientos corporales como masa y funcionalidad muscular, ni distribución del tejido adiposo.

Las variables asociadas a un mejor pronóstico son la masa muscular, funcionalidad y tolerancia al ejercicio, mientras que la grasa corporal, especialmente la visceral, predice un peor pronóstico.

FUENTES CONSULTADAS

1. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New Eng J Med* 2017;377(1):13-27.
2. Levy ST, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino, 2016. *Salud Pública de México* 2018;60(3):244-253.
3. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 377.9771. 2011;1085-1095.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Resp J* 2017; 49:1700214.
5. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(10):591-602.
6. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS one*. 2013;8(7): e65174.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12): e67-e492.
8. Jiang L, Rong J, Wang Y et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint, bone, spine Revue du Rhumatisme* 2011;78(2):150-5.
9. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al. Body fatness and cancer - viewpoint of the IARC Working Group. *New Eng J Med* 2016;375(8):794-8.
10. Classification of Overweight and Obesity by BMI, Waist Circumference, and Associated Disease Risks. https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmi_dis.htm 2012
11. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):578-584.
12. Shen N, Fu P, Cui B, Bu CY, Bi JW. Associations between body mass index and the risk of mortality from lung cancer: A dose-response PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 2017;96(34): e7721.
13. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes* 2014;38(8):1110-4.
14. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012;308(6):581-590.
15. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12:61.
16. Guo Y, Zhang T, Wang Z et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine* 2016;95(28): e4225.
17. Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke* 2015;10(1):99-104.
18. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29(11):801-12. PMID: 25354991.
19. Karagozian R, Bhardwaj G, Wakefield DB, Baffy G. Obesity paradox in advanced liver disease: obesity is associated with lower mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver Int* 2016;36(10):1450-1456.
20. Holroyd EW, Sirker A, Kwok CS, Kontopantelis E et al. The relationship of Body Mass Index to percutaneous coronary intervention outcomes: does the obesity paradox exist in contemporary percutaneous coronary intervention cohorts? Insights from the British Cardiovascular Intervention Society Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10(13):1283-1292.
21. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R et al. Body mass index and the risk of all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;130(24):2143-51.
22. Zhang J, Begley A, Jackson R et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2019;108(2):119-32.
23. Stokes A, Preston SH. Smoking and reverse causation create an obesity paradox in cardiovascular disease. *Obesity* 2015;23(12):2485-2490.
24. Piepoli MF, Corra U, Veglia F et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail* 2016;18(5):545-553.
25. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277(6): E971-5.
26. Feldman AM, Combes A, Wagner D et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):537-544.
27. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *J Appl Physiol* 2010;108(3):722-728.
28. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2019;74(5):439-446.
29. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nut* 2005;82(1):53-59.

30. Izawa KP, Watanabe S, Osada N et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2009;16(1):21-27.
31. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
32. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(10):921-925.
33. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014;89(3):335-345.
34. Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J* 2018;39(17):1514-1520.
35. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1877-1886.
36. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2009;53(4):577-584.
37. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes* 2008;32(6):959-966.
38. Peng Y, Chen F, Huang FY et al. Body composition and mortality in coronary artery disease with mild renal insufficiency in Chinese patients. *J Renal Nutr* 2017;27(3):187-93.
39. Yalcin A, Aras S, Atmis V et al. Sarcopenia and mortality in older people living in a nursing home in Turkey. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(7):1118-24.
40. Boshier PR, Heneghan R, Markar SR, Baracos VE, Low DE. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018;31(8).
41. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(3):311-317.
42. Khalil SF, Mohkhtar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors* 2014;14(6):10895-10928.
43. Toso S, Piccoli A, Gusella M et al. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease vs. locally advanced or disseminated disease. *Nutrition* 2003;19(6):510-514.
44. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Vazquez-Duran M, Rodriguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 2012;28(9):901-905.
45. Fosbol MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35(2):81-97.
46. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A et al. Assessment of body composition in health and disease using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): a critical overview. *Contrast Media Mol Imaging* 2019; 2019:3548284.
47. Concepción L, Aliaga R, Delgado F, Morillas C, Hernández A, Martí-Bonmatí L. Estudio de la grasa abdominal mediante resonancia magnética: comparación con parámetros antropométricos y de riesgo cardiovascular. *Med Clin* 2001;117(10):366-369.
48. Triffoni-Melo AT, Monte-Alegre FA, Leandro-Merhi VA, Diez-Garcia RW. Additional abdominal measurements are a useful tool to evaluate body composition in obese women. *Arquivos de Gastroenterologia* 2019;56(3):294-299.
49. Zopfs D, Theurich S, Hokamp NG et al. Single-slice CT measurements allow for accurate assessment of sarcopenia and body composition. *Eur Radiol* 2019:1-8.
50. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3(4):269-275.
51. Kim GR, Sun J, Han M, Park S, Nam CM. Impact of handgrip strength on cardiovascular, cancer and all-cause mortality in the Korean longitudinal study of ageing. *BMJ open*. 2019;9(5): e027019.
52. Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *JAMDA* 2017;18(6):551e17-e35.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Alan Aldair Ibarra Fernández, Arturo Orea Tejeda

*Estás vos en todas partes,
como sombra en la noche,
en la luz, al despertar en la mañana.
Estás vos en mí que no supe a la distancia,
lo que es sentir que estás en mí.
Tomás Uriarte*

RESUMEN

Cuando la trombosis venosa profunda (TVP) ocurre en las extremidades inferiores, se clasifica en proximal (en la vena poplítea o el sistema venoso del muslo) y distal (en el sistema venoso de la pierna). Cuando se presenta en extremidades superiores (TVPES) puede ser primaria (no se encuentran factores de riesgo) o secundaria (los factores de riesgo son conocidos).

La triada de Virchow explica los factores de riesgo como: hipercoagulabilidad sanguínea, daño vascular y estasis venosa, aunque también intervienen factores hereditarios.

Para el diagnóstico de la TVP de extremidades superiores se utilizan los Criterios de Constans; para el diagnóstico de la TVP de extremidades inferiores, además de los datos clínicos, se ocupa la ultrasonografía en modo B con o sin Doppler, que es el estudio de imagen de primera línea.

El tratamiento consta de tres fases: inicial, de mantenimiento y crónico (o extendido), con diferentes duraciones y terapias, dependiendo del paciente y su evolución; para esto se recomiendan las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.

DEFINICIÓN

El CIE-11 (con código BD71) define a la trombosis venosa profunda (TVP) como el proceso por el cual se forma un trombo a lo largo del sistema venoso periférico. Además de obstruir el retorno venoso, existe el riesgo de que el trombo se pueda desprender, trasladarse y obstruir la circulación pulmonar.¹

CLASIFICACIÓN

La TVP se divide, de acuerdo con la extremidad que afecta, en inferior y superior;² la de extremidades inferiores se clasifica a su vez en proximal, cuando se localiza en la vena poplítea o el sistema venoso del muslo, y distal, cuando se ubica en el sistema venoso de la pierna.^{2,3}

Por su parte, la trombosis venosa profunda de extremidades superiores (TVPES) se clasifica en primaria y secundaria; la primaria representa entre el 20 y el 30% de todas las TVPES e incluye a pacientes que no presentan factores de riesgo tradicionales para padecerla, o que realizan esfuerzos con la extremidad y el riesgo se asocia al síndrome de salida torácica. La secundaria, por su parte, engloba a los pacientes que presentan tanto los factores de riesgo clásicos, como diversas comorbilidades.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

En México se desconoce la cifra real de la trombosis venosa profunda, aunque se estiman unos 400 mil a 500 mil casos por año. El sistema de vigilancia epidemiológica de nuestro país no contempla el reporte obligatorio de la TVP, la única enfermedad venosa que sí cuenta con un código de notificación (el I87.2) en la NOM 017 SSA2-2012 es la insuficiencia venosa de miembros pélvicos, que hasta la semana 46 de 2018 reportaba un total de 216,436 casos, de los cuales el 76.59% ocurrió en mujeres. Lo relevante de esta cifra es la asociación familiar de la insuficiencia venosa con la TVP.^{5,6}

De acuerdo con un estudio retrospectivo de 2009 que incluyó a 1,980 pacientes (920 hombres y 1060 mujeres de 58.5 años la edad promedio) con enfermedad aguda, que llegaron al servicio de urgencias, el 83% presentaba al ingreso, al menos dos factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el 72% tenía alta o muy alta probabilidad de padecerla, de acuerdo con las guías del American College of Clinical Pharmacy (ACCP).⁷

La incidencia reportada de esta patología es de dos por cada mil habitantes en población general. Para la TVP de extremidades superiores es de 0.4-1 por cada mil habitantes, y representa entre el 4 y el 10% de los casos de TVP. Se ha observado que la vena más afectada es la subclavia (62%), seguida de la axilar y la yugular.³⁻⁵

FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo generales que suelen participar en las enfermedades tromboembólicas y algunos específicos para la TVP (tanto de extremidades superiores como inferiores), por lo que se abordan de forma general y específica.

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Los factores de riesgo se explican de acuerdo con la triada de Virchow: hipercoagulabilidad sanguínea, daño vascular y estasis venosa, además de los factores hereditarios.

Hipercoagulabilidad. Los factores más comunes para presentar hipercoagulabilidad son edad avanzada, cáncer, síndrome antifosfolípido, terapia de estrógenos, puerperio o embarazo, obesidad y enfermedades autoinmunes.

Daño vascular. Destacan los procedimientos quirúrgicos, fracturas, catéter venoso central y marcapasos como los más importantes.

Estasis venosa. Sobresalen la hospitalización, vivir en una residencia de ancianos, viajes de más de cuatro horas de duración e inmovilización prolongada.

Factores hereditarios. Los principales son mutación en protrombina 20210G→A, mutaciones Factor V Leiden, deficiencia de antitrombina y de trombina C y S.^{10,11}

Con independencia de los factores de riesgo encontrados en los pacientes, existen estudios que demuestran la existencia de riesgo para sufrir ETV desde la quinta década de la vida. El estudio de Elizabeth J. Bell y cols. siguió dos cohortes de población norteamericana y reportó una incidencia a los 45 años del 8.1 % de enfermedad tromboembólica y, a partir de esta edad, uno de cada 12 presenta riesgo de padecerla.¹²

FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS DE TVP DE EXTREMIDADES INFERIORES

La prevalencia en Estados Unidos de la enfermedad varicosa es del 23% y rara vez se le asociaba con algún padecimiento sistémico grave, pero en 2018, Chang y cols. compararon en una cohorte de pacientes de Taiwán a dos grupos, uno de 212,984 pacientes con enfermedad varicosa y el grupo control con 212,984 sujetos, a quienes se les dio seguimiento entre 2000 y 2013. Se encontró una incidencia de 6.55 vs. 1.23 por mil personas al año; los pacientes con enfermedad varicosa tenían 5.32 veces más riesgo de padecer TVP; sin embargo, el estudio no se ajustó por tabaquismo.¹³

Por otra parte, el estudio de Bengt Zoller y cols. de 2014 respalda el probable efecto de los factores genéticos y familiares implicados en la asociación de la enfermedad varicosa con el

tromboembolismo venoso. Los autores encontraron que las personas que tenían un hermano con enfermedad varicosa presentaban 1.3 veces (IC 95%: 1.27 a 1.34) más riesgo de padecer tromboembolismo venoso, y el riesgo aumentaba a 1.52 veces con más hermanos.^{6,13}

La insuficiencia venosa de extremidades inferiores representa por sí misma un factor de riesgo. Un estudio de casos y controles reportó la aparición de reflujo valvular primario en pacientes con TVP cuatro a siete veces más que los controles.¹⁴

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE TVP DE EXTREMIDADES SUPERIORES

Además de incluir los riesgos para ETV, los propios de la TVP contemplan pacientes con catéter venoso central, lo que aumenta siete veces el riesgo a desarrollar TVPES, y el calibre influye de la misma manera. Evans y cols. encontraron que el riesgo se incrementaba 19.3 veces más en los de triple lumen, si se comparaba con aquéllos de lumen simple, cables de estimulación cardíaca, catéteres de hemodiálisis, líneas de nutrición parenteral o catéter periférico. Más del 70% de las TVPES son causadas por catéter venoso central por activación de factores de coagulación, pero también ocurre en pacientes con fractura clavicular desplazada y luxación de hombro.⁴

FISIOPATOGENIA

En la actualidad podemos entender la fisiopatogenia de la TVP a través del modelo fisiopatológico Virchow descrito en 1856, el cual propone una triada en equilibrio que, al desestabilizarse, induce un estado protrombótico en ETV.¹⁵

ÉSTASIS DEL FLUJO

Este modelo expone que en lugares con disminución de la mecánica del flujo sanguíneo, como lo que ocurre en los senos que se generan adyacentes a las válvulas del sistema venoso, la probabilidad de formar trombos es más común.

Actualmente esto puede deberse a que existe un microambiente de hipercoagulabilidad con disminución de los factores anticoagulantes como la trombomodulina y el receptor de la proteína C; de la misma manera, un aumento en el hematocrito e hipoxia pueden generar cambios en la región venosa afectada, como aumento de la expresión de los factores procoagulantes como la selectina P, proteína necesaria para la formación del trombo.¹⁵⁻¹⁸

HIPERCOAGULABILIDAD

En el trombo hay dos componentes importantes, una capa interna de plaquetas rodeada de fibrina y una capa externa de eritrocitos. Para su formación se requiere el inicio de la

activación de la vía extrínseca (factor VIIa) e intrínseca (factor XIIa) de la coagulación. Wang y cols. demostraron en su estudio la influencia del factor XI en el componente del trombo, ya que al removerlo disminuye su densidad. El factor V de Leiden es una anomalía que ocurre en el 5% de los caucásicos que incide en la resistencia a la inactivación del factor Va por la proteína C y se ha asociado con un riesgo siete veces más alto de formar un trombo.

De la misma manera existen factores genéticos como polimorfismos del factor Von Willebrand (FVW), TH01 (tirosina hidroxilasa humana), TPOX (peroxidasa tiroidea humana) y proteínas sintetizadas a partir de STR (short tandem repeats) del genoma relacionadas con la enfermedad tromboembólica.

En pacientes con enfermedad tromboembólica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se encontraron alelos de vWA-18, TPOX-9, y TPOX-1, mientras que en los pacientes controles sin riesgo de desarrollar ETV, esos alelos no fueron frecuentes. Algunos estados de hipercoagulabilidad resultan en una mayor generación de trombina, como en la mutación de protrombina G20210A.

Por otro lado, en estudios epidemiológicos se ha observado que las alteraciones en la estructura del fibrinógeno, como la disfibrinogenemia y la hiperfibrinogenemia, se asocian con un aumento del riesgo a trombosis y a resistencia a trombolisis.^{16,17,19,20}

DAÑO VASCULAR-ENDOTELIAL

El endotelio vascular normal expresa factores antitrombóticos y fibrinolíticos para mantener la circulación sanguínea, entre ellos la trombomodulina (encontrada en altas concentraciones en el endotelio de las válvulas) y los receptores de proteína C, lo que probablemente sea un mecanismo de protección contra la estasis venosa. La lesión endotelial activa la hemostasia por diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y el sistema de coagulación; la alteración o desequilibrio de estos mecanismos provoca la aparición de trombofilia.

Además, hay evidencia de que los pacientes con mayor riesgo para ETV tienen lesiones vasculares grandes, como las que ocurren en los traumatismos abdominales o de las piernas, o fueron sometidos a cirugías extensas, por ejemplo, cirugía general, donde el riesgo es del 25%.^{15,17}

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la TVP son diversas y tienen grandes similitudes con otros padecimientos, entre ellos el edema de la región afectada, que puede ser pruriginoso, venas colaterales (hasta en el 20%), circulación venosa palpable, enrojecimiento, hipersensibilidad dolorosa (del 14 al 86 %) y calor (del 48 al 72%).

Además, hay que considerar que aproximadamente el 70% de los pacientes con embolismo pulmonar tiene TVP. Los signos clínicos que pueden encontrarse en un paciente con afectación de miembros inferiores en esta patología son los siguientes:

- Signo de Michaeli, que consiste en la presencia de pirexia no relacionada con otro padecimiento.
- Signo de Mahler, que es un incremento de la frecuencia cardiaca independiente de fiebre.
- Signo Homans, caracterizado por la presencia de dolor en la porción superior de la pierna afectada al realizar dorsiflexión del pie con rodilla flexionada a 30°.
- Signo de Rosenthal, que es dolor a la extensión pasiva del pie a 45° o menos.
- Signo de Olow, dolor a la compresión de la masa muscular contra el plano óseo.
- Signo de Neuhoff, sensibilidad a nivel de los gemelos a la palpación.
- Signo de Pratt, se refiere a la aparición de venas centinela en los dos tercios superiores de la pierna afectada.
- Signo de Peabody, es un espasmo leve que aparece en los músculos de la pantorrilla al flexionar el pie del miembro afectado con la pierna levantada.
- Signo de Loewenberg, aumento del umbral del dolor al comprimir la pantorrilla, que se mide con el baumanómetro. Los pacientes sufren dolor intenso con presiones que van de 60 a 150 mmHg.^{21,22}

El cuadro clínico del paciente con TVPES se caracteriza por signos de congestión venosa como cianosis, edema, dolor y dilatación de las venas superficiales. El aumento de volumen tiende a iniciar en la parte proximal y continúa distal hasta alcanzar la mano y los dedos, el hueco de la fosa supraclavicular puede perderse cuando se extiende a nivel proximal y en obstrucciones agudas pueden observarse múltiples telangetacias cianóticas en la zona afectada. Todos estos signos son variados y se relacionan con la región venosa involucrada, como en la afectación de la subclavia con circulación colateral a región pectoral y del pezón.

Los síntomas sistémicos no son comunes en ausencia de síndrome inflamatorio sistémico, y en raras ocasiones puede haber dolor de cabeza o parestesias de la extremidad, probablemente relacionado con irritación del plexo braquial. Hay que considerar que del 33 al 60% de los pacientes no refiere síntomas ni muestra signos.^{4,18}

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el cuadro clínico del paciente junto con la exploración intencionada para encontrar datos que orienten el diagnóstico; sin embargo, y a pesar de la concienzuda evaluación para la búsqueda de TVP, la exploración física por sí misma sólo tiene una sensibilidad del 66 al 80% y una especificidad del 30 al 53%, de la misma manera los datos clínicos aislados sin otras pruebas pierden relevancia, por lo que es necesario realizar estimaciones a través de escalas para establecer el paciente corre algún riesgo de padecer esta patología.²³

ESCALA DE WELLS

La escala de Wells es un instrumento fácilmente aplicable en el ámbito hospitalario, que consiste en una serie de hallazgos clínicos que contemplan antecedentes personales patológicos del paciente, situaciones como inmovilización y datos de la exploración física. Se obtiene un puntaje mediante el valor de los hallazgos clínicos para establecer la probabilidad de tener TVP. Un paciente con probabilidad alta tiene un puntaje ≥ 3 , intermedio entre 1 y 2 y bajo < 1 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Modelo clínico probabilístico de Wells para trombosis venosa profunda modificado

Hallazgo clínico	Puntaje
Cáncer activo (haber recibido quimioterapia en los últimos seis meses o estar en tratamiento paliativo)	+1
Parálisis, paresia, colocación de férula en miembro inferior de forma reciente	+1
Postrado en cama por más de tres días o cirugía mayor en las primeras cuatro semanas	+1
Sensibilidad localizada en el trayecto del sistema venoso profundo	+1
Extremidad inferior edematizada	+1
Aumento de volumen de pantorrilla con diferencia de 3 cm de contralateral asintomática (tomar la medida 10 cm por debajo de la tuberosidad de la tibia)	+1
Edema con fóvea en extremidad afectada	+1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	+1
Otras probabilidades diagnósticas no relacionadas a tromboembolismo venoso	-2
Historial de trombosis venosa profunda previa*	+1

*Modificación del modelo original.

De primera línea se propone realizar una evaluación con el modelo probabilístico de Wells cuando exista sospecha clínica, tomando en cuenta factores de riesgo, antecedentes y la evaluación física, además de descartar otras patologías que puedan prestarse para el diagnóstico diferencial.

De acuerdo con los resultados obtenidos será la conducta a tomar con el paciente. La modificación al modelo original es aplicable para pacientes con cáncer y permite un mejor tamizaje en esta patología.^{11,24,26}

ULTRASONOGRAFÍA

La ultrasonografía en modo B con o sin Doppler es el estudio de imagen de primera línea para el paciente con TVP por ser un estudio no invasivo y con sensibilidad general del 93.8%: del 94.2% para el diagnóstico de TVP proximal y 63.5% para el distal.²⁷

Los criterios diagnósticos son incompresibilidad en corte transversal de la vena, trombo y espectro anormal de flujo con Doppler. El estudio puede hacerse en dos modalidades: examinando las poplíteas y femorales comunes, lo que se conoce como ecografía de dos puntos-dos regiones o en la modalidad de imágenes extendidas de la vena cava inferior, ilíacas, femorales, del sistema de la pantorrilla. Al seleccionar una modalidad se normará una conducta terapéutica.²⁴

DÍMERO D

El Dímero D (DD) es un indicador global de la activación de la coagulación relacionada con la activación de trombina y plasmina, su vida media es de entre seis y ocho horas y se determina a partir del reconocimiento de epitopes presentes en conjunto, variado de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados por acción del FXIIIa y el calcio iónico.

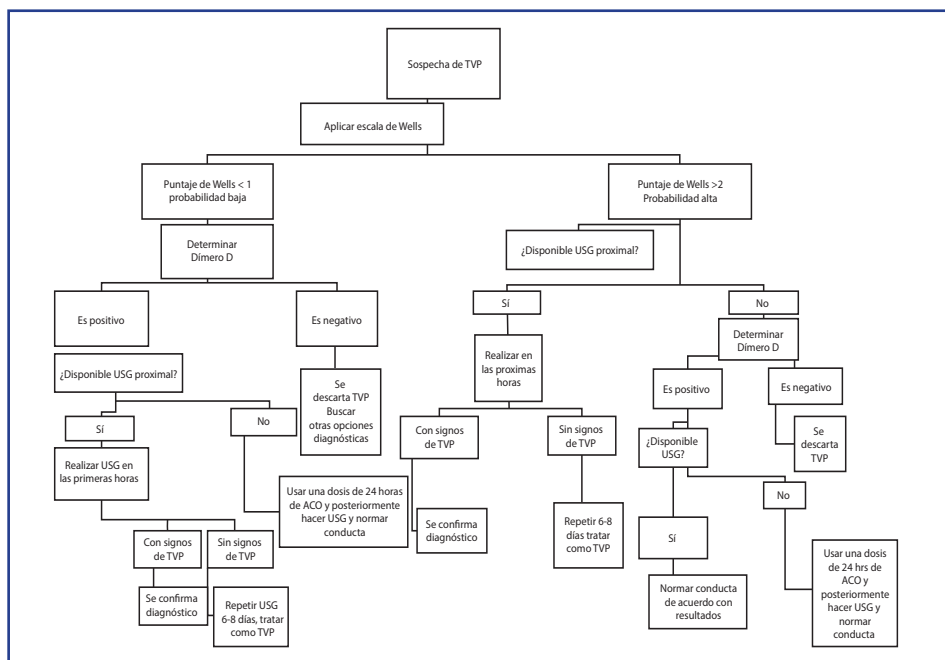


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de trombosis venosa profunda²⁶

TVP= trombosis venosa profunda, USG= ultrasonografía, ACO= anticoagulante.

Existen diferentes ensayos para su evaluación clínica, por lo que se recomienda conocer el disponible en la unidad clínica y se sugiere que sea aprobado por la FDA. Para descartar el diagnóstico en pacientes con poca probabilidad de TVP es necesario que la determinación sea mediante ELISA de alta sensibilidad ($> 95\%$), tomando en cuenta un punto de corte mayor de $500 \mu\text{g/L}$. En caso de no contar con este tipo de ensayo, se sugiere tomar con reserva el resultado.^{18,24,28}

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON SOSPECHA CLÍNICA DE TVP

La protocolización del paciente inicia tras la evaluación clínica con sospecha y luego se emplea el Modelo de Wells.^{18,24,26} Cuando un paciente obtiene un puntaje mayor a 2 (es decir, con riesgo moderado-alto) y se opta por realizar un escaneo venoso proximal de la pierna con ultrasonografía (USG) dentro de las primeras cuatro horas de la evaluación con resultado negativo, hay que considerar realizar DD. Si éste es positivo, se recomienda administrar dosis de 24 horas de anticoagulante, sobre todo si no se realiza ultrasonido en las primeras cuatro horas, y realizar éste dentro de las 24 horas que es requerido.^{24,26}

Es importante considerar repetir USG seis u ocho días después de DD positivo y escaneo con USG negativo previo. De igual forma, no deben considerarse otras formas de DD elevado como en el embarazo, trombosis arterial periférica, coagulación intravascular diseminada, infecciones, algunas neoplasias o quemaduras, entre otras condiciones.^{26,29}

Si el puntaje es menor a 2, es necesario realizar DD. Esto se debe a que incluso a pesar de que el puntaje sea de < 2 , el modelo no excluye a los pacientes de tener TVP. Esto se comprobó en un metaanálisis elaborado por Geersing y cols. en 2014, en el que se incluyeron 13 estudios con un total de 10,002 pacientes y se observó que con ese puntaje el 5% de los pacientes tenía TVP. Así, se sugiere complementar el modelo con la medición del DD, para disminuir la probabilidad hasta 0.7%.^{25,26}

Cuando la decisión sea realizar un análisis completo de la extremidad mediante USG por compresión, deberá tomarse en cuenta que un DD negativo es definitivo para descartar esta patología y buscar alternativas diagnósticas como se menciona en el nuevo algoritmo del manejo de TVP de la Sociedad Europea de Cardiología. Claro que esto dependerá de la disposición, demanda y experiencia del servicio de salud.²⁴

De la misma forma, cuando un paciente obtiene un Wells menor a 2 con DD positivo podrá realizarse un USG completo y analizar si es distal o próximal, lo cual será determinante en el tratamiento. En el caso de los pacientes con puntaje de Wells mayor de 2, es conveniente hacer USG completo y, dependiendo del resultado, normar la conducta.²⁴

DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE EXTREMIDADES SUPERIORES

Así como en la TVP de extremidades inferiores, en la TVPES es necesario tomar en cuenta los antecedentes del paciente y la evaluación clínica. De la misma forma hay criterios clínicos (como el Modelo de Wells) que nos permiten conocer el riesgo a desarrollar la patología, como los Criterios de Constans (**Tabla 2**) en pacientes hospitalizados; sin embargo, si la sospecha clínica ocurre en el contexto extrahospitalario, estos criterios no tienen aplicabilidad y habría que considerar el realizar pruebas directas como la USG.³⁰

Tabla 2. Criterios de Constans

Hallazgo clínico	Puntaje
Catéter venoso central o marcapasos	+1
Dolor localizado	+1
Edema unilateral	+1
Alternativas diagnósticas	-1

Si el paciente tiene un puntaje de 1 se considera improbable el diagnóstico y mayor a dos, con alta probabilidad.³¹

La ultrasonografía tiene una sensibilidad del 97% (IC 95%, 90-100%) y una especificidad del 96% (IC 95%, 87-100%).

A los pacientes que obtienen un puntaje menor o igual a 1 se les debe realizar DD de alta sensibilidad, si éste es menor a 500 µg/L se descarta la patología, pero si tiene más a 500 µg/ L se deberá corroborar con USG de la extremidad.³¹

Cuando el puntaje es mayor de 2, se recomienda realizar USG de la extremidad y dependiendo de los resultados se confirmará o descartará TVPES.³¹

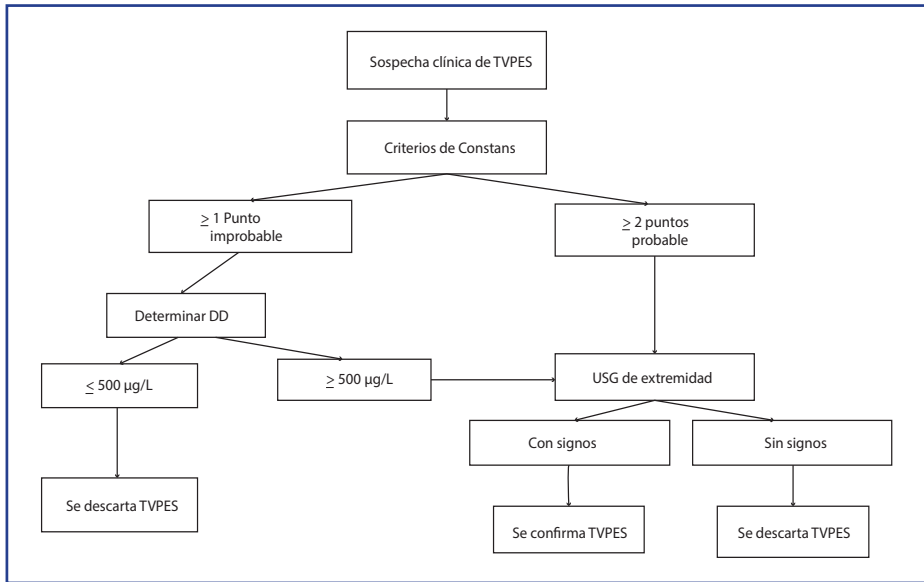


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de trombosis venosa de miembros superiores³¹

TYPES= trombosis venosa profunda de extremidades superiores, USG= ultrasonografía.

TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en tres fases: inicial, de mantenimiento y crónico (o entendido), y deben considerarse el riesgo de sangrado, las comorbilidades y los beneficios de algunos anticoagulantes frente a otros.^{24,26}

TRATAMIENTO INICIAL

En el tratamiento inicial del paciente, que puede durar entre cinco y 21 días, se puede emplear fondaparinux, altas dosis de anticoagulantes orales (ACO), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF).^{11,24}

En pacientes con falla renal o enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtración glomerular < 30ml/min/1.73 m₂ se recomienda el uso de HBPM, que habrá de ajustarse con determinación de anti-Xa, HNF y el tiempo parcial de tromboplastina activada.²⁶

Los anticoagulantes orales inhibidores del factor Xa poseen un perfil de mayor seguridad al disminuir el riesgo de sangrado mayor, tal como se observó en los estudios de AMPLIFY (apixaban RR: 0.31; IC 95%: 0.17 a 0.55) y EINSTEIN (rivaroxaban HR: 0.93; IC 95%: 0.81 a 1.06).^{2,3,32}

Por su parte, en pacientes con cáncer de forma inicial se prefiere el uso de heparinas de bajo peso molecular.²⁶

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CRÓNICO (O EXTENDIDO)

Para la etapa de mantenimiento, que comprende entre tres y seis meses, es necesario continuar con alguna de las combinaciones que han mostrado un buen perfil de seguridad y eficacia frente a la terapia tradicional. En la **Tabla 3** se muestran las dosis terapéuticas sugeridas por la Sociedad Europea de Cardiología sobre enfermedades vasculares periféricas, circulación pulmonar y función ventricular derecha.²⁴

Tabla 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

Etapa inicial	Etapa de mantenimiento (3 a 6 meses)	Etapa crónica (o de extensión) (3 a 6 meses)
Apixaban 10 mg por 7 días	Apixaban 5 mg	Apixaban 2.5 mg
HBPM 5-10 días	Dabigatrán 150mg	Dabigatrán 150mg
HBPM 5-10 días	Edoxaban 60-30 mg	Edoxaban 60-30 mg
Rivaroxaban 15 mg 21 días	Rivaroxaban 20 mg	Rivaroxaban 10-20 mg
HBPM 5-10 días	Anti-vitamina K ajustado por INR	Anti-vitamina K ajustado por INR

HBPM= heparina de bajo peso molecular.

El empleo de edoxaban y dabigatrán se prefiere cuando el paciente requiera iniciar tratamiento con HBP.³²

Se recomienda ajustar la dosis de edoxaban a 30 mg cuando la tasa de filtración glomerular sea <30ml/min/1.73 m₂ o cuando se usen inhibidores de Glicoproteína-P. El resto de los anticoagulantes orales no han sido analizado en estas condiciones, por lo que no existe una recomendación para su uso en pacientes renales.³

En pacientes con cáncer, el edoxaban mostró un perfil de no inferioridad para desarrollo de tromboembolismo venoso frente a la dalteparina; sin embargo, mostró un riesgo mayor a sangrado que la dalteparina en el estudio elaborado por Hokusai. De la misma manera, en este estudio edoxaban vs. warfarina mostraron una relación de sangrado fatal 2:10, respectivamente.^{3,32}

El dabigatrán es un inhibidor de trombina que ha mostrado una disminución del riesgo de sangrado mayor en un 48% frente a la terapia convencional con warfarina (RR: 0.62; IC 95%: 0.50 a 0.76).³²

TERAPIA TROMBOLÍTICA

Los candidatos a terapia trombolítica son los pacientes con TVP ileofemoral que presentan síntomas de menos de 14 días, buen estado funcional, expectativa de vida mayor de un año y con bajo riesgo de sangrado. En estos pacientes, el empleo del activador tisular del plasminógeno recombinante con dosis usual de 52 mg de forma directa es la técnica recomendada.^{24,26}

El consenso para el manejo terapéutico de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda lo siguiente:²⁴

Pacientes con TVP proximal deberán ser anticoagulados por al menos tres meses.

Pacientes con TVP distal aislada con alto riesgo de recurrencia deberán ser anticoagulados como los de TVP proximal; para los de bajo riesgo podrán ser cuatro a seis semanas con vigilancia de ultrasonido.

En pacientes con TVP se preferirá el uso de anticoagulantes orales.

Se podrá coadyuvar la trombolisis dirigida por catéter en pacientes con menos de 14 días de TVP ileofemoral, con expectativa de vida mayor a un año en centros especializados.

Los filtros de vena cava deberán considerarse en pacientes en quienes los anticoagulantes estén contraindicados.

La terapia de compresión asociada con movilización temprana y ejercicios de caminata ayudan a aliviar los síntomas venosos.

La continuación de anticoagulante con el mismo fármaco para el primer mes es ideal en pacientes con tromboembolismo venoso de episodios múltiples, historial familiar de trombofilia o enfermedad con alto riesgo de sangrado.

La estimación de la recurrencia de TVP se puede realizar a través de escalas que han sido validadas y son recomendadas por la ESC como la escala de Wells.²⁴

TRATAMIENTO DE TVPES

No se recomienda retirar el catéter venoso para el manejo de los pacientes, solamente se considerará como opción si el catéter es disfuncional o está infectado.

La terapia antritrombótica ha sido poco estudiada y generalmente se emplean los mismos esquemas con HBPM, HNF y antagonistas de vitamina K. Por otra parte, los anticoagulantes orales no relacionados con vitamina K, como los antitrombina o antiXa han sido analizados en algunos estudios; existe una cohorte retrospectiva donde se muestran datos favorables para el uso de rivaroxaban, dabigatran y apixaban (durante tres a seis meses) con una dosis de HBPM de forma inicial.

De igual forma, en una cohorte multicéntrica prospectiva de Davies y cols., publicada en 2017, que analizó el uso de rivaroxaban en 70 pacientes con cáncer y catéter venoso central, mostró un episodio de tromboembolismo venoso a los tres meses (1.43%) y una muerte asociada a tromboembolia pulmonar. Sin embargo, es necesario realizar más ensayos clínicos que permitan hacer mejores recomendaciones en este escenario clínico.³⁰

Las recomendaciones para trombolisis directa en pacientes con TVPES se basan en estudios sobre extremidades superiores. En cuanto a la intervención mecánica, como aspiración y fragmentación, trombectomía, balón y angioplastia, se recomienda para pacientes con síntomas severos persistentes a pesar del tratamiento de anticoagulación o trombolisis directa. No se recomienda el uso de stent en estenosis subclavia por su alto índice de trombosis, fractura y deformación de stent.³³

PRONÓSTICO

Para pacientes con TVPES, la recurrencia en general es del 9%, incrementándose el riesgo al doble en pacientes con cáncer; además, este riesgo aumenta con catéter venoso central. Se reporta una mortalidad de entre el 10 y el 15%.⁹

FUENTES CONSULTADAS

1. World Health Organization (WHO). CIE 11 [Internet]. 2018. <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http://id.who.int/icd/entity/925320484>
2. Agnelli G, Buller H, Cohen A et al. Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Eng J Med* 2013;369(9):799-808.
3. Raskob G, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2018;378(7):615-624.
4. Bernardi E, Pesavento R, Prandoni P. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(7):729-736.
5. Salud S. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. https://www.gob.mx/salud/documentos/_boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-182717
6. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Venous thromboembolism and varicose veins share familial susceptibility: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4).
7. Rayo AC, Hernández GL, López DR, Narváez PT, Aguilar FD, Gaytan LG. Riesgo de enfermedad tromboembólica

venosa en pacientes con enfermedad aguda internados en urgencias. *Med Inten Méx* 2010;26(1):31-35.

8. Engbers M, Karasu A, Blom J, Cushman M, Rosendal F, van Hylckama Vlieg A. Clinical features of venous insufficiency and the risk of venous thrombosis in older people. *Br J Haemat* 2015;171(3):417-423.
9. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein W, Reinisch A. Deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt* 2017;114(14):244-249.
10. Apenteng P, Hobbs F, Roalfe A, Muhammad U, Heneghan C, Fitzmaurice D. Incidence of venous thromboembolism in care homes: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2017;67(655):130-137.
11. Nicolaidis AN, Bergqvist D, Fareed J, Comerota AJ, Bonnar J, Caprini JA. Diagnosis and anticoagulant treatment venous thromboembolism. *J Vasc Biol Med Surg Phleb* 2013;32(2):201-215.
12. Bell E, Lutsey P, Basu S et al. Lifetime risk of venous thromboembolism in two cohort studies. *Am J Med* 2016;129(3): 339.e19-339.e26.
13. Chang S, Huang Y, Lee M et al. Association of varicose veins with incident venous thromboembolism and peripheral artery disease. *JAMA* 2018;319(8):807-817.
14. Shaydakov M, Comerota A, Lurie F. Primary venous insufficiency increases risk of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2016;4(2):161-166.
15. Majluf-Cruz A, Espinosa-Larrañaga F. Fisiopatología de la trombosis. *Gaceta Medica México* 2007; 143(1):11-14.
16. Brooks E, Trotman W, Wadsworth M et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood* 2009;114(6):1276-1279.
17. Byrnes J, Wolberg A. New findings on venous thrombogenesis. *Hämostaseologie* 2017;37(01):25-35.
18. Stone J, Hangge P, Albadawi H et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagnosis Ther* 2017;7(53): S276-S284.
19. Wang X, Smith P, Hsu M et al. Effects of factor XI deficiency on ferric chloride-induced vena cava thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1982-1988.
20. Meraz-Rios M, Majluf-Cruz A, Santana C et al. Association of vWA and TPOX polymorphisms with venous thrombosis in Mexican mestizos. *BioMed Research Int* 2014:1-9.
21. Suárez-Muñiz MPB. Trombosis venosa profunda en obstetricia. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2011;34(1):102-105.
22. Sandler DA, Duncan JS, Lamont AC, Sherriff S, Blake GM, Ramsay LE. diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with x-ray venogram. *Lancet* 1984;96(1):716-719.
23. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998;279(14):1094-1099.
24. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Europ Heart J* 2017;1-13.
25. Geersing G, Zuithoff N, Kearon C, Anderson D, ten Cate-Hoek A, Elf J. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014;348(10): g1340-g1340.
26. Stansby G, the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. National Clinical Guideline Centre 2012; 45-143.
27. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.
28. Duboscq C, Martinuzzo M, Bottaro F et al. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología* 2018;22(1):55-65.
29. Bates S. D-Dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2012;38(07):673-682.
30. Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Eng J Med* 2011;364(9):861-869.
31. Van Es N, Bleker S, Di Nisio M et al. A clinical decision rule and D-dimer testing to rule out upper extremity deep vein thrombosis in high-risk patients. *Thrombosis Research* 2016; 148:59-62.
32. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(16):1941-1955.
33. Davies G, Lazo-Langner A, Gandara E et al. A prospective study of rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thrombosis Research* 2018; 162:88-92.
34. Søgaard K, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen H. 30-year mortality after venous thromboembolism. *Circulation* 2014;130(10):829-836.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Arturo Orea Tejeda

*Porque te di, mi amor, la vida entera,
mi agonía te doy, puedes tomarla.
Tuya es la muerte, amor, que me persigue.
Fuera de eso, ya ves, no tengo nada.
Alberto Cortez*

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como a la tromboembolia pulmonar (TEP). Son enfermedades que incrementan su incidencia conforme aumenta la edad, tanto en hombres como en mujeres, y muchas veces puede estar presente de manera asintomática y diagnosticarse de manera incidental.

En México se estiman entre 400 mil a 500 mil casos de trombosis por año. Los pacientes con historia de trauma, cirugía ortopédica, daño en médula espinal, trauma mayor, tienen un riesgo alto para eventos tromboembólicos, ya sea TEP o TVP.

Del total de pacientes con TEP, el 34% inicia con muerte súbita, mientras que en 59% la TEP es diagnosticada posterior a la muerte.

La TEP se define como una obstrucción del tronco de la arteria pulmonar o alguna de sus ramas, por un trombo desprendido de algún sitio del sistema venoso. La mayor parte de la TEP es originada en las venas profundas de los miembros inferiores.

Existen factores de riesgo heredados y adquiridos, estos últimos son los más frecuentes.

La TEP aguda interfiere tanto en la circulación como en el intercambio gaseoso, aunque el principal contribuyente de muerte primaria en la TEP severa es la falla cardíaca derecha, por lo que reconocer los síntomas y signos clínicos es primordial para la adecuada valora-

ción por imagen, así como, complementar los estudios pertinentes para tener un correcto diagnóstico, tratamiento y disminución en su mortalidad.

Dentro de los estudios de imagen disponibles para su estudio, se encuentran la radiografía de tórax, angiografía pulmonar por tomografía computarizada, angiografía pulmonar por resonancia magnética, gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión, ultrasonido venoso, ecocardiografía y cateterismo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como a la tromboembolia pulmonar (TEP). Su incidencia anual oscila entre los 100 o 200 por cien mil personas al año,^{1,2} pero su incidencia suele incrementarse junto con la edad, tanto en hombres como en mujeres y es difícil de establecer, ya que puede estar presente de manera asintomática y ser diagnosticada de manera incidental.

El principal origen de la ETV es la formación de un trombo a nivel del sistema venoso, generalmente en miembros pélvicos, mientras que su presentación clínica más seria es la tromboembolia pulmonar, que puede aparecer como muerte súbita.^{2,4}

En México, la ETV representa una de las primeras causas de mortalidad, aunque se desconoce su incidencia, se estiman de 400 mil a 500 mil casos de trombosis por año.³

Los pacientes con historia de trauma, cirugía ortopédica, daño en médula espinal o trauma mayor tienen un alto riesgo de presentar eventos tromboembólicos, ya sea TEP o TVP.⁵

Del total de pacientes con TEP, el 34% se presenta con muerte súbita, mientras que el 59% son muertes resultantes del padecimiento no diagnosticado; únicamente el 7% fue diagnosticado correctamente antes de su muerte.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La TEP fue descrita alrededor de los años 1800 por Virchow, quien la consideró un evento fatal que, en la mayoría de las ocasiones, no se diagnosticaba.

Se define como una obstrucción del tronco de la arteria pulmonar o alguna de sus ramas por un trombo desprendido de algún sitio del sistema venoso. La mayor parte de la TEP es originada en las venas profundas de los miembros inferiores. Un coágulo proveniente de la TVP se desprende de su sitio, pasando a través del ventrículo derecho a la vasculatura pulmonar. Es más común en la TVP proximal, que aquella distal a la fosa poplítea.^{2,4,6}

La TEP afecta a unos 112 pacientes por cien mil al año en Estados Unidos, pero en México se desconoce la cifra exacta. Se considera que por cada caso no fatal y sintomático de TEP,

existen 2.5 casos detectados en la autopsia.⁷ En Europa se considera que del 36% de pacientes con diagnóstico de TEP, el diagnóstico inicial se realizó post-mortem, siendo la TEP la causa de muerte en el 53% de estos casos.^{1,6}

FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples factores de riesgo para la ETV; de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) pueden clasificarse como elevados, moderados y bajos (**Tabla 1**).⁸

Tabla 1. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa

FR elevado (OR>10)	FR moderado (OR 2-9)	FR Bajo (OR<2)
Fractura de cadera Hospitalizaciones recientes (IC o FA < 3 meses previos) Reemplazo de cadera o rodilla Trauma mayor IAM (< 3 meses previos) Tromboembolismo venoso previo Trauma en la médula espinal	Artroscopia de rodilla Enfermedades autoinmunes Transfusión sanguínea Quimioterapia Insuficiencia cardíaca o respiratoria Agentes estimulantes de la eritropoyesis Terapia de reemplazo hormonal Fertilización <i>in-vitro</i> Infección (en especial neumonía tracto urinario y VIH) Enfermedad intestinal inflamatoria Cáncer (mayor en metastásico) Anticonceptivos hormonales Evento vascular cerebral con parálisis Post-parto Trombosis venosa superficial Trombofilia	Reposo en cama (> 3 días) Diabetes mellitus Hipertensión Inmovilidad por permanecer sentado (viajes prolongados) Edad Cirugía prolongada Obesidad Embarazo Venas varicosas

FA= fibrilación auricular, IAM= infarto agudo al miocardio, IC= insuficiencia cardíaca, VIH= virus de inmunodeficiencia humana. Tomado y modificado de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología.⁸

Los factores de riesgo también pueden clasificarse en dos categorías principales: heredadas y adquiridas. A su vez, las adquiridas pueden ser subdivididas en provocadas y no provocadas.

Los factores de riesgo provocados se refieren a que, cuando se encuentran presentes, existe un riesgo incrementado de TEP, pero en un tiempo finito se vuelve al riesgo base, en contraste con los no provocados, los cuales permanecen elevados. Entre los factores de

riesgo adquiridos se encuentran el estilo de vida, las comorbilidades y los procedimientos médicos (**Tabla 2**).

Por su parte, los factores de riesgo hereditarios engloban típicamente desordenes del factor de coagulación, producción o actividad (**Tabla 3**). Reconocer los factores de riesgo adquiridos y hereditarios son de gran importancia para el manejo de la ETV.⁹

Tabla 2. Factores de riesgo adquiridos

Factores provocados	Factores no provocados
Cirugía Cáncer activo Inmovilización Embarazo Terapia hormonal Catéter vascular	Edad avanzada Insuficiencia venosa Obesidad Enfermedades reumatológicas SAF Enfermedad cardiovascular Fumar ETV previa

ETV= enfermedad trombótica venosa, SAF= síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Tabla 3. Factores de riesgo hereditarios

Factor V Leiden Mutación en el gen de la protrombina (20210-A) Deficiencia de antitrombina Deficiencia de proteína C Deficiencia de proteína S Hiperhomocisteinemia
--

Los factores de riesgo hereditarios más comunes son el factor V de Leiden, el cual tiene una prevalencia del 4 al 5% y la mutación en el gen de protrombina, con una prevalencia del 2 al 4%.

FISIOPATOLOGÍA

La TEP aguda interfiere tanto en la circulación como en el intercambio gaseoso. El principal contribuyente de muerte primaria en la TEP severa es la falla cardíaca derecha. La presión

de la arteria pulmonar incrementa si existe una oclusión de un 30 a un 50% del diámetro de la arteria pulmonar.

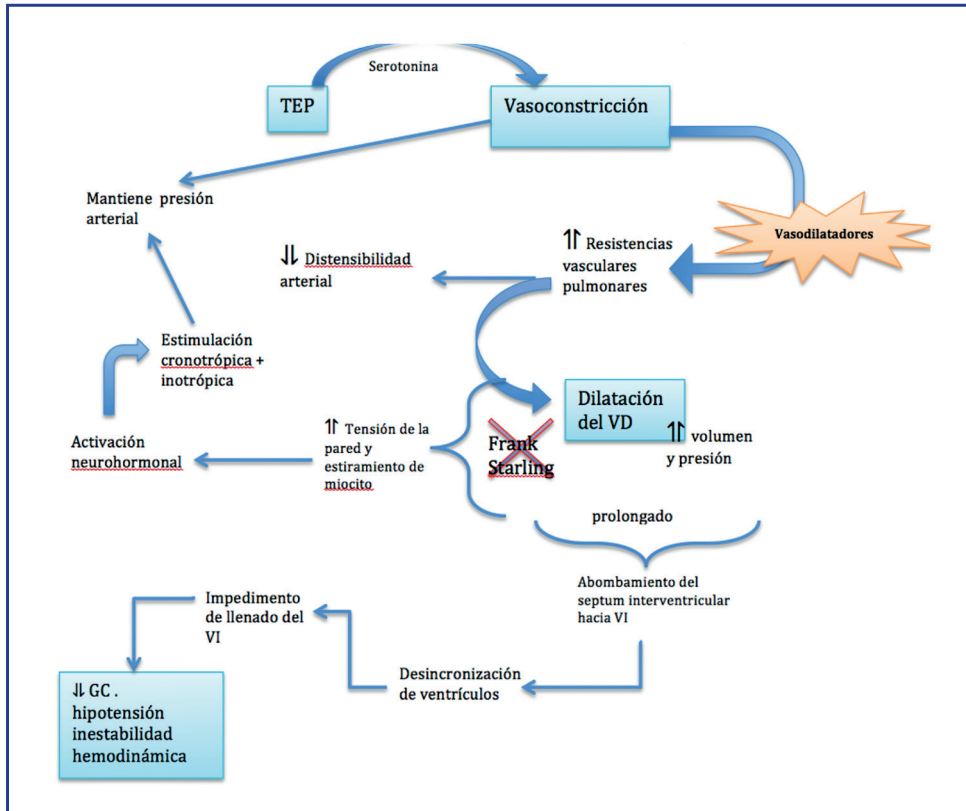


Figura 1. Fisiopatología de la tromboembolia pulmonar

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas más comunes y sugestivos de una tromboembolia pulmonar como posible diagnóstico son disnea súbita y dolor de pecho, principalmente de origen pleurítico.

Para la evaluación de los síntomas, Pollack y cols. dividieron a los pacientes en TEP confirmada, aquella con una probabilidad suficientemente elevada como para indicar un tratamiento específico, y “TEP excluida”, aquella con probabilidad muy baja que no justifica ningún tratamiento específico y es considerada de bajo riesgo.^{2,10} En la **Tabla 4** se evalúan los signos y síntomas más comunes, presentados en porcentaje de pacientes con los datos provenientes del estudio multicéntrico.¹⁰

Tabla 4. Presentación de signos y síntomas de TEP de acuerdo con la sospecha clínica previamente establecida

Síntomas y signos	TEP confirmada en %	TEP excluida en %
Síntomas (%)		
Disnea al reposo	50.1	50.8
Dolor torácico tipo pleurítico	39.4	28.4
Disnea al esfuerzo	27	16.7
Tos sin hemoptisis	22.9	22.9
Dolor subesternal	15.2	17.0
Mareo	12.2	9.7
Diaforesis	11.7	13.3
Dolor abdominal superior	10.7	7.4
Fiebre	9.7	9.8
Tos con hemoptisis	7.6	4.5
Signos (%)		
Edema en extremidad sugestiva de EVT	23.5	18.4
Dificultad respiratoria	16.4	13.4
Estertores	8.4	6.1
Diaforesis	7.1	5.3

Tomado y modificado del estudio realizado por Pollack y cols.¹⁰

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON TEP

Jerrett y cols. realizaron una mejoría al modelo de riesgo de mortalidad tras TEP aguda con uno de predicción para conocer el riesgo de muerte durante la hospitalización en pacientes con TEP aguda sPESI (Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism),¹¹ incluyendo edad > 80 años, historia de cáncer, enfermedad crónica cardiopulmonar, frecuencia cardíaca \geq 110 lpm; presión sistólica < 100 mmHg, saturación de oxígeno < 90% (**Tabla 5**).

A este modelo se le agregó la evaluación del sodio y el bicarbonato, con una mejoría NRI (Net reclassification improvement) de 0.613. Se observó un OR por cada unidad en el sPESI de 1.97 (IC95% 1.52-2.55), sodio OR 1 por mmol/L de incremento (0.86; IC95% 0.82-0.92), bicarbonato por 1 mmol/L de incremento (0.90; IC95% 0.69-0.79).¹²

Tabla 5. Predictores de mortalidad intrahospitalaria a los 30 días por sPEIS

Edad > 80 años	1
Historia de cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar	
FC \geq 110 lpm	1
Presión sistólica mm/Hg	1
Saturación de oxígeno	1

sPEIS < 0 bajo riesgo, sPEIS \geq 1 alto riesgo, lpm= latidos por minuto, sPEIS= simplified pulmonary embolism severity index.

DIAGNÓSTICO

Existen dos escalas de valoración pretest de probabilidad de tener TEP, la establecida por Wells con dos y tres categorías y la de Ginebra, ambas se encuentran validadas y estandarizadas y ambas cuentan con versiones simplificadas (**Tabla 6**).

DÍMERO D

Es un producto de la degradación de fibrina el cual se genera inmediatamente tras la generación de trombina, los coágulos de fibrina son degradados por plasmina. Los niveles elevados de Dímero D (DD) son indicativos de la formación de un trombo.

Las mediciones de DD que tienen la mejor sensibilidad (97%, 95% y 95%, respectivamente) son ELFA (enzyme-linked immunofluorescence assay) y ELISA (enzyme linked immunosorbent assay and the latex quantitative) con un corte de 500 ng/mL.¹³

Cuando se usa el ELISA rápido cuantitativo, su sensibilidad es del 98% y junto con los pretest de evaluación del paciente con sospecha, es posible excluir el diagnóstico.

Cuando la probabilidad clínica en las escalas antes mencionadas es moderada o baja con un ELISA rápido < 500 ng/ml, se excluye el diagnóstico de TEP.¹³

Al utilizar las escalas antes mencionadas con sospecha de TEP y un DD normal, podemos excluir un 30% de los pacientes sin ninguna otra prueba diagnóstica. El riesgo de TEP a tres meses es < 1% de acuerdo con varios estudios.^{14,15}

Tabla 6. Escalas pre valoración de pacientes con TEP

Wells	Puntaje clínico		Ginebra	Puntaje clínico	
	Versión original	Versión simplificada		Versión original	Versión Simplificada
TEP previa o TVP	1.5	1	TEP previa o TVP	3	1
FC \geq 100 lpm	1.5	1	FC 75-94 lpm \geq 95 lpm	3 5	1 2
Cirugía o inmovilización en 4 h previas	1.5	1	Cirugía o fractura en el mes pasado	2	1
Hemoptisis	1	1	Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	1	1	Cáncer activo	2	1
Signos clínicos de TVP	3	1	Dolor unilateral de extremidad inferior	3	1
Diagnóstico alternativo de TEP	3	1	Dolor a la palpación en MI y edema unilateral	4	1
			Edad \geq 65 años	1	1
Probabilidad clínica					
Score tres categorías			Score tres categorías		
Baja Intermedia Alta	0-1 2-6 \geq 7	NA	Baja Intermedia Alta	0-3 4-10 \geq 11	0-1 2-4 \geq 5
Score dos categorías			Score dos categorías		
TEP improbable TEP probable	0-4 \geq 5	0-1 \geq 2	TEP improbable TEP probable	0-5 \geq 6	0-2 \geq 3

FC= frecuencia cardiaca, lpm= latidos por minuto, TEP= tromboembolia pulmonar, TVP= trombosis venosa profunda. Tomado y modificado de ESC guidelines.²

En diversos estudios se ha observado que la especificidad del DD se ve afectada por la edad, disminuyendo un 10% a partir de los 80 años, por lo que se sugiere el uso ajustado por edad para incrementar la utilidad de la prueba en adultos mayores.⁸ Al determinarlo, es posible excluir de un 6.4 a un 30% sin hallazgos adicionales de falsos negativos. Edad x 10 µg/L en mayores de 50 años.

En la **Tabla 7** se resumen los datos presentados en una revisión sistemática por Cochrane, en la cual se evalúa la sensibilidad y especificidad del DD, con base en la escala pretest utilizada, así como el punto de corte, el método usado y la edad. Se puede observar que, de acuerdo con estas variables, la sensibilidad y especificidad del DD varía mucho, por lo que se recomienda evaluar el método usado en el hospital, así como el punto de corte y ajustar por edad para una mejor exclusión de TEP.¹⁶

ESTUDIOS DE IMAGEN

Dentro de los estudios de imagen disponibles para su estudio se encuentran la radiografía de tórax, angiografía pulmonar por tomografía computarizada (CTPA), la angiografía pulmonar por resonancia magnética, la gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión, el ultrasonido venoso, la ecocardiografía y el cateterismo.

Estos estudios se recomiendan para los pacientes en quienes aún no se puede excluir el diagnóstico con el pretest clínico y el DD, así como en quienes existe una alta probabilidad clínica.

Para evitar el uso indiscriminado de los estudios diagnósticos se desarrolló la herramienta PERC (Pulmonary embolism rule-out criteria), la cual se compone de ocho variables: edad < 50 años, frecuencia cardíaca < 100 lpm, SaO₂ > 94%, sin edema unilateral, sin hemoptisis, sin cirugía o trauma reciente, sin uso de anticonceptivos hormonales. Si el paciente se encuentra en una categoría preclínica baja y cumple con estos datos, se sugiere una exclusión segura de TEP; sin embargo, estos estudios no son generalizables.^{17,18}

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax no resulta útil en el diagnóstico de TEP, más bien sirve para descartar otras causas de dolor torácico como neumonía, edema pulmonar o neumotórax. Sin embargo, en ella pueden observarse anomalías específicas de TEP aguda:

- Signo de Fleischner: secundario a hipertensión pulmonar o distensión de las venas por embolia pulmonar.
- Signo de Westermark: oligemia regional debida a TEP. Tiene una sensibilidad (S) del 14%, especificidad (E) del 92%, valor predictivo positivo (VPP) 38% y valor predictivo negativo (VPN) 76%.

Tabla. 7 Sensibilidad y especificidad del Dímero D de acuerdo con escalas pretest

Prueba utilizada	Categoría probabilidad pretest	Dímero D sensibilidad % (IC95%)	Dímero D especificidad % (IC95%)	
Advanced dimer assay D> 1.2 mg/L Gupta 2009	Ginebra Bajo (0-3)	100% (61-100)	25% (20-31)	VP = 6 FN = 0 VN = 69 FP= 206
	Intermedia (4-10)	100% (82-100)	33% (28-38)	VP = 17 FN = 0 VN = 103 FP= 210
	Alta (> 11)	80% (38-96)	33% (15-65)	VP = 4 FN = 1 VN = 4 FP= 7
LIA test D-di 1000 mg/L y 800 mg/L Raviv 2012	Wells modificada Bajo riesgo < 1	Corte a 900 mg/L 94.4%	49.1%	VP = ND FN = ND VN = ND FP= ND
	Riesgo moderado > 1	En > 40 años 100%	En > 40 años 54.9%	
Agglutinación rápida en latex < 0.5 mg / L Soderberg 2009	Wells > 4.0 riesgo alto	91% (81-97)	63% (52-73)	VP = 43 FN = 4 VN = 46 FP= 27
Quantitative rapid Inmuno- turbidimetric D dimer	Wells < 4	< 65 años 100% (97 - 100)	< 65 años 50% (45-55)	VP = 34 FN = 302 VN = 34 FP=34
		65-75 años 100% (85 - 100)	65-75 años 31% (20-44)	VP = 6 FN = 50 VN = 6 FP= 12
		> 75 años 100% (86-100)	75 años 23% (12-38)	VP = 4 FN = 39 VN = 4 FP= 15

FN= falso negativo, FP= falso positivo, VN= verdaderos negativos, VP= verdaderos positivos. Tomado y modificado de Crawford.¹⁶

- Joroba de Hampton: opacidad en forma de cuña debida a infarto pulmonar. Tiene S de 22%, E 82%, VPP 28%, VPN 76%.
- Otros: derrame pleural (S 36%, E 70%, VPP 28%, VPN 76%), elevación diafragmática (S 20%, E 85%, VPP 30%, VPN 76%), redistribución vascular (S 10%, E 87%, VPP 21%, VPN 74%).¹⁹

GAMMAGRAFÍA VENTILACIÓN-PERFUSIÓN

Fue el estándar de oro hasta las nuevas tomografías. La radiación emitida es 50 veces menor comparada con la TAC, por lo que puede ser un buen método alternativo para mujeres jóvenes y embarazadas, en pacientes con historia de anafilaxia a medios de contraste o con insuficiencia renal severa. Se realiza en dos fases, si la fase de perfusión es normal, la ventilatoria se puede evitar.

La presencia de TEP nos puede dar un defecto de perfusión periférico en forma de cuña (defecto de discordancia) con una distribución en el lóbulo segmentario, o subsegmentario, el cual corresponde a un defecto de ventilación. Sin embargo, estos defectos pueden presentarse debido a otras causas.

Se prefiere la clasificación de tres niveles: normal (se excluye TEP), alta probabilidad (se considera el diagnóstico de TEP en la mayoría de los pacientes) y sin diagnóstico.

Se recomienda su uso para descartar el diagnóstico de TEP (sin otros estudios) si la perfusión pulmonar es normal.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Éste es el método de elección para la evaluación de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de TEP.

De acuerdo con el estudio clínico PLOPED II, la CTPA cuenta con una sensibilidad del 83% y especificidad del 96%. En pacientes con probabilidad preclínica baja o intermedia, el valor predictivo negativo fue del 96% y 89%, respectivamente. En los pacientes con probabilidad preclínica alta el VPN fue del 60%.⁸ El VPP de una CTPA positiva fue alto (92 - 96%) en aquellos pacientes con probabilidad preclínica alta o intermedia, mientras que en aquellos con una probabilidad pretest baja fue del 58%.

Una de las desventajas de la CTPA es la nefropatía inducida por contraste, por lo que no es aconsejable en aquellos pacientes con una tasa de filtración glomerular baja. Entre los eventos adversos destacan las reacciones anafilácticas relacionadas con el material de contraste, no obstante, estas reacciones varían desde un 0.2 hasta un 0.7%, con una reacción fatal en uno de cada 170 mil inyecciones.²⁰ La literatura lo considera como un buen método para descartar TEP en aquellos pacientes con probabilidades intermedias o altas.

ECOCARDIOGRAMA

No se sugiere como estudio diagnóstico; sin embargo, la TEP aguda puede provocar sobrecarga de las presiones del VD y disfunción ventricular (**Figura 2**). Su diagnóstico es de utilidad para la estratificación del riesgo. Existen diversos signos utilizados para el diagnóstico de TEP, pero un resultado negativo no excluye la TEP.

Del mismo modo, existen datos de sobrecarga del VD que podrían estar generados por enfermedad cardíaca y respiratoria concomitantes.

La Sociedad Europea de Cardiología sugiere el uso de ecocardiograma transtorácico únicamente en pacientes hemodinámicamente inestables.

ULTRASONIDO DE MIEMBROS PÉLVICOS

El ultrasonido de miembros pélvicos inferiores tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 95% para el diagnóstico de TVP en aquellos pacientes con sintomatología. Se ha observado una prevalencia de TVP del 30 al 50% en pacientes con diagnóstico de TEP.

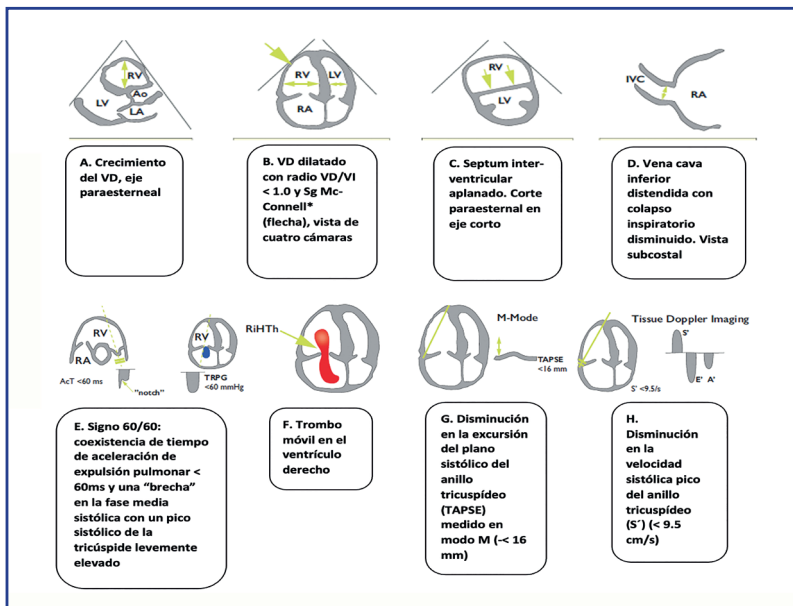


Figura 2. Gráficos representativos del ecocardiograma transtorácico y los datos de sobrecarga del ventrículo derecho⁸

*Signo de McConnell hipocinesia de los tercios basales y medio de la pared libre del VD comparado con su ápex. Signo 60/60, VD ventrículo derecho, VI ventrículo izquierdo. Tomado y modificado de las guías para diagnóstico y manejo de TEP aguda.⁸

Es útil en pacientes con contraindicaciones para tomografía. La probabilidad de un ultrasonido positivo es mayor en aquellos pacientes con signos y síntomas relacionados con trombosis venosa. Se recomienda su uso para aceptar el diagnóstico de trombosis venosa (y TEP) si el ultrasonido muestra trombosis venosa profunda en paciente con sospecha de TEP. Si únicamente muestra TVP distal, se sugiere realizar más estudios.⁸ La **Figura 3** muestra un flujograma para la evaluación para el paciente con sospecha de TEP.

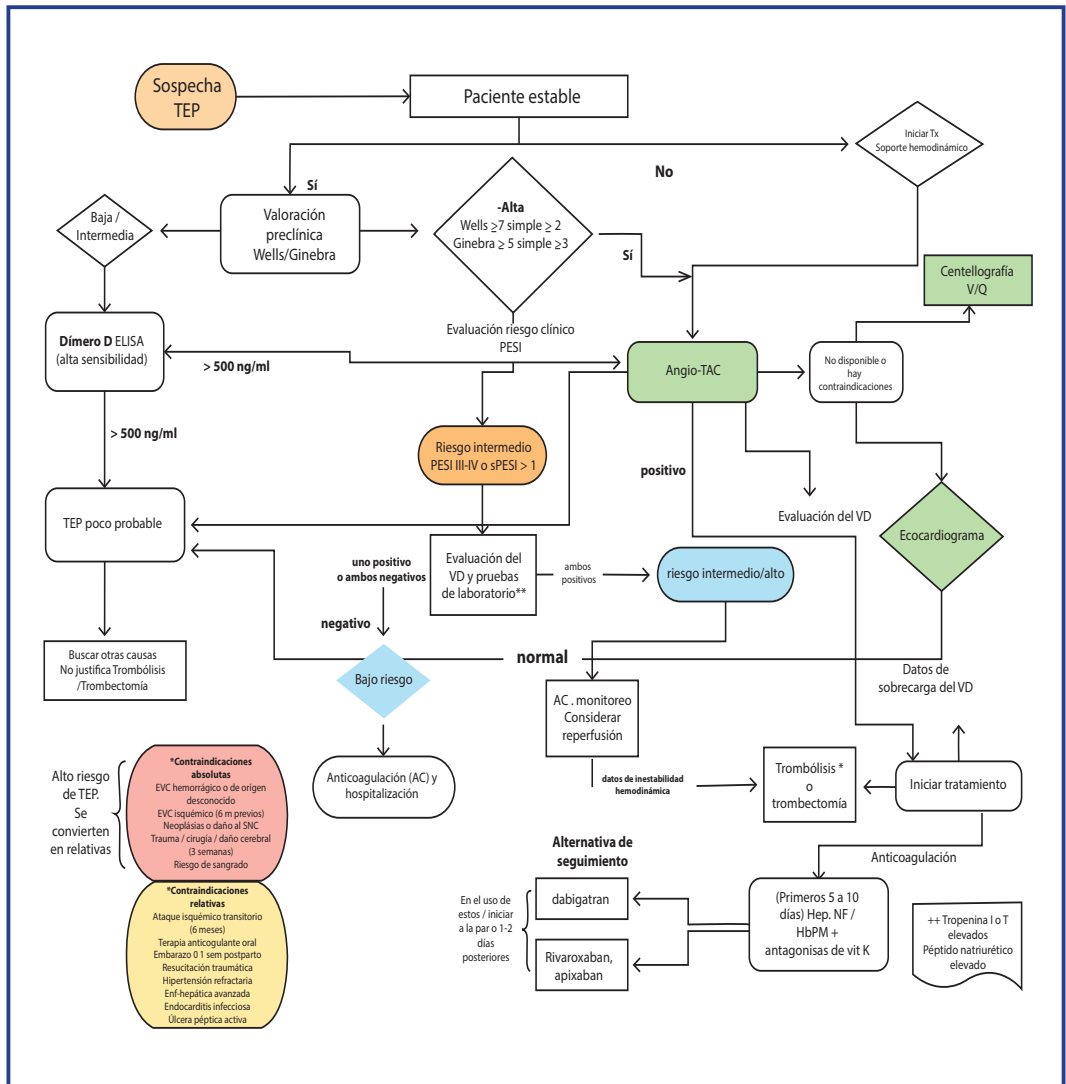


Figura 3. Flujograma para la evaluación para el paciente con sospecha de TEP

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la fase en la que se encuentre el paciente. En aquéllos con riesgo clínico alto o intermedio, hay que iniciar anticoagulación mientras se cuenta con los resultados de imagen. Para aquéllos en fase aguda debe darse soporte tanto ventilatorio como hemodinámico.

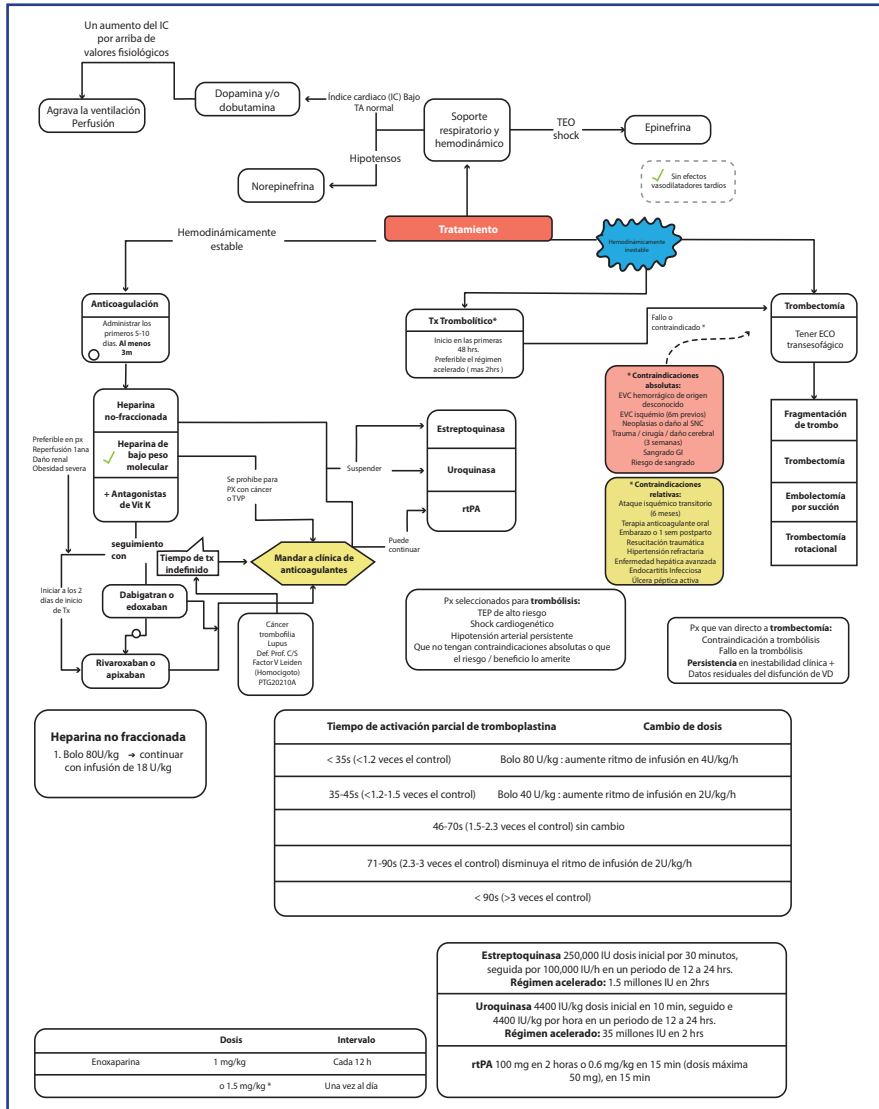


Figura 4. Diagrama de flujo sugerente para el manejo de TEP

Tomado y modificado de las guías europeas de cardiología.⁸

En el soporte respiratorio se sugiere la administración de O₂ suplementario en pacientes con TEP y una SaO₂ < 90%. En caso de inestabilidad extrema, debe considerarse el uso de O₂ a alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), prefiriéndose el uso de ventilación mecánica no invasiva u O₂ a alto flujo. En la **Tabla 8** se muestra una guía para el manejo de pacientes con TEP.

Tabla 8. Manejo de falla cardiaca derecha

Estrategias	Uso	Precauciones
Optimizar el volumen		
No se recomienda la carga de volumen agresiva. Carga "prudente" con Ringer lactato o solución salina < 500 mL de 15 a 30 min	Se debe de considerar en aquellos pacientes con presión venosa central normal o baja (hipovolemia)	La carga de volumen puede sobre-distender el VD, empeorando la interdependencia ventricular y reduciendo el GC
Vasopresores e Inotrópicos		
Norepinefrina 0.2 - 1.0 µg/kg/min	Incrementa la TA y el inotropismo del VD y reestablece el gradiente de perfusión coronario	Vasoconstricción excesiva puede empeorar la perfusión del tejido
Dobutamina 2-20 µg/kg/min	Incrementa el inotropismo del VD, disminuye la presión de llenado	Puede empeorar la hipotensión si se usa solo, sin un vasopresor; puede desarrollar o agravar las arritmias
Soporte mecánico circulatorio		
Soporte extracorpóreo veno-arterial ECMO	Soporte rápido de corto plazo con oxigenación	Puede haber complicaciones en su uso con periodos prolongados (> 5-10 días) incluyendo sangrados e infecciones. No se observa beneficio clínico a menos que se use junto con embolectomía y requiere experiencia del equipo médico

ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, GC= gasto cardiaco, VD= ventrículo derecho. *La epinefrina se usa en caso de arresto cardiaco. Tomado y modificado de las guías para diagnóstico y manejo de TEP aguda.⁸

SÍNDROME POSTROMBOEMBOLIA PULMONAR

El síndrome postromboembolia pulmonar se refiere a disnea persistente, limitación al ejercicio y calidad de vida disminuida, que persisten por más de tres meses después del evento trombótico. Se compone de tres grupos de pacientes, CTEPH: hipertensión trombo pulmonar crónica, CTED: enfermedad crónica tromboembólica, y disnea con limitación funcional sin enfermedad pulmonar vascular (disnea relacionada a TEP)

HIPERTENSIÓN TROMBOPULMONAR CRÓNICA

Es la manifestación más severa del síndrome, se define con una presión media de la arteria pulmonar (mPA) > 25 mmHg con una presión pulmonar en cuña de 15 mmHg o menor. Defectos de perfusión/ventilación en la gammagrafía y hallazgos específicos en TAC, angiografía, resonancia magnética o centellografía por lo menos durante tres meses y con tratamiento de anticoagulación adecuado.²¹ Su prevalencia varía de acuerdo con los criterios diagnósticos y va desde un 0.1 a un 11.8%. Sin embargo, se considera una prevalencia subestimada.

La severidad de los síntomas varía desde una disnea leve hasta severa en reposo. Este tipo de pacientes requieren anticoagulación de por vida. La tromboendarterectomía es potencialmente curativa y la primera opción en aquéllos que son candidatos.

ENFERMEDAD CRÓNICA TROMBOEMBÓLICA

Se observan hallazgos de imagen y limitación al ejercicio como en el CTEPH, la diferencia es que en reposo no cumple criterios de hipertensión pulmonar.

Dentro de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar se observa: disminución en la capacidad al ejercicio (pico VO_2), incremento en el espacio muerto ventilatorio, disminución en el O_2 (refleja la disminución en el gasto cardíaco). Por lo general, estos pacientes tienen mayor capacidad para ejercitarse sin desarrollar insuficiencia cardíaca derecha. Existe muy poca evidencia respecto al manejo y caracterización de este tipo de pacientes.²¹

DISNEA RELACIONADA A POSTTEP

Se define como la disnea nueva o ya conocida que empeora, hay limitación crónica al ejercicio y una calidad de vida deteriorada que persiste tres meses posteriores al evento, a pesar de una anticoagulación efectiva.

En el estudio PETHO (Pulmonary embolism thrombolysis study), que comenzó como un ensayo clínico de trombólisis vs. anticoagulantes y continuó como seguimiento por 37 meses, se encontró que en un tercio de los pacientes de cada grupo persistió la disnea, 35% de

los pacientes de cada brazo tenía datos de HP, disfunción del ventrículo derecho o ambas. Únicamente el 2-3 se diagnosticó CTEPH.²²

Los datos anteriores demuestran que este rubro es frecuente en aquellos pacientes con una TEP previa y que pueden persistir los datos de falla ventricular. Es un tema poco estudiado y que requiere seguimiento a largo plazo para evaluar los factores de riesgo para el síndrome, así como para evaluar su fisiopatología.²³

FUENTES CONSULTADAS

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3-14.
2. Šimková I, Jurkovičová O, Gašpar L. Comment on 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Cardiol Lett* 2015;24(6):417-424.
3. Mexicana, Sociedad EOZMJEMB. TROMBOEMBOLIA PULMONAR. *Neumol Cir Torax* 2006; 65:24-39.
4. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism. *A Public Health Concern. Am J Prev Med* 2010;38(4 SUPPL.): S495-S501.
5. Martínez Murillo C, Aguilar Arteaga L, Velasco Ortega C, Castellanos Sinco H RJA. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. 2010:76. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/437_GPC_Enf_tromboembolica_venosa/GER_Enfermedad_tromboembolica_venosa.pdf.
6. Borohovitz A, Weinberg MD, Weinberg I. Pulmonary embolism: Care standards in 2018. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60(6):613-621.
7. Statement IC. prevention and treatment of venous. *Int Angiol* 2006; 25:101-161:130.
8. Task A, Members F, Konstantinides S V, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute 2019:1-61.
9. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20(3):135-140.
10. Pollack C V, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700-706.
11. Jiménez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2014;170(15):1383-1389.
12. Lau JK, Chow V, Brown A, Kritharides L, Ng ACC. Predicting in-hospital death during acute presentation with pulmonary embolism to facilitate early discharge and outpatient management. *PLoS One* 2017;12(7):1-13.
13. Stein PD, Russel D, Hull MBBS, Kalpesh C, Patel REO. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2012;(2003):589-607.
14. Thromboembolism V, Imaging R. Effectiveness of Managing Suspected. *JAMA J Am Med Assoc.* 2009;295(2):172-179
15. Carrier M, Righini M, Djurabi RK et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886-892.
16. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-Dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane database Syst Rev* 2016;(8):CD010864.
17. Malavolta D, Quatela V, Moffat J, Ottolini BB. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *Intern Emerg Med* 2019;14(2):309-310.
18. Penaloza A, Soulie C, Moumneh T et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4(12): e615-e621.
19. Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(3):225-243.
20. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2015;35(6):1738-1750.
21. Pugliese SC, Kawut SM. The post-pulmonary embolism syndrome: real or ruse? *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(7):811-814.
22. Konstantinides S V, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(12):1536-1544.
23. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thromb Res* 2018; 164:157-162.

VALORACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO EN EL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

Edith Liliana Posada Martínez, Juan Betuel Ivey Miranda

*...y desafiando el oleaje sin timón ni timonel,
por mis sueños va, ligero de equipaje,
sobre un cascarón de nuez,
mi corazón de viaje...
Joaquín Sabina*

RESUMEN

La evaluación del ventrículo derecho (VD) resulta mucho más compleja que la del izquierdo (VI) debido principalmente a su anatomía y localización tan distintas, por eso se vuelve indispensable utilizar todas las herramientas invasivas y no invasivas que estén al alcance para su estudio, entre ellas el ecocardiograma y la ecocardiografía.

La evaluación de la función sistólica del VD suele realizarse desde una aproximación apical de cuatro cámaras, pero cuando el paciente está intubado o existe limitación para moverlo, puede hacerse en cualquier otra aproximación que resulte factible, siempre y cuando proporcione la información necesaria para el diagnóstico.

Los diferentes parámetros morfológicos y de función del VD deben integrarse junto con la historia clínica y la exploración física completa para determinar el compromiso del VD. También hay que distinguir entre sobrecarga de presión y sobrecarga de volumen del VD, lo que nos dará la pauta para un diagnóstico diferencial adecuado y, por lo tanto, un tratamiento oportuno.

INTRODUCCIÓN

El ventrículo derecho (VD) es la estructura más anterior del corazón, tiene forma de media luna o creciente y está situada justo por detrás del esternón. Su anatomía está compuesta de tres porciones: 1) porción de entrada, conformada por la válvula tricúspide, cuerdas tendinosas y músculos papilares, 2) porción trabecular, constituida por el miocardio apical y 3) el cono o infundíbulo, que corresponde a la porción de salida del ventrículo derecho, limitada por la válvula pulmonar.¹

El VD está compuesto principalmente por dos capas de fibras musculares: la superficial abarca aproximadamente el 25% del grosor de la pared, está dispuesta circunferencialmente, se extiende hacia el ventrículo izquierdo (VI) y contribuye a la interdependencia biventricular y la subendocárdica, dispuesta de manera longitudinal abarcando el 75% del grosor de la pared, y contribuye en mayor proporción a la función sistólica del VD.² Debido a su conformación, la evaluación del ventrículo derecho resulta más compleja en comparación con la del VI.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA

El primer paso para una adecuada evaluación es una historia clínica completa y una exploración física exhaustiva, lo cual ayudará a establecer el diagnóstico preciso en cada paciente. Posteriormente, el estudio de la función del VD puede realizarse con métodos tanto invasivos como no invasivos.

La monitorización invasiva se lleva a cabo mediante la colocación de catéteres intracavitarios, lo cual requiere de personal de salud entrenado, aunque no siempre se encuentra disponible este tipo de monitorización. En general, la falla del VD se verá reflejada por un bajo gasto cardiaco (asociado o no con disfunción del VI) y datos de hipoperfusión tisular, los parámetros más comúnmente usados para la monitorización en las unidades de terapia intensiva son la presión venosa central (PVC), la saturación venosa central de O₂, el cálculo del gasto cardiaco, las presiones pulmonares y las resistencias vasculares pulmonares.

Respecto a la monitorización no invasiva, ésta puede realizarse con el ecocardiograma, el cual tiene la ventaja de estar disponible junto a la cama del paciente y proporciona información acerca de la etiología, el estado hemodinámico actual y, en algunos casos, puede guiar procedimientos de urgencias sin comprometer la vida del paciente, por ejemplo, una pericardiocentesis en tamponade cardiaco. Por eso, el ecocardiograma es una herramienta muy útil en la evaluación de la función ventricular derecha en el paciente en estado crítico.

APROXIMACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS PARA LA EVALUACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

Además de la clínica, existen diferentes métodos de valoración para el VD, entre ellos el ecocardiograma (transtorácico y transesofágico), tomografía axial computarizada y resonancia magnética cardiaca; sin embargo, es el ecocardiograma el método de primera línea debido a que es accesible, no invasivo y el paciente no necesita exponerse a radiación.³

Por su forma compleja, es conveniente analizar al VD desde diferentes aproximaciones ecocardiográficas, a continuación se describen las más importantes.

APROXIMACIÓN PARAESTERNAL

ÉJE LARGO PARAESTERNAL

Mediante esta aproximación es posible observar la porción proximal de la vía de salida del VD, que es la primera estructura de arriba hacia abajo en el monitor, justo por encima de la aorta. Aquí se puede identificar si existe dilatación del VD a este nivel (el diámetro proximal de la vía de salida del VD se considera normal en un rango de 21 a 35 mm de acuerdo con las recomendaciones actuales).⁴

VÍA DE ENTRADA DEL VD

Esta aproximación permite visualizar las paredes anterior e inferior del VD, la válvula tricúspide y la aurícula derecha,¹ además, utilizando Doppler color y Doppler de onda continua se evalúa el flujo de insuficiencia tricuspídea y, por lo tanto, calcular la presión sistólica del VD, que es un parámetro importante para su evaluación.

ÉJE CORTO A NIVEL DE GRANDES VASOS

Con esta aproximación se evalúa tanto la porción proximal como la distal de la vía de salida del VD. La porción distal se encuentra justo por debajo de la válvula pulmonar y se considera un diámetro normal entre 17 y 27 mm.

ÉJE CORTO A NIVEL DE MÚSCULOS PAPILARES

Lo más importante en esta vista es evaluar el tamaño del VD, que es más pequeño que el VI. También se puede obtener el índice de excentricidad al calcular la relación entre la dimensión anteroposterior del VI y la dimensión septolateral, cuando el resultado es < 1 se considera normal, cuando es > 1 en diástole traduce sobrecarga de volumen del VD y cuando

es > 1 tanto en diástole como en sístole traduce sobrecarga de presión del VD, como es el caso de pacientes con hipertensión pulmonar.³

APROXIMACIÓN APICAL

CUATRO CÁMARAS

Esta aproximación es probablemente la más importante para evaluar al VD, debido a que la mayoría de las mediciones de tamaño y parámetros de función de este ventrículo deben calcularse desde esta vista. Se recomienda analizar el tamaño y función del VD desde una vista enfocada para obtener mediciones más precisas.⁵ Desde aquí pueden visualizarse la pared lateral o pared libre del VD, así como la válvula tricúspide y la aurícula derecha. Las dimensiones lineales recomendadas en esta aproximación deben ser calculadas al final de la diástole y son las siguientes:

- Diámetro basal: es el diámetro máximo transversal en el tercio basal del VD. Se considera un VD dilatado si tiene un diámetro basal de > 41 mm.
- Diámetro medio: es el diámetro transversal en el tercio medio del VD, aproximadamente a la mitad entre el diámetro basal y el ápex. Un diámetro medio de > 35 mm es compatible con un VD dilatado.⁴

APROXIMACIÓN SUBCOSTAL

En el paciente en estado crítico, a quien muchas veces no es posible movilizar, no coopera con la respiración o se encuentra intubado o invadido con catéteres, sondas pleurales, entre otras situaciones, esta aproximación resulta bastante útil, incluso puede ser la única que nos permita la evaluación del VD.

La imagen que obtenemos desde la ventana subcostal es muy similar a la obtenida en el apical cuatro cámaras, ya que permite adquirir las dimensiones lineales para evaluar el tamaño del VD y realizar algunas mediciones de la función sistólica, como la fracción de acortamiento; también puede medirse el grosor de la pared libre del VD, se considera normal entre 1 y 3 mm e hipertrofia si rebasa los 5 mm. Además, desde esta aproximación puede medirse la vena cava inferior (VCI), lo cual es útil para evaluar el volumen intravascular y estimar la presión de la aurícula derecha (PAD).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Existen diferentes parámetros para evaluar la función sistólica del ventrículo derecho, cada uno tiene ventajas y limitaciones, por lo que es importante realizar un análisis integral considerando la mayor cantidad de parámetros disponibles.

Los principales parámetros para el análisis de la función del VD se describen a continuación (los valores de corte para anormalidad se describen en la **Tabla 1**).

Tabla 1. Parámetros de función del ventrículo derecho en el ecocardiograma

Parámetro	Valor de corte para anormalidad
TAPSE	< 17 mm
S'tricuspídea	< 9.5 cm/seg
Fracción de acortamiento de áreas	< 35%
Índice de Tei (Doppler tisular)	> 0.54
Strain de la pared libre del VD	> -20 (< 20 en magnitud con el signo negativo)
Fracción de expulsión del VD	< 45%

EXCURSIÓN SISTÓLICA DEL PLANO ANULAR TRICUSPÍDEO

La excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) (**Figura 1A**) es una medida de la función sistólica longitudinal del VD; esta medición se realiza en la aproximación apical a cuatro cámaras; utilizando el modo M se coloca el cursor a nivel del anillo lateral tricuspídeo y equivale a la distancia en mm que se desplaza el anillo tricuspídeo desde la diástole hasta la sístole.

Ésta es una medida fácil de adquirir, reproducible y ofrece buena correlación con otros métodos de imagen; sin embargo, es ángulo dependiente y puede verse afectado por el movimiento de traslación del corazón.⁴

LA VELOCIDAD SISTÓLICA PICO DEL ANILLO TRICUSPÍDEO

La velocidad sistólica pico del anillo tricuspídeo (S'tricuspídea) (**Figura 1B**) representa una medida de la función sistólica longitudinal del VD, similar a la TAPSE. Esta medición se realiza también en la aproximación apical a cuatro cámaras, colocando el cursor en el anillo tricuspídeo lateral y la máxima velocidad de la onda S en cm/s se mide utilizando Doppler tisular.

La adquisición de la S'tricuspídea es también sencilla y reproducible, pero también es una medida dependiente de ángulo.⁴

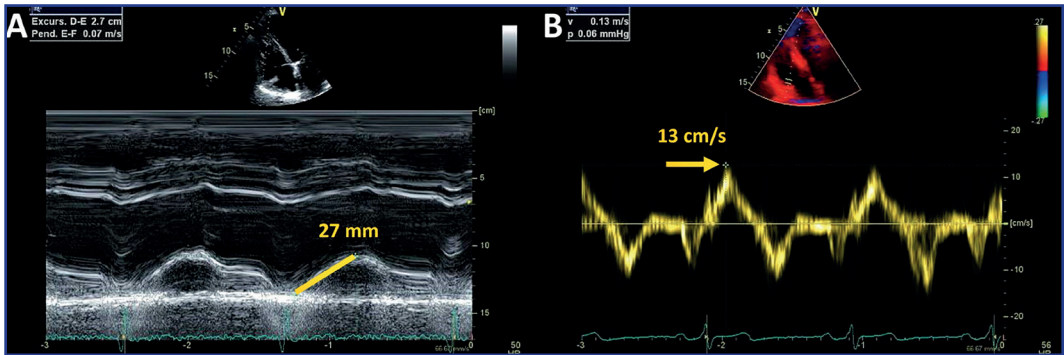


Figura 1. TAPSE y S' tricuspídea

1A. Modo M en el anillo lateral tricuspídeo midiendo la TAPSE, que resultó en 27 mm (línea amarilla). 1B. Doppler tisular en el anillo lateral tricuspídeo para medir la S' tricuspídea, que resultó en 13 cm/s (flecha amarilla).

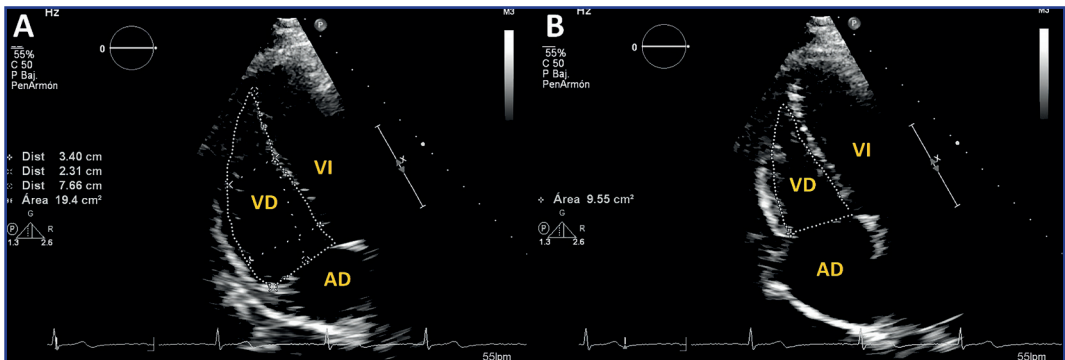


Figura 2. Fracción de acortamiento de áreas

2A. Área del ventrículo derecho en telediástole. 2B. Área del ventrículo derecho en telesístole, la FAC resultó en 50%. VD= ventrículo derecho, VI= ventrículo izquierdo.

FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DE ÁREAS

La fracción de acortamiento de áreas (FAC) es un parámetro que ayuda a analizar la función sistólica global del VD, ya que incluye la función sistólica tanto longitudinal como radial del VD. En la aproximación apical a cuatro cámaras se obtiene el área en telediástole (ATD) y el área en telesístole (ATS), que se calcula con la fórmula: $[(ATD-ATS)/ATD] \times 100$. El resultado es el porcentaje en que se redujo el área en sístole.⁴ La FAC es menos dependiente de ángulo y puede ser también calculada en aproximación subcostal cuando la ventana apical no es adecuada.

ÍNDICE DE TEI O ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO DEL VENTRÍCULO DERECHO

Este índice se considera una medida de la función global del VD, ya que incluye parámetros del periodo sistólico y diastólico del VD. También se realiza desde la ventana apical de cuatro cámaras utilizando Doppler tisular o Doppler pulsado, con el cursor colocado en el anillo tricuspídeo lateral.

Este parámetro determina los tiempos en lo que ocurre la contracción isovolumétrica (TCIV), la relajación isovolumétrica (TRIV) y el periodo expulsivo (PE) del VD. Se calcula con la fórmula: $[(TCIV + TRIV)/PE]^4$.

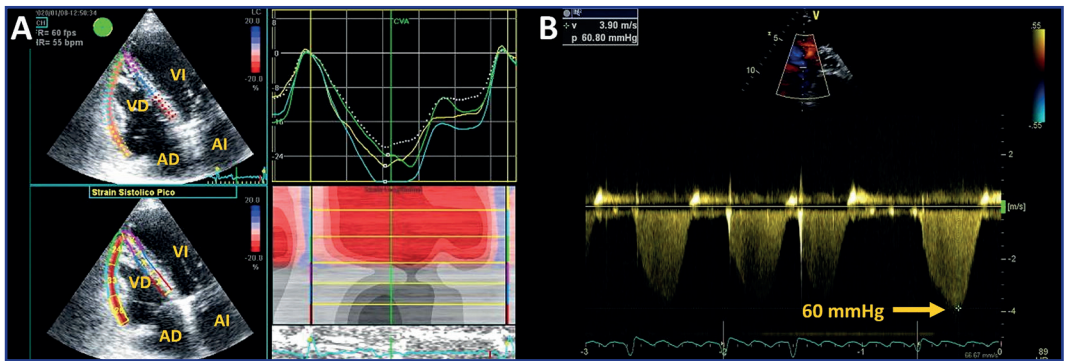


Figura 3. Strain de la pared libre del ventrículo derecho y gradiente de insuficiencia tricuspídea

3A. Strain de la pared libre del ventrículo derecho que resultó en -27. 3B. Gradiente máximo de insuficiencia tricuspídea medido en 60 mmHg en un paciente con hipertensión pulmonar (flecha amarilla). AD= aurícula derecha, AI= aurícula izquierda, VD= ventrículo derecho, VI=ventrículo izquierdo.

STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL DEL VD

En los últimos años, el estudio de la mecánica de las cámaras cardiacas ha cobrado importancia en diferentes escenarios de la patología cardiovascular. La técnica más utilizada es el speckle tracking, el cual analiza diferentes medidas de desplazamiento, incluyendo el strain, que es el porcentaje de cambio de la longitud máxima en diástole a la mínima en sístole de las fibras miocárdicas; es decir, cuánto se acorta un segmento miocárdico desde su longitud original hasta la longitud final en sístole.

El strain longitudinal global (SLG) es el promedio del strain de cada segmento miocárdico (**Figura 3**), el del ventrículo derecho se calcula como el promedio del SLG de los segmentos

basal, medio y apical de la pared libre e incluye, además, los tres segmentos del septum interventricular.⁶

La utilidad del SLG del VD en pacientes en estado crítico ha sido poco estudiada, aunque este parámetro predijo disfunción del VD en pacientes postcirugía cardiaca que requirieron oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) después de la colocación de este dispositivo de asistencia ventricular;⁷ sin embargo, el uso de este parámetro en otros escenarios críticos permanece desconocido.

FRACCIÓN DE EXPULSIÓN TRIDIMENSIONAL DEL VENTRÍCULO DERECHO

El cálculo de la fracción de expulsión tridimensional del ventrículo derecho (FEVD 3D) con ecocardiografía tridimensional es el único método que considera las tres porciones del VD y ha demostrado tener una excelente correlación con los volúmenes y la FEVD calculadas con resonancia magnética,⁸ por lo que constituye una técnica más precisa y reproducible.

De acuerdo con los resultados preliminares de un estudio nuestro en curso, en el que se incluyeron 82 pacientes sometidos a cirugía cardiaca, con un promedio de edad de 66 ± 10 años y de los cuales 22 (27%) eran mujeres, el promedio de FEVD fue de $48\% \pm 9$ (rango entre el 22 y el 66%); la FEVD se correlacionó de manera negativa con las horas de ventilación mecánica postoperatoria (R de Pearson -0.34 , $p=0.007$) (Figura 4), lo que significa que a menor FEVD, más horas de ventilación mecánica fueron requeridas en estos pacientes. Estos resultados sugieren que la FEVD es una herramienta prometedora para la evaluación de esta población; sin embargo, actualmente es poco utilizada porque requiere de la adquisición de un software y entrenamiento formal especializado para su aplicación e interpretación.

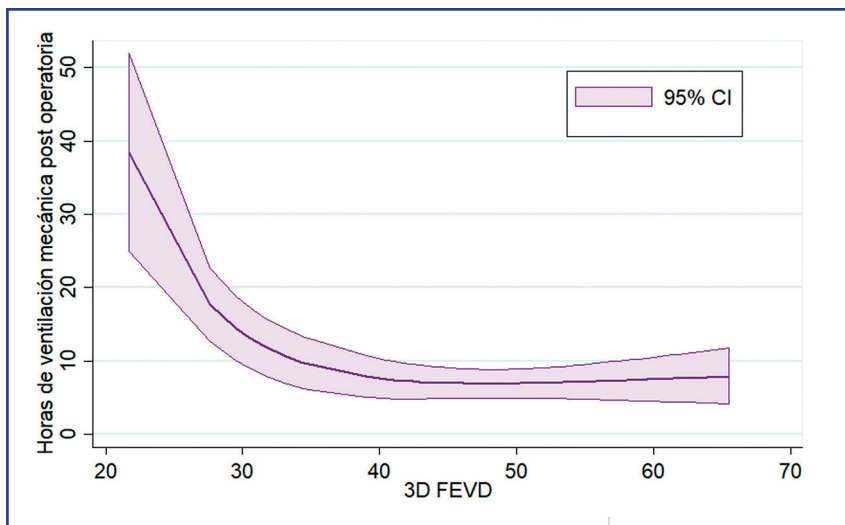


Figura 4. Asociación de la FEVD 3D con las horas de ventilación mecánica postoperatoria

CÁLCULO DE LA PRESIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

En ausencia de estenosis pulmonar, la presión sistólica del VD (PSVD) es equivalente a la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), lo cual es un parámetro importante en la valoración de los pacientes en estado crítico; considerándose que la PSVD normal es de 25 mmHg y la diastólica es aproximadamente 0 a 1 mmHg.

La PSVD se calcula a partir del flujo de insuficiencia tricuspídea; con Doppler continuo se mide la velocidad máxima (V_{max}) del flujo regurgitante y se obtiene el gradiente pico de presión (ΔP) a través de la ecuación modificada de Bernoulli: $\Delta P = 4V_{max}^2$.^{2,3} (Figura 3B).

A este gradiente se le suma la presión de la aurícula derecha, la cual se calcula con base en el diámetro de la vena cava inferior (aproximación subcostal, 1 a 2 cm antes de la unión de la vena cava con la aurícula derecha) y al porcentaje de colapso durante la inspiración, de acuerdo con:

VCI < 21 mm con colapso > 50% sugiere PAD de 3 mmHg (0-5 mmHg)

VCI > 21 mm con colapso < 50% sugiere PAD de 15 mmHg (10-20 mmHg)

El resto de combinaciones sugieren PAD de 8 mmHg (5-10 mmHg).⁴

EVALUACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO EN EL PACIENTE CON SOBRECARGA AGUDA

El VD está diseñado para manejar bajas presiones y permitir el intercambio gaseoso en la circulación pulmonar, adaptándose con facilidad a las sobrecargas de volumen al aumentar el gasto cardiaco mediante el mecanismo de Frank Starling. Debido a esto, la falla del VD suele aparecer en condiciones de sobrecarga de presión, que puede ocurrir de manera aguda con en la tromboembolia pulmonar, o de forma crónica como en la hipertensión arterial pulmonar (Tabla 2).

En el caso de sobrecarga de presión aguda del VD, el paciente puede mostrar algunos signos clínicos como taquicardia, plétora yugular, presencia de tercer ruido ventricular derecho, cianosis e incluso hipotensión. En estos casos, el ecocardiograma es una herramienta muy útil para realizar el diagnóstico diferencial y estratificación de riesgo.

Cuando se trata de tromboembolia pulmonar, los datos ecocardiográficos de disfunción del VD son dilatación de cavidades derechas e hipocinesia/acinesia de la pared libre del VD con hipercinesia del ápex (signo de McConnell),⁹ con los cuales es posible clasificar a los pacientes en el grupo de riesgo alto de acuerdo con las guías internacionales. Otros parámetros que podemos encontrar en este contexto son movimiento septal paradójico o septum desviado a la izquierda y signo 60/60 (gradiente máximo de regurgitación tricuspídea < 60 mmHg, con un tiempo de aceleración pulmonar medido en la vía de salida del VD < 60 ms).

Tabla 2. Características clínicas y ecocardiográficas de la sobrecarga de presión y volumen del ventrículo derecho

	Sobrecarga de presión	Sobrecarga de volumen
Enfermedad prototipo	Embolia pulmonar aguda	Comunicación interauricular
Tiempo de aparición de disfunción del VD	Aguda	Crónica
Síntomas	Disnea, dolor torácico	Asintomático en un inicio. Los síntomas aparecen tardíamente (fatiga)
Signos clínicos	Taquicardia, taquipnea, tercer ruido derecho	Soplo sistólico en foco pulmonar con desdoblamiento fijo del segundo ruido, soplo de insuficiencia tricuspídea. Tardíamente, plétora yugular y edema de miembros inferiores
Dilatación del VD	++	+++
Disfunción sistólica	+++	+ (aparece tardíamente)
Insuficiencia tricuspídea	++	++
Dilatación de aurícula derecha	++	++
Dilatación de VCI	++	++
Presión sistólica del VD elevada	+++	+ (aparece tardíamente)
Aplanamiento septal	En sístole y diástole	Sólo en diástole

La sobrecarga de volumen del VD suele observarse de manera crónica, por lo que es mejor tolerada debido a la mayor distensibilidad de este ventrículo. Las patologías que típicamente causan sobrecarga de volumen son la comunicación interauricular (CIA) y la insuficiencia tricuspídea grave (por ejemplo, por endocarditis). En estos casos, el paciente mostrará principalmente y de manera tardía datos de congestión venosa sistémica con plétora yugular, edema de miembros inferiores o ascitis, debido a la estrecha relación que tiene el VD con esta circulación. En el ecocardiograma se encontrarán, generalmente, dilatación del VD y de la vena cava inferior con disminución de su colapsabilidad e insuficiencia tricuspídea.

CONCLUSIONES

La evaluación del VD resulta muy compleja debido a que todavía queda mucho por comprender sobre su morfología y fisiología. En el paciente en estado crítico debe hacerse una valoración clínica exhaustiva y posteriormente utilizar los métodos diagnósticos disponibles para integrar un diagnóstico oportuno y, por lo tanto, un manejo adecuado que se refleje en un mejor pronóstico para el paciente.

FUENTES CONSULTADAS

1. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117(11):1436-1448.
2. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation* 2008;118(24):2571-2587.
3. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713;quiz 86-8.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.e14.
5. Genovese D, Mor-Avi V, Palermo C et al. Comparison between four-chamber and right ventricular-focused views for the quantitative evaluation of right ventricular size and function. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(4):484-494.
6. Sanz-de la Garza M, Giraldeau G, Marin J et al. Should the septum be included in the assessment of right ventricular longitudinal strain? An ultrasound two-dimensional speckle-tracking stress study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35(10):1853-1860.
7. Bartko PE, Wiedemann D, Schrutka L et al. Impact of right ventricular performance in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation following cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2017;6(8):1-10.
8. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L et al. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(1):10-18.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.

TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR

Francina Valezka Bolaños Morales, Jesús Carraza Zarmina, Guillermo Óscar Garza Jiménez, Julio de Jesús Herrera Zamora, Jorge Manuel Catrip Torres, Rutilio Daniel Jiménez Espinoza, Eric Narciso Dircio, Israel Hernández Ramírez, Patricio Javier Santillán Doherty

*Sos de todas formas, lago quieto
donde dejé como piedras en su fondo,
mis miedos, mis fracasos
y los sueños que aún sueño.
Tomás Uriarte*

RESUMEN

Entre el 0.1 y el 0.5% de los pacientes que sobreviven a una enfermedad pulmonar tromboembólica aguda desarrollan hipertensión pulmonar crónica progresiva (del 4 al 5%), caracterizada por una oclusión de entre el 40 y el 60% de las ramas pulmonares.

La hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HPCT) es causada por un coágulo residual o recurrente y constituye una de las principales causas de hipertensión pulmonar, muchas veces subdiagnosticada.

Los mecanismos por los cuales no se logra una disolución completa del émbolo no se han entendido a cabalidad, puede deberse a una carga grande de coágulos que sobrepasan la capacidad de lisis del organismo, a que algunos émbolos no responden a los mecanismos de lisis o a que el paciente sea portador de mecanismos alterados de lisis o de un estado protrombótico. Además, la remodelación vascular de las arterias pulmonares distales (arteriopatía) puede causar hipertensión arterial residual en los pacientes sometidos a tromboendarterectomía a pesar de un procedimiento exitoso.

La tromboendarterectomía pulmonar constituye el único tratamiento definitivo para la hipertensión pulmonar crónica, con una esperanza de supervivencia a cinco años del 10% en pacientes con PAPm > 50 mmHg y del 90% en aquéllos con PAPm < 30 mmHg.

La mortalidad en centros con experiencia es del 7.5%, pues las resistencias vasculares pulmonares preoperatorias son un factor a considerar: se ha visto un 30.6% de mortalidad en pacientes con más de 500 dinas/seg/cm, contra un 0.6% de aquéllos con una cifra menor.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar arterial se desarrolla cuando más del 40 o del 60% de las ramas pulmonares se encuentran ocluidas. En estos pacientes, la hipertensión pulmonar se agrava por una arteriopatía pulmonar hipertensiva secundaria a diversas causas.¹

Entre el 0.1 y el 0.5% de los pacientes que sobreviven a una enfermedad pulmonar tromboembólica aguda cursan con hipertensión pulmonar crónica. La hipertensión pulmonar es progresiva (del 4 al 5%) y, sin tratamiento quirúrgico, la evolución de estos pacientes es mala. Aquéllos con presión arterial pulmonar media (PAPm) > 50 mmHg suelen tener una supervivencia del 10% a cinco años y con PAPm < 30 mmHg una supervivencia del 90%.

El diagnóstico en vida es posible y debe buscarse esta condición en forma intencionada. La tromboendarterectomía pulmonar es el único tratamiento quirúrgico que puede beneficiar al paciente, a pesar de su complejidad, el alto riesgo de morbilidad que conlleva y de requerir un manejo multidisciplinario.

ASPECTOS HISTÓRICOS

En 1908, Friedrich Trendelenburg describió un procedimiento para el embolismo pulmonar agudo mediante la apertura de la arteria pulmonar y la remoción de los coágulos con la ayuda de unas pinzas, pero este procedimiento, que tomó el nombre de su creador, tuvo poco éxito; el propio Trendelenburg realizó únicamente tres cirugías, el mejor resultado que obtuvo fue la supervivencia de un paciente de apenas 37 horas. Fue hasta el 18 de marzo de 1924 (el mismo año en que murió Trendelenburg), al este de Rusia, cuando Martin Kirschner, alumno suyo y profesor de cirugía, realizó el primer procedimiento de Trendelenburg exitoso a una mujer de 38 años quien colapsó luego de una plastia inguinal: se le removieron tres coágulos de la arteria pulmonar y la paciente egresó a su domicilio. Durante las siguientes tres décadas sólo hubo algunos reportes dispersos exitosos sobre este tipo de procedimientos, el primero se realizó en Boston, Estados Unidos, en 1958.²

En 1961, Denton A. Cooley reportó el primer procedimiento exitoso en una paciente de 37 años con cirugía de pelvis, que requirió 15 minutos de circulación extracorpórea y la paciente fue egresada 14 días después de éste.³

La oclusión crónica de la arteria pulmonar fue descrita en 1928 en una autopsia por Lungdahl y hasta 1956 sólo se habían reportado 200 casos en la literatura; sin embargo, esta entidad nunca fue considerada como potencialmente curable con manejo quirúrgico.⁴ En 1948 Alfred Blalock, durante una toracotomía izquierda, descubrió una obstrucción en la arteria pulmonar pequeña, por lo que la abrió y encontró un trombo, pero no hizo ningún intento por retirar la obstrucción, la describió como inoperable y el paciente egresó sin mejoría.

En mayo de 1962, Charles Hunfnagel realizó el primer procedimiento en un paciente con diagnóstico preoperatorio, demostrando que era posible retirar coágulos que llevaban meses, incluso años, con tolerancia del parénquima pulmonar a la reperfusión y adecuada función pulmonar. Y en una revisión de 1984, Chitwood y cols. encontraron 85 casos de tromboendarterectomía por embolismo pulmonar crónico con una mortalidad del 22%.

Fue en el hospital de la Universidad de San Diego, California, en donde los doctores Daily, Utley y Dembitsky iniciaron modificaciones a la técnica quirúrgica, como realizarla mediante estereotomía media y utilizar hipotermia profunda con paro circulatorio, práctica que continúa hasta nuestros días.⁵

FACTORES PREDISPONENTES

Entre los factores de riesgo que favorecen el riesgo de tromboembolia pulmonar se encuentran los eventos tromboembólicos venosos, hipercoagulabilidad, actividad fibrinolítica anormal, lupus eritematoso sistémico (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardioliipina) (10 al 24%), deficiencias con proteína C, proteína S, antitrombina III (en el 5%) y factor V Leiden (en el 4 al 6%), además del uso de equipos intravasculares en los cuales destacan los de recambios vasculares, colocación de marcapasos, desfibriladores implantables, cortocircuitos ventrículo-atriales.

Por su parte, las tromboembolias unilaterales son provocadas por enfermedades autoinmunes, entre ellas vasculitis, sarcoidosis, mediastinitis fibrosante, tumores pulmonares y cardiacos, así como sarcoma pulmonar o de las arterias pulmonares.

HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA TROMBOEMBÓLICA

La hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HPCT) es una forma de hipertensión pulmonar causada por un coágulo residual o recurrente que ocasiona obstrucción en las arterias pulmonares y, como consecuencia, aumento en las resistencias vasculares, hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha.

Esta enfermedad constituye una de las principales causas de hipertensión pulmonar; sin embargo, muchas veces es subdiagnosticada. Se estima que del 0.57 al 3.8% de las embolias pulmonares desarrollarán HPCT.

En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó a la HPCT según su etiología en cinco grupos (**Tabla 1**), mientras que Galiè y cols., además de Dadfarma y cols., la clasificaron en precapilar y postcapilar, de acuerdo con el nivel anatómico en donde se encuentra la obstrucción.

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar según la OMS

Grupo	Descripción
Grupo I	Hipertensión pulmonar arterial y subtipos
Grupo II	Enfermedad cardíaca de cavidades izquierdas
Grupo III	Enfermedad respiratoria e hipoxemia
Grupo IV	Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HPCT)
Grupo V	Misceláneos

Adaptada de McLaughlin.⁷

La hipertensión pulmonar precapilar se caracteriza por una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) de > 25 mmHg y una presión en cuña de < 15 mmHg, mientras que la postcapilar se caracteriza por una PAPm de > 25 mmHg y una presión en cuña de > 15 mmHg.⁶

HISTORIA NATURAL DE HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA TROMBOEMBÓLICA

La historia natural de la mayoría de los embolismos pulmonares es la disolución del émbolo con el retorno del flujo sanguíneo normal, pero un pequeño grupo de pacientes permanece con un coágulo adherido a la pared vascular del árbol arterial pulmonar.

Los mecanismos por los cuales no se logra una disolución completa del émbolo no se han entendido completamente; sin embargo, se han propuesto diversos mecanismos como causas, entre ellos una carga grande de coágulos que sobrepasa la capacidad de lisis del organismo; también algunos tipos de émbolos, como los grasos, tumorales o fibrosos bien organizados que pueden no responder a los mecanismos de lisis, además de la posibilidad de que el paciente sea portador de mecanismos alterados de lisis o de un estado protrombótico.

Se ha detectado anticoagulante lúpico en el 10% de los pacientes con HPCT y en el 20% se han encontrado anticuerpos anticardiolipinas con o sin anticoagulante lúpico. Por su parte,

Bonderman y cols. encontraron en el 41% de los pacientes con HPCT niveles elevados de factor VIII.⁸

A pesar de todas estas observaciones, en la mayoría de los pacientes con HPCT no se encuentra alguna alteración en los factores de coagulación ni en otros factores de riesgo de los descritos. Se cree que el desarrollo de HPCT se debe a un émbolo pulmonar recurrente o agudo, sumado a su resolución incompleta. El émbolo se organiza y puede o no lograr la recanalización parcial de la luz del vaso; posterior a esto ocurre un proceso de fibrosis que disminuye u ocluye en forma total la luz del vaso.⁹

Si un número significativo de lechos vasculares pulmonares es obstruido, las resistencias vasculares pulmonares (RVP) comienzan a aumentar. Otro factor que contribuye al aumento de las RVP es la remodelación vascular de las arterias pulmonares distales (arteriopatía) lo que puede causar hipertensión arterial residual en los pacientes sometidos a tromboendarterectomía a pesar del éxito del procedimiento.

La hipertensión pulmonar se desarrolla cuando la capacitancia de los vasos pulmonares que permanecen abiertos no consigue adaptarse al gasto cardiaco, ya sea por la obstrucción o su resolución, pero con vasculopatía distal. Una vez desarrollada la hipertensión pulmonar, el tratamiento médico es poco efectivo, convirtiéndose la cirugía en la única opción de manejo para los pacientes.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En un inicio, los pacientes con HPCT desarrollan un periodo denominado “luna de miel”, con mínimos síntomas de hipertensión pulmonar, éstos comienzan a aparecer cuando el ventrículo derecho ya es incapaz de aumentar su contractilidad para compensar la postcarga y el gasto cardiaco durante el ejercicio. La disnea de esfuerzo es el primer síntoma, y si no se tiene el antecedente de tromboembolia pulmonar o de insuficiencia venosa profunda se vuelve más difícil el diagnóstico.

Hemoptisis, edema periférico, ascitis y saciedad temprana son síntomas que se ocurren cuando aparece la falla ventricular derecha. Los hallazgos en la exploración física no son distintos a los encontrados en los pacientes con hipertensión pulmonar con otras etiologías.⁶

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipertensión pulmonar crónica debe cumplir cuatro propósitos:

- a) Confirmar la obstrucción crónica por un trombo y su repercusión hemodinámica.
- b) Determinar si es accesible a ser retirado por vía quirúrgica.
- c) Estimar las probabilidades de éxito al manejo quirúrgico.
- d) Determinar las comorbilidades que puedan afectar la evolución a corto y largo plazo de la cirugía.

PROTOCOLO INICIAL

Radiografía de tórax. Al inicio de la patología, la radiografía de tórax puede ser normal, pero conforme la enfermedad avanza se puede observar crecimiento cardiaco a expensas de ventrículo derecho y crecimiento central de la arteria pulmonar con la trama vascular asimétrica e irregular (**Figura 1**). El parénquima pulmonar luce claro, con áreas de hipoperfusión o incluso zonas de infartos.⁶

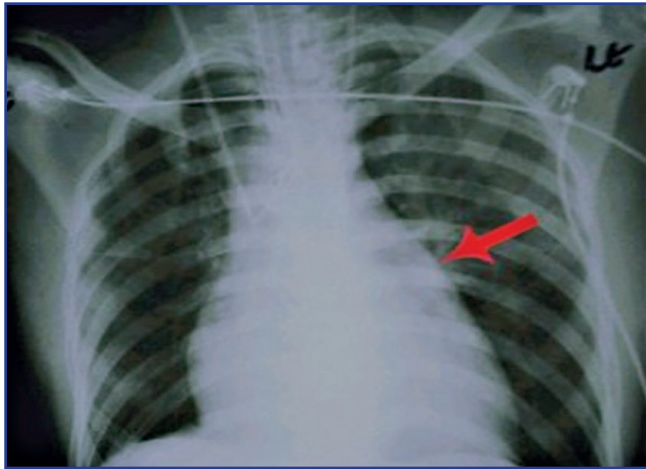


Figura 1. Crecimiento cardiaco a expensas de ventrículo derecho, crecimiento central de la arteria pulmonar con la trama vascular asimétrica e irregular. Imagen cortesía del Dr. Jorge Catrip

Pruebas de función pulmonar. Las pruebas de función pulmonar se utilizan como parte del estudio de la disnea; aunque no hay datos en las pruebas de función pulmonar que nos confirmen el diagnóstico de HPCT, sí advierten de patologías pulmonares subyacentes, como enfisema. Aunque la mayoría de los pacientes con HPCT tiene volúmenes y espirometrías normales, un 20% puede presentar un patrón restrictivo leve secundario a áreas de cicatrización por infartos pulmonares.⁶

Gasometría arterial. Los pacientes suelen tener una presión parcial de oxígeno (PaO_2) normal en reposo; sin embargo, ésta desciende al momento de realizar ejercicio.⁶

Estudios de perfusión pulmonar. Un estudio de perfusión ventilación (V/Q) normal excluye el diagnóstico de HPCT; este estudio es el de elección para el diagnóstico oportuno de HPCT con una sensibilidad del 100% y especificidad del 93.7%. Es de gran utilidad para diferenciar la HPCT de la angiopatía pulmonar de pequeños vasos. En la HPCT se

observan defectos de perfusión en uno o más segmentos, incluso áreas más amplias (**Figura 2**), en cambio, en la angiopatía pulmonar de pequeños vasos se observa un patrón “moteado”.



Figura 2. Defectos de perfusión en uno o más segmentos, incluso áreas más amplias. Imagen cortesía del Dr. Jorge Catrip

Ecordiograma transtorácico. Es útil para diagnosticar hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha, pero no para el diagnóstico específico de HPCT. Los hallazgos más comunes son dilatación de ventrículo derecho, hipertrofia e hipocinesia parietal y aumento de tamaño de la aurícula derecha. La sobrecarga del ventrículo derecho provoca también desviación septal hacia el ventrículo izquierdo durante la sístole y regurgitación tricuspídea.¹

Angiografía pulmonar por tomografía computada. Se utiliza para valorar la vasculatura pulmonar, pero aporta información adicional sobre el parénquima pulmonar, vías aéreas, mediastino, pleura y caja torácica. Los hallazgos encontrados en la HPCT difieren mucho de los que se observan en una embolia aguda; sin embargo, pueden confundirse por falta de experiencia en este tipo de estudio. Dentro de los hallazgos se observa una obstrucción parcial o total, con un trombo bien organizado ocluyendo los vasos, también se percibe engrosamiento de la pared vascular, defectos de llenado excéntricos, bandas intraluminales o un abrupto estrechamiento de los vasos. Otros hallazgos que sugieren HPCT son arterias bronquiales aumentadas de tamaño, con circulación colateral de la circulación sistémica a la pulmonar. Dentro del parénquima pulmonar se puede observar un patrón en mosaico debido a áreas de hipo e hiperperfusión. Este estudio posee una sensibilidad del 96.1% y especificidad del 95.2%.^{1,6}

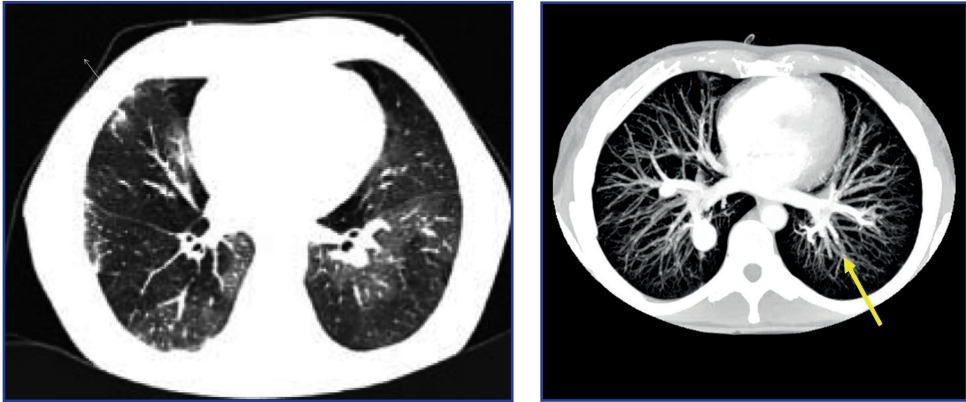


Figura 3. Se observa oclusión de la vasculatura normal pulmonar. Imagen cortesía del Dr. Jorge Catrip

Angiografía pulmonar. Continúa siendo el estándar de oro en el diagnóstico de HPCT. Incluso en pacientes con hipertensión pulmonar severa, es posible realizar este estudio en manos de expertos. Los hallazgos son bandas intravasculares, estrechamientos en banda, irregularidades de la íntima, estrechamiento abrupto de los vasos y oclusión proximal de las arterias pulmonares⁶ (**Figura 4**).

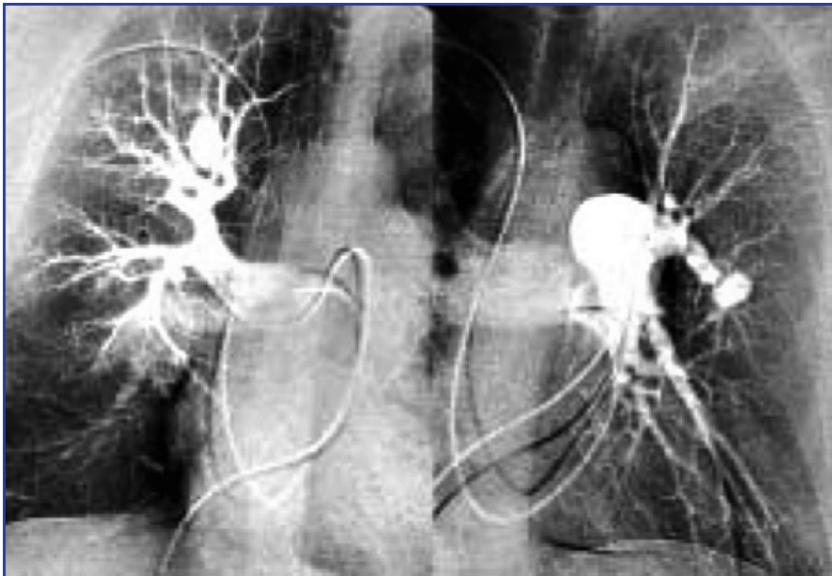


Figura 4. Estrechamiento abrupto de la vasculatura. Imagen cortesía del Dr. Jorge Catrip

Resonancia magnética. Este estudio tiene el potencial de observar tanto aspectos anatómicos como hemodinámicos. La angiografía pulmonar por resonancia magnética es un estudio equiparable al realizado por medio de la tomografía computada, ambos por sí solos no proveen un diagnóstico, es conveniente realizarlos en conjunto con otros, como los de perfusión pulmonar. Actualmente, es posible realizar reconstrucciones tridimensionales que ayudan a planear el procedimiento quirúrgico. Este estudio es una buena opción debido a su reducida dosis de radiación y a que aporta información sobre la hemodinámica.

Cateterismo cardiaco. El cateterismo del corazón derecho aporta datos sobre el grado de hipertensión pulmonar y permite realizar reto farmacológico, como la prueba con óxido nítrico inhalado que facilita información pronóstica de la evolución posterior al procedimiento quirúrgico y puede realizarse al mismo tiempo que la angiografía pulmonar. El cateterismo del corazón izquierdo debe hacerse en pacientes mayores de 45 años o en quienes exista sospecha de enfermedad coronaria.^{1,6}

TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR

La tromboendarerectomía pulmonar constituye el único tratamiento definitivo para la hipertensión pulmonar crónica, en ella se espera un 10% de sobrevida a cinco años en pacientes con PAPm de > 50 mmHg y un 90% de sobrevida a cinco años en aquellos con PAPm de < 30 mmHg.

Existen tres indicaciones principales para realizar la tromboendarerectomía pulmonar a los pacientes con HPCT: compromiso hemodinámico, falla respiratoria o prevención de la progresión de la enfermedad (profilaxis).

CANDIDATOS

La decisión quirúrgica se toma con base en la severidad de los síntomas y la inestabilidad hemodinámica pulmonar.

Pacientes con clase funcional III o IV de la NYHA (New York Heart Association).

Resistencia vascular pulmonar media entre 800-1000 dinas.

Pacientes con oclusión unilateral de las arterias pulmonares.

Lesiones tromboembólicas pulmonares accesibles.

EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Presiones pulmonares suprasistémicas.

Resistencias pulmonares venosas mayores de 1500 dinas.

Inaccesibilidad a lesiones tromboembólicas, generalmente muy periféricas.

Disfunción ventricular izquierda irreversible.

Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva severas.

Neoplasias.

MANEJO PREOPERATORIO

Colocación preoperatoria de filtro de vena cava.

En caso de que exista formación de trombos a nivel pélvico.

Se realiza días previos a la cirugía para evitar riesgo de sangrado a nivel de la inserción de catéteres.

El propósito es protección ante el riesgo de embolia pulmonar recurrente profiláctica o anticoagulante.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Realizar en el preoperatorio:

Paciente despierto en posición supina.

Línea arterial radial y Swan Ganz (SVO2 y GC).

Se anestesia al paciente e intuba con tubo de 1 lumen.

Línea femoral y catéter central.

Sonda Foley, termómetro rectal y esofágico.

Se introduce sonda de ECOTE (ecocardiografía transesofágica) mientras el paciente se lava y prepara.

Incisión a realizar:

Esternotomía total con circulación extracorpórea (CEC).

Heparinización total (TCA +/- 400seg).

Canulación aórtica.

Ambas cavas (cava superior por la orejuela derecha).

Se inicia CEC parcial con la cava superior para descomprimir el AD y el VD, que se encuentran distendidos por la hipertensión pulmonar.

Hipotermia hasta 20°C y frío local en cabeza y cuerpo, a la cual se logra llegar en aproximadamente 40-60 min.¹¹

Drenaje de aspiración de cavidades izquierdas a través de la vena pulmonar superior derecha.

Esternotomía total con CEC.

Heparinización total (TCA +/- 400 seg).

Canulación aórtica.

Ambas cavas (cava superior por la orejuela derecha).

Drenaje de aspiración de cavidades izquierdas a través de la vena pulmonar superior derecha.

Cirujano del lado izquierdo del paciente para disección de la arteria pulmonar derecha.

Arteriotomía longitudinal de la arteria pulmonar derecha, se identifica plano de disección con una parte de capa media y se extiende la disección hasta las ramas subsegmentarias. Jamieson clasificó la enfermedad obstructiva pulmonar en cuatro tipos: tipo I, que representa el 12%, es un trombo grande fácilmente visible al momento de abrir las arterias; tipo II, que representa el 38%, únicamente hay engrosamiento de la íntima y el coágulo se observa en las arterias lobares; tipo III, que representa el 39% la enfermedad, es distal y limitada a las ramas segmentarias y subsegmentarias y tipo IV, que es enfermedad intrínseca de vasos pequeños y se considera inoperable.¹³

Una vez completada la tromboendarterectomía derecha, se reinicia la circulación y se comienza a cerrar la arteriotomía, se repiten los pasos cuando se realiza la apertura de la arteria izquierda. Al finalizar ambos lados, se restituye la circulación y se inicia el calentamiento paulatino del paciente administrando 500 mg de metilprednisolona y 12.5 gr de manitol. Si fuera necesario algún otro procedimiento cardiaco, éste debe realizarse durante el periodo de recalentamiento.¹⁴

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes sometidos a una tromboendarterectomía tienen un resultado favorable, con disminución inmediata de la presión media de la arteria pulmonar en el

postquirúrgico, incluso hasta parámetros normales. Se ha reportado una reducción promedio de la presión media de la arteria pulmonar del 70% y de las resistencias vasculares pulmonares en el rango de 200-350 dinas x seg/cm. Normalmente, los pacientes se encuentran con clases funcionales grado III o IV de la NYHA, regresando a clases funcionales I o II. La mortalidad en centros con experiencia es del 7.5%, en donde las resistencias vasculares pulmonares preoperatorias son un factor considerable, ya que se ha visto que en pacientes con más de arriba de 500 dinas/seg/cm hay un 30.6% de mortalidad contra un 0.6% en aquéllos con una cifra menor.¹

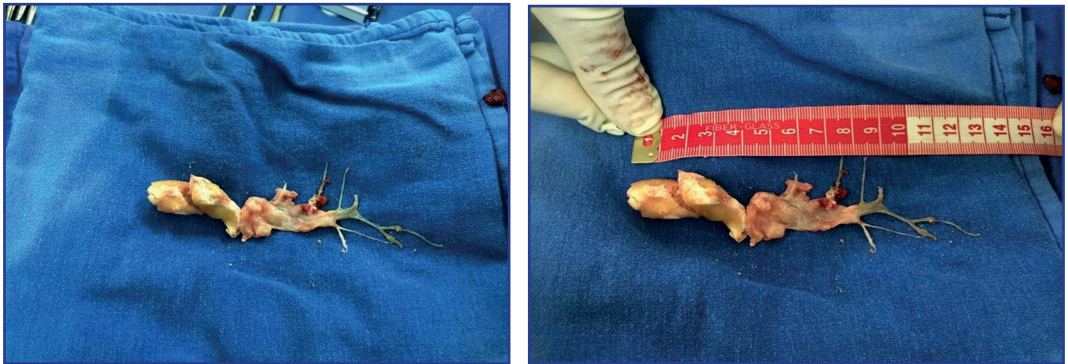


Figura 5. Tromboendarterectomía de trombo a nivel central y subsegmentario. Imagen cortesía del Dr. Rutilio Jiménez

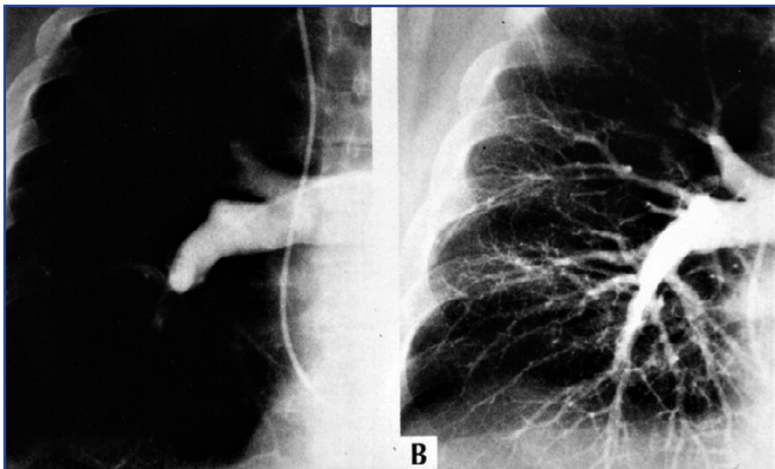


Figura 6. Resultados antes y después de la tromboendarterectomía. Imagen cortesía del Dr. Rutilio Jiménez

CUIDADOS POSTQUIRÚRGICOS

Los pacientes postoperados de tromboendarterectomía están en riesgo de tener las mismas complicaciones que otros pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica, como delirium, atelectasias, derrame pleural, disfunción diafragmática y disritmia, por lo que la vigilancia está dirigida a detectar las complicaciones de manera temprana y establecer un manejo oportuno.

Es conveniente emplear dispositivos avanzados para la vía aérea y ventilación mecánica, especialmente por el riesgo de edema pulmonar por reperfusión, medidas antitrombóticas, con el empleo de heparina de bajo peso molecular y a las 24 hrs del postquirúrgico, iniciar con warfarina, con metas de INR de 2.5 a 3.5.

La hipoxemia es un signo que ocurre con frecuencia en los pacientes por múltiples causas como son atelectasias, disfunción de los músculos ventilatorios y dolor; sin embargo, la pérdida de la vasoconstricción por hipoxia que se desarrolla en los pacientes postoperados de tromboendarterectomía genera un fenómeno de “robo” de los segmentos operados, debido un aumento del flujo sanguíneo hacia estas regiones, lo es posible documentar en estudios de ventilación/perfusión. Este fenómeno puede durar semanas o meses y se observa una distribución homogénea después de un año.¹⁵

El edema por reperfusión puede ocurrir en un 10% al 40% de los pacientes, múltiples estudios se han realizado con el fin de definir medidas preventivas, pero ninguno ha mostrado evidencia de que alguna estrategia sea eficaz para evitar que aparezca esta complicación, por lo que cuando sucede, el empleo de diuréticos, esteroides y en casos graves asistencia con dispositivos como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), es útil. Puede ser venovenosa cuando se trate de falla respiratoria o venoarterial cuando implica falla cardíaca, o mixta en los casos más graves, cuando ambos sistemas están comprometidos.¹⁶

La hipertensión pulmonar residual se reporta en el 5 al 35% de los pacientes y es la causa más frecuente de mortalidad perioperatoria, resultado de vasculopatía de pequeños vasos no resuelta con la cirugía; el diagnóstico de vasculopatía de pequeños vasos previo a la cirugía es difícil y actualmente constituye un reto.

La hipertensión pulmonar residual y la falla ventricular derecha en el postoperatorio inmediato es un desafío para los médicos encargados del paciente, el empleo de inotrópicos y un cuidadoso manejo de la precarga del ventrículo derecho son fundamentales, el intentar disminuir la presión de la arteria pulmonar con vasodilatadores sistémicos es poco efectivo y se corre el riesgo de vasodilatación sistémica con pobre irrigación coronaria. En pacientes seleccionados se puede emplear óxido nítrico inhalado o iloprost para una vasodilatación pulmonar sin afectación a nivel sistémico. A los pacientes que utilizaron en el preoperatorio medicamentos antihipertensivos pulmonares, se les descontinúan en el postoperatorio, pero si conservan hipertensión pulmonar residual pueden reiniciarse.¹⁷

La tromboendarterectomía pulmonar es actualmente el tratamiento de elección para pacientes con HPCT, la selección adecuada del paciente disminuye el riesgo de mortalidad y

complicaciones en el postquirúrgico, es importante prestar especial atención a las resistencias vasculares pulmonares, ya que éstas pueden predecir una mayor mortalidad cuando se encuentra arriba de 500 dynas/seg/cm, así como un mayor riesgo de conservar hipertensión pulmonar residual.

La tromboendarterectomía pulmonar es una cirugía compleja que es necesario realizar en centros especializados de atención a estos pacientes para detectar y manejar las complicaciones en forma temprana.

PRONÓSTICO

Constituye el único tratamiento definitivo para la hipertensión pulmonar crónica. Como se ha mencionado previamente, se estima una sobrevida a cinco años de 10% en pacientes con PAPm > 50 mmHg y de 90% sobrevida a cinco años en aquellos con PAPm < 30 mmHg.

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica con tratamiento médico no exitoso conduce a un grave deterioro funcional en los pacientes, mientras que la tromboembolia pulmonar crónica no resuelta de tipo central tiene pronóstico fatal a corto plazo.

La tromboendarterectomía pulmonar es un método eficaz de tratamiento en casos con tromboembolia pulmonar central para restablecer perfusión, mejorar la hemodinámica, la capacidad funcional, e intentar cambiar la historia natural.

El diagnóstico en vida es posible.

FUENTES CONSULTADAS

1. Piazza G, Goldhaber S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364:351-360.
2. Trendelenburg, F. Ueber die operative behandlung der embolie der lungenarterie, *Arch Klin Chir* 1908; 86:686-700.
3. Cooley DA, Beall AC, Alexander JK. Acute massive pulmonary embolism: successful surgical treatment using temporary cardiopulmonary bypass. *JAMA* 196;177:283.
4. Lungdahl M. Gibt es eine chroniche embolisierg der lungenarterie? *Deutsches Archiv Klin Med* 1928;160:1.
5. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-1464.
6. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr GR, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: Part I. Pathophysiology, clinical Manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014; 18(4) 319-330.
7. McLaughlin VV, Langer A, Tan M et al. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. *Chest* 2013;143:324-332.
8. Bonderman D, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372-376.
9. Dibble JH. Organization and canalization in arterial thrombosis. *J Pathol Bacteriol* 1958;75:1-4.
10. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr GR, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: Part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Seminars in*

cardiothoracic and vascular anesthesia 2014;18(4): 331-340.

11. Winkler MH, Rohrer, CH, Ratty, SC. Perfusion techniques of profound hypothermia and circulatory arrest for pulmonary thromboendarterectomy. *J Extra Corp Technol* 1990;22(57):35799.

12. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37(3):165-252.

13. Jamieson SW. "Pulmonary thromboendarterectomy", en Franco KL, Putnam JB, (eds.), *Advanced therapy in thoracic surgery*. BC Decker, Hamilton, 1998.

14. Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18(3):243-249.

15. Olman MA, Auger WR, Fedullo PF et al. Pulmonary vascular steal in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1990;98:1430-1434.

16. Duwe BV, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Auger WR. Clinical impact of reperfusion lung injury on patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A4628.

17. Hsien WC, Jansa P, Huang W et al. Residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thoracic Cardiovascul Surg* 2018;156:1275-1287.

ANTICOAGULANTES ORALES. LO QUE QUERÍAS SABER Y TEMÍAS PREGUNTAR

Brenda Sarai Zúñiga Ascencio, María Esther Jaime Capetillo, Carlos Virgen Cruz

*Te juro por los dos,
que me cuesta la vida,
que sangrará la herida,
por una eternidad
José Feliciano*

RESUMEN

Día con día, las necesidades de tratamiento van cambiando, se les exige a los laboratorios que cuenten con paneles de pruebas cada vez más amplios y específicos enfocados en las diferentes patologías, esto para poder tomar las mejores decisiones para el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

El abanico de pruebas que ofrece el laboratorio para los diagnósticos y seguimientos de las coagulopatías se divide en paneles o perfiles para una buena clasificación y que la solicitud sea la más certera.

La intención del capítulo es estrechar la relación entre el laboratorio y la clínica, así como marcar la pauta en recomendaciones actuales revisadas en las diferentes guías internacionales para el laboratorio de coagulación (el Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI] y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [ISTH]) y así cubrir de la mejor manera las necesidades de cada paciente.

INTRODUCCIÓN

Día con día, las exigencias de tratamiento van cambiando y se pide a los laboratorios contar con paneles de pruebas cada vez más amplios y específicos enfocados en las diferentes patologías, para así poder optar por medidas cada vez más eficientes en el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

El panel de pruebas que ofrece en la actualidad el laboratorio clínico del área de hemostasia se ha enriquecido enormemente, contando hoy con un amplio abanico de pruebas, por ejemplo:

- De rutina, como tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina (TT), fibrinógeno y Dímero D.
-
- De perfil completo trombofílico, como proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina III (ATII).
-
- De perfil completo de anticuerpos antifosfolípidos, como anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos $\beta 2$ Glicoproteína y anticoagulante lúpico (AL).
- Pruebas para monitorear la terapia anticoagulante, tanto oral indirecta (como warfarina y cumarina que se monitorea con el INR y heparinas de alto y bajo peso molecular, cuya acción se monitorea con la prueba de Anti Xa), como directa (dabigatrán, apixaban y rivaroxabán), cuya acción se mide en pruebas específicas.

La intención de difundir esta guía es estandarizar los procesos en el área de coagulación, dar a conocer las recomendaciones más actuales revisadas en las diferentes guías internacionales para el laboratorio de coagulación como las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), entre otras.^{1,2}

Con esta herramienta, todos los integrantes del servicio médico y de laboratorio estaremos en concordancia para las pruebas que requiera cada paciente.

En este compendio pueden encontrarse algoritmos y recomendaciones generales que deben tomarse en cuenta al momento de solicitar una prueba de trombofilia al laboratorio, como qué condiciones debe cumplir el paciente para dicha prueba, si el paciente está hospitalizado, en qué momento tomar la prueba, qué recomendaciones proporcionar al médico para la solicitud en caso de requerirlo, qué factores preanalíticos impactan de manera directa en los resultados y cómo es el proceso de conservación de las muestras en caso de no procesarlas, entre otras consideraciones importantes.

RECOMENDACIONES PARA EL TEST DE TROMBOFILIA

El momento ideal para solicitar una prueba especial del perfil de trombofilia debe ser cuando el paciente no esté cursando el episodio agudo de la trombosis, ya que todo el

sistema hemostático se encuentra alterado: los factores de coagulación están aumentados o disminuidos y hay sobreexpresión del factor tisular, además, el anticoagulante de elección prescrito tendrá efecto directo si se decide realizar cualquier tipo de prueba del perfil trombofílico; por lo tanto, deben tomarse en cuenta consideraciones muy específicas para solicitar las pruebas. Igualmente, se debe saber qué pacientes pueden ser candidatos al perfil de trombofilia.

En la **Tabla 1** se exponen algunas recomendaciones generales que el clínico y el personal de laboratorio deben considerar al solicitar cualquier prueba a pacientes con episodios de trombosis; no hay que olvidar que el diagnóstico debe estar siempre legible en la solicitud, así como tener conocimiento sobre el medicamento administrado. Tampoco debe pasarse por alto el origen de la muestra del paciente, el aforo del tubo y la relación anticoagulante/sangre en pacientes hemoconcentrados.

Tabla 1. Recomendaciones de las pruebas de trombofilia⁸

Recomendación	Explicación
No hacer el test en el momento de la TVP	En ETV completada, tras completar terapia anticoagulante. En ETV espontánea, igual o si suspende la terapia y estuviese previsto por los resultados, cambiar la estrategia terapéutica.
No hacer el test en pacientes que reciben terapia anticoagulante	Con los pacientes que toman antiVitK, esperar al menos dos semanas. ACOD, al menos dos días. Heparinas para el nivel de AT, más de 24 horas.
No hacer pruebas si TVP es provocada por:	Trauma y cirugía mayor, inmovilización, enfermedad grave (cáncer, por ejemplo).
Considerar hacer pruebas:	En casos en jóvenes con antecedentes débiles, fuerte herencia familiar, trombosis recurrentes.
Tener claros los objetivos del test	Respaldar la toma de decisiones futuras, profilaxis, ayudar a familiares (especialmente a mujeres con ACO o embarazo) o determinar causa de ETV fatal o localización inusual.

¿QUÉ PACIENTES SON CANDIDATOS AL PERFIL DE TROMBOFILIA?

En una revisión reciente, en conjunto con el hospital Morales Meseguer de Murcia, España, se elaboró un algoritmo en el que se explica claramente qué tipo de perfil de trombofilia

se recomienda solicitar al paciente, de acuerdo con los episodios presentados y su localización (**Figura 1**).

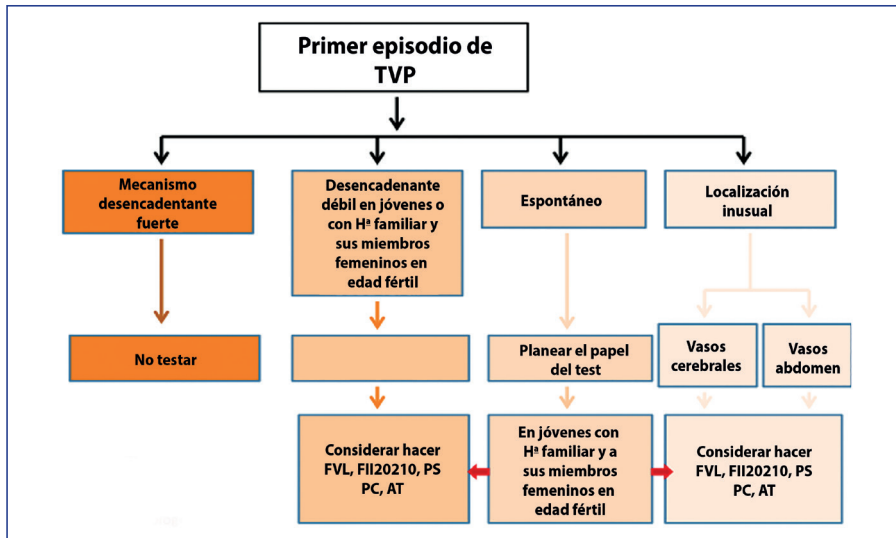


Figura 1. Algoritmo para solicitar perfil de trombofilia⁸

Realizar las pruebas del perfil de trombofilia permite, entre otras acciones, explicar el porqué del episodio, implementar conductas terapéuticas específicas, establecer particularidades farmacológicas, considerar la intensidad y prolongación del tratamiento y adoptar actitudes preventivas en familiares portadores de defectos que no hayan presentado clínica manifiesta.

¿QUÉ PRUEBAS DE TROMBOFILIA SE RECOMIENDAN?

El sistema hemostático funciona como un mecanismo de defensa cuando existe una lesión en el endotelio; los vasos sanguíneos, las plaquetas y todos los componentes de la sangre se activan para detener la pérdida sanguínea, una vez conformado el coágulo en el sitio de lesión y reparado el daño, aquél es retirado por elementos fibrinolíticos que conducen a su degradación. A su vez, intervienen las proteínas anticoagulantes como la proteína S (PS), la proteína C (PC) y la antitrombina (AT), anticoagulantes naturales que juntos integran el sistema de regulación evitando la formación de más coágulos de manera descontrolada.

Por lo anterior, es fundamental en pacientes que han desarrollado eventos trombóticos conocer la concentración y variación en los niveles de anticoagulantes naturales del sistema hemostático y con ello descartar que ésta sea una de las causas.

En el algoritmo (**Figura 1**) se observa que la trombofilia puede ser de tipo congénito o adquirido, por lo que son necesarias las pruebas para cada una de ellas, aunque el laboratorio no cuente de momento con pruebas moleculares, se tiene al alcance un amplio panel de analitos para la diferenciación de cada una de las trombofilias (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pruebas de trombofilia congénita y adquirida⁹

Trombofilia congénita	Trombofilia adquirida
Deficiencia de antitrombina (AT) Deficiencia de proteína S (PS) Deficiencia de proteína C (PC) Factor V Leiden Protrombina (FII) G20210A Hiperhomocisteinemia	Anticoagulante lúpico (AL) Anticuerpos anti-β2 glucoproteína I Anti-β2 glucoproteína I (anti-β2GPI) Anticuerpos anticardiolipina (aCL)
Síntomas clínicos Tromboembolismo venoso (TEV) Complicaciones de embarazo recurrentes Asociación con historia familiar de TEV	Síntomas clínicos Trombosis arterial y venosa Complicaciones de embarazo recurrentes

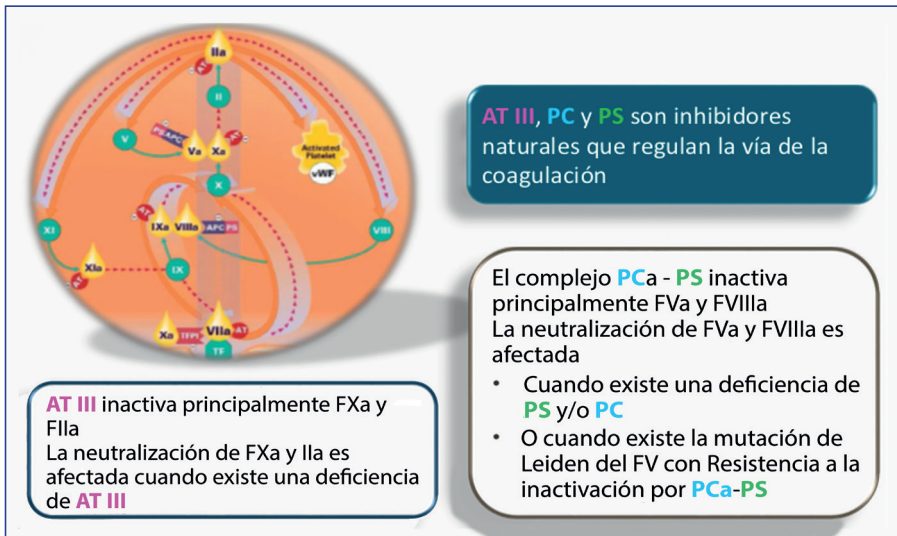


Figura 2. Equilibrio hemostático¹⁰

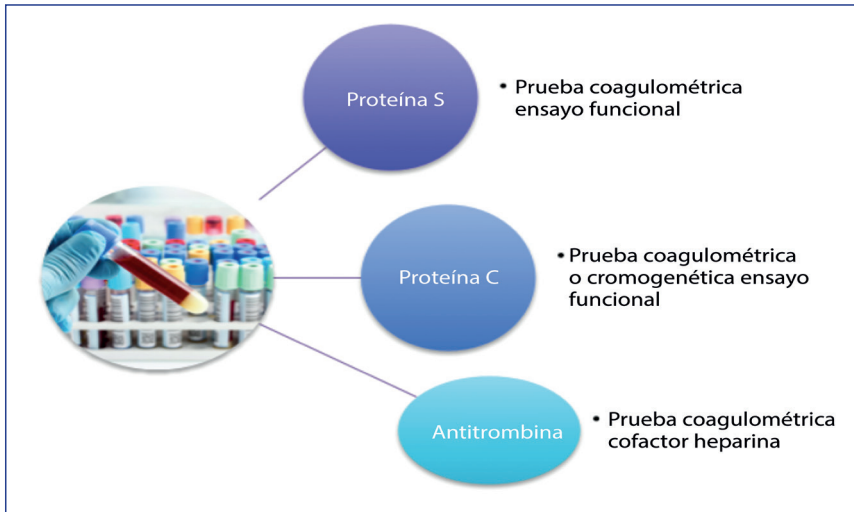


Figura 3. Panel de pruebas disponibles para trombofilia primaria¹⁰

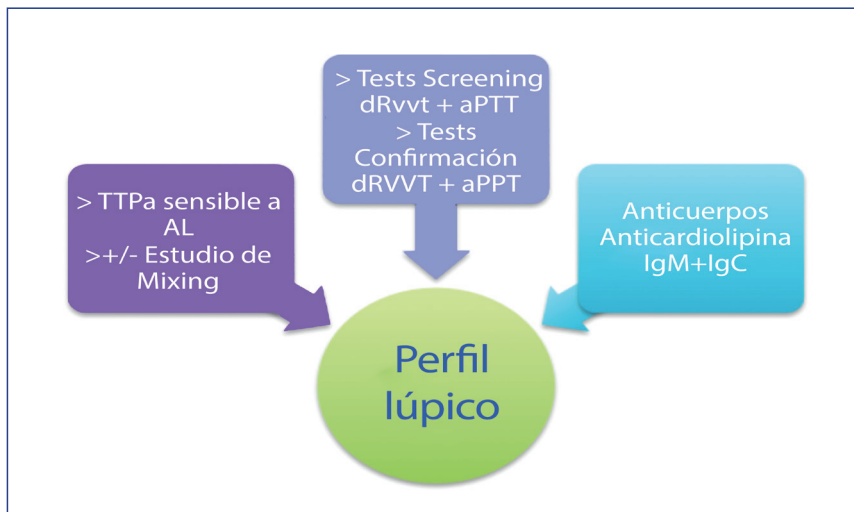


Figura 4. Panel de pruebas disponibles para trombofilia adquirida¹⁰

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES DE ACUERDO CON EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO

La determinación de las pruebas especiales de coagulación se merece una atención minuciosa, ya que existen factores inherentes al paciente que pueden afectar directamente el

resultado, entre ellos destacan los fármacos que el clínico prescribió para el tratamiento y que pueden dificultar la determinación.

En la **Tabla 3** se expone cómo los anticoagulantes administrados afectan directamente los resultados, esto con la finalidad de entender las interferencias causadas a las pruebas del perfil fibrinolítico y que el clínico tenga un panorama más amplio al momento de interpretar los resultados.

Tabla 3. Tipos de anticoagulantes y cómo afectan las pruebas

Anticoagulante	Afectación en los resultados
Proteína S	Acenocumarina, acenocumarol, cualquier medicamento que actúe directamente inhibiendo a los factores dependientes de la vitamina K
Proteína C	Acenocumarina, acenocumarol, cualquier medicamento que actúe directamente inhibiendo a los factores dependientes de la vitamina K
Antitrombina	Heparinas de bajo o alto peso molecular disminuyen la cantidad de antitrombina, no se recomienda si el paciente está bajo medicación
Anticoagulante lúpico	AVK, el paciente debe estar con un INR igual o menor que 1.5, si está por arriba hacer un mix con pool de plasma normal. Rivaroxaban falsos positivos

Se recomienda que la solicitud de las pruebas del laboratorio de trombofilia se difiera hasta 12 semanas luego del episodio agudo o al menos dos semanas después de terminar algún tratamiento anticoagulante oral, esto para evitar disminuciones falsas de las proteínas. Si el paciente se encuentra hospitalizado y está bajo alguno de los tratamientos antes mencionados, debe incluirse una nota en el resultado de la determinación, por ejemplo: “Determinación de antitrombina en un paciente con enoxaparina; AT: 45% paciente con anticoagulación que disminuye notablemente los resultados de la concentración de antitrombina, se recomienda una nueva determinación una vez concluida la anticoagulación o migrar a algún anticoagulante de tipo oral”.

Por otro lado, si el paciente de consulta externa acude a una determinación de anticoagulante lúpico y éste se encuentra medicado con apixaban o rivaroxaban, no se recomienda realizar la determinación del tiempo del veneno de víbora de Russel diluido, ya que el resultado puede ser falso positivo; en cambio, sí se recomienda realizar cardiolipinas, IgG e IgM, ya que el anticoagulante no interfiere en estas pruebas.

Si el paciente está medicado con anticoagulación oral (ACO) realizar un tiempo de protrombina siempre, si el INR es \geq a 1.5, procede la determinación del AL con veneno de víbora de Russel; por el contrario, si el INR es superior a este rango realizar una mezcla con plasma normal para atenuar la anticoagulación.

VARIABLES PREANALÍTICAS QUE IMPACTAN EN LOS RESULTADOS DEL PERFIL DE TROMBOFILIA

La fase preanalítica de cualquier prueba es crucial dentro del laboratorio, pero cuando se trata de pruebas especiales, lo es aún más, ya que cualquier interferencia directa o indirecta con el proceso afectará todo el resultado. Las principales deficiencias de anticoagulantes naturales se deben a errores cometidos en la fase preanalítica, por eso se mencionan a continuación las diferentes circunstancias que deben ser controladas para garantizar un resultado clínicamente útil para el paciente.

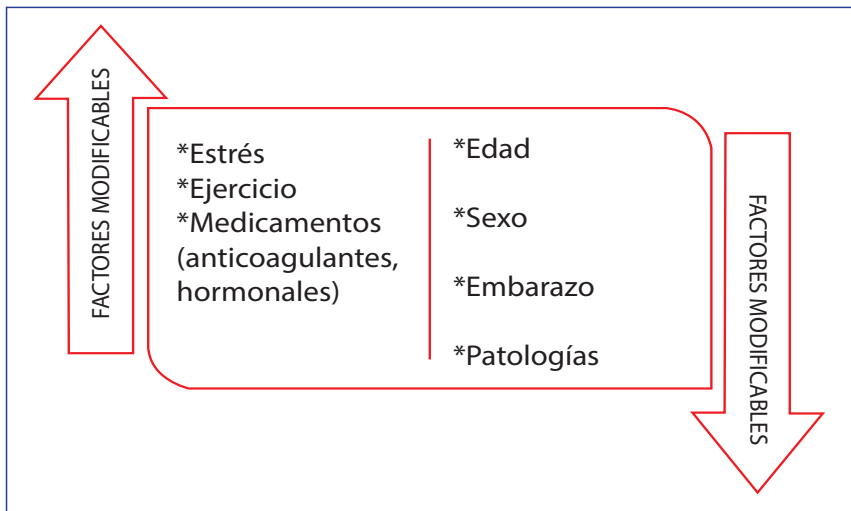


Figura 5. Factores a tomar en cuenta durante la fase preanalítica

Las pruebas de coagulación deben tomarse en un estado basal del paciente, cuidar que no haya realizado ejercicio intenso 30 minutos antes de la toma de muestra, preguntar qué tipo de medicamentos se administra y el diagnóstico. Dentro de las condiciones generales, el paciente debe cumplir con ciertos requisitos para la toma:

Ayuno mínimo de cuatro horas al momento de la punción.

No fumar dos horas antes de la toma.

No haber ingerido alcohol 24 horas antes.

Evitar la administración de sueros terapéuticos 24 horas antes.

Evitar las bebidas ricas en cafeína.

El aforo del tubo, la concentración de citrato de sodio (3.2 %) y la relación anticoagulante/sangre son de vital importancia dentro de la fase preanalítica. Por su parte, el torniquete no debe permanecer por más de un minuto en el brazo del paciente, una vez localizada la vena, debe ser retirado de manera inmediata al momento de la punción, además, es importante utilizar siempre torniquete tipo plano. En cuanto a la determinación de la anti-trombina, no utilizar la muestra que proviene de la línea o del catéter, ya que esa muestra está contaminada con heparina.

- Tubos de extracción
- Concentración de citrato de sodio
- Vidrio vs. plástico
- Tubos al vacío-orden
- Homogeneizar de manera adecuada los tubos
- Evitar toma de líneas arteriales o catéteres
- Contaminación con heparina
- Relación anticoagulante-sangre
- Hematocrito

Figura 6. Variables preanalíticas que deben tomarse en cuenta

En cuanto al orden de los tubos y su homogeneización, en la **Tabla 4** se expone la revisión más actual de la casa comercial que provee este material, así como las recomendaciones internacionales de la CLSI.³

Las pruebas especiales de coagulación no son de rutina, sino que se almacenan y se procesan en diferentes días del mes. Ante esta situación, deben considerarse las recomendaciones de almacenaje hasta su proceso.

Para determinar el anticoagulante lúpico, se requiere un plasma pobre en plaquetas y que las plaquetas suspendidas en el plasma sean las mínimas posibles, ya que son ricas en fosfolípidos y podrían ocasionar falsos negativos; por lo anterior se muestra en la **Figura 7** la forma correcta de separar una muestra para pruebas de anticoagulante lúpico. Es importante seguir siempre esta recomendación para la preparación adecuada de la muestra.

Tabla 4. H21-A5. Recolección, transporte y procesamiento de muestras de sangre para análisis³

Color	Contenido de tubo	Área de uso	Inversiones
	Frascos de hemocultivos; primero el aeróbico y después el anaeróbico.	Microbiología	5 veces
	Tubo de coagulación de citrato de sodio.	Coagulación (Tiempos de coagulación fibrinógeno, y agregación plaquetaria)	3 a 4 veces
	Tubo con gel separador de suero y activador de coagulación.	Química clínica	5 veces
	Tubo seco sin activador de coagulación (con silicón)	Química clínica, banco de sangre, serología	5 veces
	Gel separador y trombina	Obtención de suero rápido	5 a 6 veces
	Gel separador y heparina de litio	Química clínica en plasma	5 veces
	Tubo de heparina (de sodio/litio) con o sin gel separador de plasma.	Química clínica (urgencias), hematología (fragilidad osmótica)	8 a 10 veces
	Tubo con EDTAK	Hematología, banco de sangre	8 a 10 veces
	Gel separador y EDTAK	Determinaciones de carga viral	8 a 10 veces
	Oxalato de potasio/Naf	Química clínica, pruebas de lactato y glucosa	8 veces

Modificada de: H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing

Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard -- Six Edition

8.10 Step 10: Order of draw
 Order of draw is recommended for both glass and plastic venous collection tubes when drawing multiple specimens for clinic laboratory during a single venipuncture for to avoid possible error due to additive carryover. All additive tubes should be filled to their stated volumes

- 1) Blood culture tube
- 2) Coagulation tube (eg, blue closure)
- 3) Serum tube with or without clot activator, with or without gel (eg, red closure)
- 4) Heparine tube with or without gel plasma separator (eg, green closure)
- 5) EDTA tube with or without gel separator (eg, green closure)
- 6) Gicolitic inhibition (eg, gray closure)

Tabla 5. Recomendaciones de almacenaje de pruebas especiales

Pruebas	Tipo de centrifugación (1500 g)	Almacenaje (gradilla pruebas especiales)
Anticoagulante lúpico	Doble centrifugación	Refrigeración a -30°C
Antitrombina	Centrifugación sencilla de manera inmediata	Refrigeración a -30°C
Proteína C	Centrifugación sencilla de manera inmediata	Refrigeración a -30°C
Proteína S	Centrifugación sencilla de manera inmediata	Refrigeración a -30°C

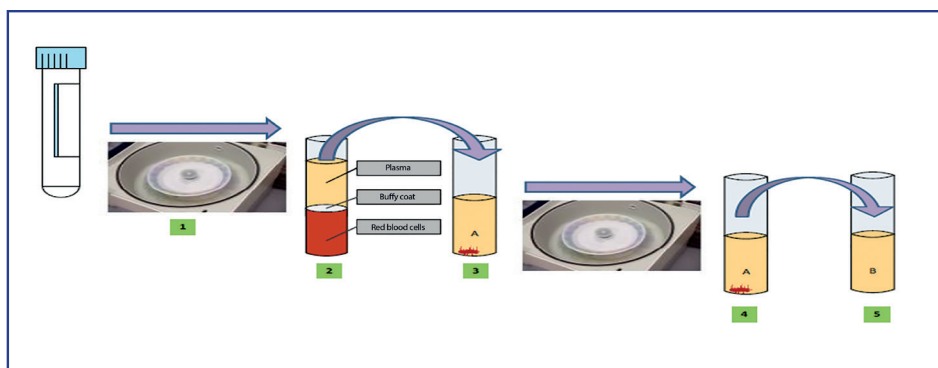


Figura 7. Procedimiento de doble centrifugado⁵

No hay recomendaciones publicadas sobre cómo manipular varios tubos de muestras del mismo paciente. Si se recolectan varios tubos de muestras de un paciente, el PPP de cada tubo de muestra centrifugado se puede transferir a tubos de polipropileno individuales o, como alternativa, se pueden juntar y luego dividirlos proporcionalmente en los tubos de polipropileno. Se desaconseja esta última opción porque el plasma de un tubo de mala calidad (por ejemplo, con coágulos) podría mezclarse con otros que se recogieron correctamente, contribuyendo significativamente a un error de preexamen. Es imperativo revisar cada tubo individualmente para asegurarse de que una muestra no esté coagulada.

➤ **Desorden auto-inmune y trombofilia adquirida caracterizada por**

- ↳ **Trombosis venosa o arterial**
- ↳ **Complicaciones en el embarazo** como pérdidas recurrentes o preeclampsia severa (hipertensión arterial-proteinuria)

➤ **Síndrome raro, con mayor prevalencia en mujeres que en hombres**

En casos raros, SAF puede llevar a un fallo orgánico debido a la trombosis generalizada
=> síndrome antifosfolípidos catastrófico

Producido por anticuerpos antifosfolípidos

AAF AL

➤ **AL y AFF** es una familia heterogénea de auto-anticuerpos

↳ Se unen e inhiben complejos de **proteínas-fosfolípidos**:

- Fosfolípidos aniónicos** (cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol)
- Proteínas**: protrombina, b2

glicoproteína 1

➤ **AL y AFF** incluyen una **mezcla muy heterogénea** de anticuerpos

anti-β₂-glycoprotein I antibody

β₂-glycoprotein I

inhibition by antibody

binding and conformational change

AAF AL

Detección por ELISA (inmunológico)

Detección específica de aCL y aβ₂-GPI

Detección por pruebas cronométricas (funcionales)

Detección de la inhibición de la coagulación y de la presencia de Ac

Figura 8. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), determinación de anticoagulante lúpico⁶

RECOMENDACIONES INTERNACIONALES⁵

Este tipo de pruebas exige que cada laboratorio se apegue a recomendaciones de expertos y estandarizar el proceso en cada uno, en la **Tabla 6** se describen las últimas recomendaciones revisadas, las que actualmente se utilizan en el laboratorio son las guías ISTH 2014.⁶

Tabla 6. Recomendaciones para las pruebas⁵

Área de recomendación	ISTH 2014	BCSH 2012	CLSI 2014
Preparación simple	Doble centrifugación	Doble centrifugación	Doble centrifugación
Pruebas a utilizar	dRVVT y TTPa	dRVVT más TTPa y otras	dRVVT y TTPa y/u otras
Orden de pruebas	Screen-mix-confirm	Screen-mix-confirm	Screen-mix-confirm
Ratio derivado	NPP denominador	NPP denominador	R1 media nominada
R1/Punto de corte	99 th percentil	97.5 percentil (Gaussian)	97.5 percentil (Gaussian)
Cálculo de fosfolípidos dependientes	% de corrección de screen por confirmación o LA ratio (screen/confirm)	% de corrección de screen por confirmación o LA ratio (screen/confirm)	% de corrección de screen por confirmación o LA ratio (screen/confirm)
Mezcla pool plasma	Mezcla 1:1 pool plasma e interpretarlo al punto de corte de la prueba	1:1 pool plasma corrección valor normal	Mezcla 1:1 pool plasma e interpretarlo al punto de corte de la prueba
Pacientes anticoagulados	Diluir plasma si: INR < 1.5; mezcla con NPP si INR: > 1.5 < 3.0	Screen y confirm en 1:1	Screen y confirm en 1:1
Pacientes con heparina no fraccionada	Interpretar con cuidado	No se recomienda	Se puede detectar LA sólo cuando la heparina es neutralizada
Reporte	Recomendado	Recomendado	Recomendado

¿EN QUÉ CASOS EVALUAR LA PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO?

En algunos casos es posible detectar la presencia de AL de forma aislada en los pacientes de la consulta externa u hospitalizados que, sin causa aparente, experimentan una prolongación importante del TTPa que no se corrige con la mezcla de plasmas normales, o simplemente pacientes que ya están bajo tratamiento y se sospecha de la presencia de estos anticuerpos porque han tenido algún tipo de trombosis.

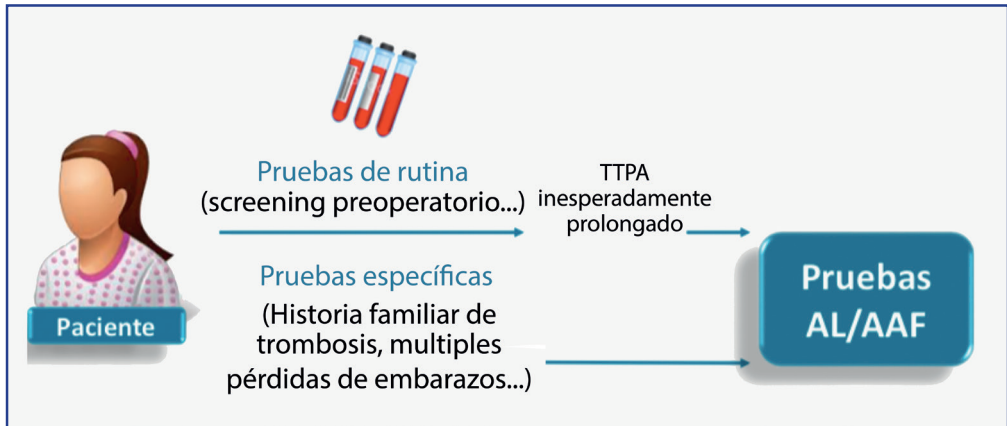


Figura 9. Evaluación de la presencia de anticoagulante lúpico⁶

¿CÓMO ABORDAR UN TTPa PROLONGADO DE MANERA INESPERADA?

Tomar en consideración que no todos los tiempos prolongados se deben a la presencia de AL. Hacer sólo corrección con una mezcla de plasmas y dar una recomendación.

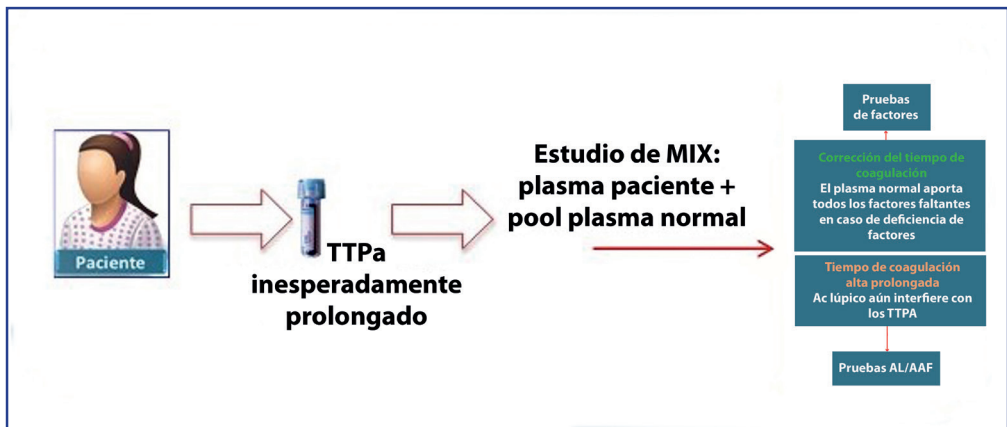


Figura 10. Abordaje de un TTPa inesperadamente prolongado⁶

CORRECCIÓN DE TTPa

Para saber si se corrige el resultado obtenido de la mezcla, éste debe ser igual o con una diferencia de ± 5 segundos el valor de referencia, puede aplicarse un cálculo matemático llamado Índice de Rossner que indicará si se corrigió o no; ambos son válidos.

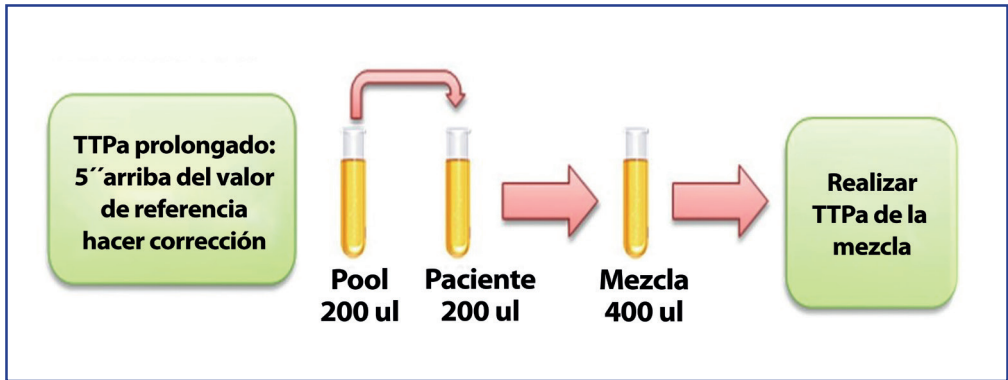


Figura 11. Corrección de TTPa¹¹

$$IR = \frac{TTPa_{CORREC} - TTPa_{TEST}}{TTPa_{PAC}} \times 100$$

< 12 = SÍ CORRIGE

> 12 = NO CORRIGE

Figura 12. Fórmula de corrección

A todos los pacientes que se les solicite la prueba de anticoagulante lúpico se les debe seguir el siguiente algoritmo (Figura 13).

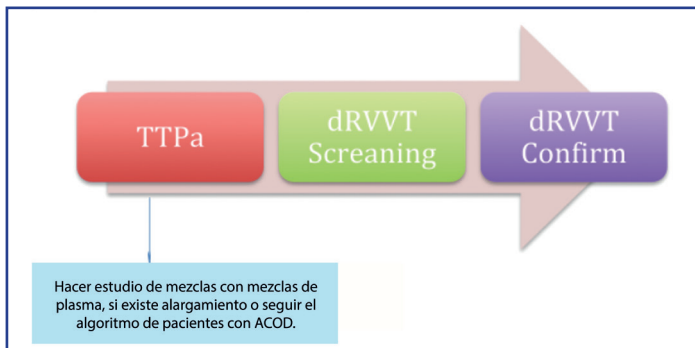


Figura 13. Algoritmo para la solicitud de anticoagulante lúpico

Para determinar AL, en el laboratorio se utilizan reactivos dotados con veneno de víbora de Russel; uno con fosfolípidos diluidos (screen) y otro con fosfolípidos concentrados (confirmatorio), ambas pruebas se hacen siempre juntas.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El reporte final aparecerá como “Positivo” o “Negativo” según corresponda, en el instrumento tendremos resultados en segundos y en razón normalizada.

Indistinto al resultado obtenido en una primera determinación, siempre debe solicitarse una nueva determinación 12 semanas después de la prueba, de acuerdo con las recomendaciones internacionales.⁷

Positivo o negativo	Prueba realizada con veneno de víbora de Russel, de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales, es recomendable NO tomar este resultado como definitivo, debe realizarse una segunda determinación 12 semanas después de ésta.
---------------------	--

FUENTES CONSULTADAS

1. <https://clsi.org/standards/products/hematology/documents>.
2. https://www.isth.org/page/Published_Guidance.
3. H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing PlasmaBased Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, 2008.
4. H60-A Laboratory testing for Lupus Anticoagulant: Approved guideline 2014.
5. Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:163-171.
6. Pengo V, Tripodi A, Reber G et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-1740.
7. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chemistry* 2001;47:9 1597-1606.
8. Connors, JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:1177-1182.
9. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost* 2016;115(1):25-30.
10. Favaloro EJ. The futility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(4):499-503.
11. Benzon HT, Park M, McCarthy RJ, Kendall MC, Lindholm PJ. Mixing studies in patients with prolonged activated partial thromboplastin time or prothrombin time. *Anesth Analg* 2019;128(6):1089-1096.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Luis Hernández Urquieta, Arturo Orea Tejeda, José Luis Sandoval Gutiérrez

*Amnesia de pelear por respirar,
deseo de rendirse en soledad.
Oxígeno golpeando una pared,
el pulso tropezando sin radar.
Colapsa corazón a su merced,
morir será mejor que recordar.*
Ricardo Arjona

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad debilitante que provoca remodelado vascular, aumento de la resistencia arterial pulmonar, insuficiencia cardiaca (IC) derecha y, finalmente, la muerte. Afecta aproximadamente al 1% de la población global del mundo, y aumenta al 10% en personas mayores de 65 años, siendo la enfermedad del corazón izquierdo la causa más común de HAP.

La fisiopatología entre los grupos de HAP es prácticamente igual en la mayoría de los casos, sólo el desencadenante marca la diferencia entre cada grupo.

Los síntomas de la HAP van de acuerdo con el grado de disfunción ventricular derecha, los más frecuentes son: disnea, fatiga, debilidad, angina y síncope. Puede haber hemoptisis debido a la distribución anormal del flujo sanguíneo, sibilancias por compresión de vías aéreas importantes y ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente y angina.

Para el diagnóstico se emplean radiografía de tórax y ecocardiografía, pero el diagnóstico definitivo requiere cateterismo cardiaco derecho y pruebas de reactividad vascular

pulmonar, mientras que el pronóstico de la HAP es pobre en ausencia de tratamiento; sin embargo, con una terapia adecuada la supervivencia a tres años puede aumentar entre un 70 y un 80%.

DEFINICIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en posición supina en reposo, calculada mediante cateterismo cardiaco derecho, comparada con la PAPm normal, que en reposo es de 14 ± 3 mmHg con un límite superior de normalidad de 20 mmHg. Se caracteriza por ser una enfermedad debilitante que provoca remodelado vascular, aumento de la resistencia arterial pulmonar, insuficiencia cardiaca (IC) derecha y, finalmente, muerte.² Aunque en la actualidad no se incluye el término HAP inducida por ejercicio, la OMS lo define como una presión de > 30 mmHg al realizar una actividad física.¹⁻³

Existen diversas definiciones hemodinámicas de HAP de acuerdo con el sitio comprometido, entre las que destacan:

- HAP precapilar cuando la PAPm es > 25 mmHg y la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) < 15 mmHg.
- La HAP postcapilar cuando la PAPm es > 25 mmHg y la PEP de > 15 mmHg.
- La HAP postcapilar aislada, que tiene un gradiente transpulmonar diastólico (GTPd) < 7 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) de < 3 unidades Wood (UW).
- La HAP combinada precapilar y postcapilar con un GTPd > 7 mmHg y una RVP de > 3 UW.¹
- La HAP más común es la HP postcapilar, la cual se muestra por una PEP > 15 mmHg, lo que implica a la enfermedad cardiaca izquierda y es la causa más frecuente de HAP.⁴

En muchos estudios, una PAPm < 20 mmHg, una presión sistólica del ventrículo derecho de 35 mmHg (rango normal de 24 a 30 mmHg) o ambas, han sido utilizadas como punto de corte para definir la HAP como enfermedad pulmonar.⁵

CLASIFICACIÓN

La HAP se clasifica de acuerdo con la etiología, presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategias de tratamiento; la más aceptada es la de Simonneau y cols. que separa la HAP en cinco grupos principales (**Tabla 1**).³

Desde el punto de vista funcional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide la HAP en cuatro clases (**Tabla 2**).

Tabla 1. Última actualización de la clasificación de HAP³

Grupo	Descripción
Grupo I. HAP	<ul style="list-style-type: none"> -HAP idiopática -HAP hereditaria -Inducida por drogas y toxinas -HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis -Respondedores a largo plazo a bloqueadores de los canales de calcio -Con características manifiestas de afectación venosa/capilar (EVO/HCP) -Persistente del síndrome del recién nacido
Grupo II. HP debida a enfermedades del corazón izquierdo	<ul style="list-style-type: none"> -Debida a insuficiencia cardiaca con FEVI preservada -Debida a insuficiencia cardiaca con FEVI reducida -Enfermedad valvular del corazón -Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP postcapilar
Grupo III. HP debida a enfermedad pulmonar, hipoxia o a ambas	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -Enfermedad restrictiva del pulmón -Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo -Hipoxia sin enfermedad pulmonar -Trastornos pulmonares del desarrollo
Grupo IV. HP debida a obstrucciones de la arteria pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> -HP tromboembólica crónica -Otras obstrucciones de arterias pulmonares
Grupo V. HP desconocida y/o mecanismos multifactoriales	<ul style="list-style-type: none"> -Trastornos hematológicos -Trastornos sistémicos y metabólicos -Cardiopatía congénita compleja -Otros -Cardiopatía congénita crónica

HAP= hipertensión arterial pulmonar, HP= hipertensión pulmonar, EVO= enfermedad veno-oclusiva, HCP= hemangiomatosis capilar pulmonar, FEVI= fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

EPIDEMIOLOGÍA

La HAP afecta aproximadamente al 1% de la población global en el mundo y aumenta al 10% en personas mayores de 65 años.⁷ El 75% de los pacientes con enfermedad del corazón izquierdo llega a desarrollarla, mientras que el 10% puede presentar una forma combinada de HAP, pre y postcapilar.⁸⁻¹⁰ En reportes de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) entre

Tabla 2. Clasificación funcional de la OMS para HAP⁶

Clase	Descripción
Clase I	Pacientes con HP, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o síncope
Clase II	Pacientes con HP con ligera limitación de la actividad física. Asintomáticos en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga, dolor torácico o síncope
Clase III	Pacientes con HP con una marcada limitación de la actividad física. Asintomáticos en reposo. Menos de la actividad física ordinaria causa disnea o fatiga, dolor torácico o síncope
Clase IV	Pacientes con HP con imposibilidad para realizar alguna actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga siempre está presente en reposo. La incomodidad aumenta con cualquier actividad física

HP= hipertensión pulmonar, IC= insuficiencia cardiaca.

1981 y 1985, la media de edad en los pacientes con HAP fue de 36.4 años, pero actualmente está entre los 50 y 65 años con predominio del sexo femenino. El incremento en la edad se debe principalmente a la detección de HAP en pacientes mayores y no a cambios actuales en el fenotipo biológico de la HAP.^{1,2,11} En estos reportes, la distribución de los pacientes era de un 85.4% caucásicos, 12.3% afroamericanos y un 2.3% hispanos.²

Entre los pacientes con HAP, la mitad pertenece al grupo de hipertensión pulmonar idiopática (HAPI, con una incidencia de uno a dos casos por millón en países industrializados), hipertensión arterial heredable (HAPH) e HAP inducida por drogas (HAPD).

Entre las enfermedades asociadas a la HAP, las del tejido conectivo son las más frecuentemente encontradas, seguidas de las cardiopatías congénitas. De las primeras, la más común es la esclerosis sistémica, aunque también se ha encontrado una alta prevalencia de HAP asociada con uso de anorexigénicos (9.5%) y a la infección por VIH (6.2%).^{1,2} En tanto que el 80% de los pacientes con HAPI se encuentran dentro de la clase funcional III y IV de la clasificación de la OMS.¹¹

Como se mencionó, de todas las formas de HAP la relacionada con la enfermedad del corazón izquierdo es la más prevalente (grupo II).¹² También se ha encontrado que el 100% de los pacientes con valvulopatía mitral sintomática, el 65% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática y el 80% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión preservada (ICFep) pueden desarrollar HAP.⁹

El segundo grupo más grande de pacientes con HAP de causas identificables es el III, que comprende las enfermedades que comprometen el pulmón;⁸ de éstas, las principales son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

La incidencia de HAP en EPOC no es clara, con rangos que van desde el 30% hasta el 70% de los pacientes en diferentes estudios, mientras la HAP severa se ha encontrado en rangos del 1 al 3% de los pacientes con EPOC.¹³ Lo mismo ocurre con la FPI, que tiene prevalencias del 32 al 84%.

La prevalencia en SAOS es complicada, ya que la mayoría de los pacientes tienen múltiples comorbilidades, aun así, la mayoría de los estudios sugieren una prevalencia del 20 al 30% de HAP.⁵

La HAP tromboembólica crónica (HAPTEC) (grupo IV) es una complicación del embolismo pulmonar. Se sabe que su incidencia real tras un evento de embolia pulmonar (EP) es del 0.5 al 2%.¹⁻¹⁴ Por lo tanto, entre los factores de riesgo para el desarrollo de HAP, se encuentran los siguientes:

1. Drogas y toxinas
 - a. Definitivo: aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina, desatinib, metanfetaminas.
 - b. Probables: cocaína, fenilpropanolamina, l-triptofano, anfetaminas, interferón alfa, agentes alquilantes, bosutinib, antivirales contra el virus de la hepatitis C, leflunomida e indirubin.
2. Demográficos y condiciones médicas
 - a. Definitivos: sexo femenino.
 - b. Probables: embarazo, hipertensión arterial sistémica.
 - c. Improbables: obesidad.
3. Enfermedades
 - a. Definitivas: Infección por VIH.
 - b. Muy probables: hipertensión portal/enfermedad hepática, enfermedades del colágeno vascular, cortocircuitos cardiopulmonares sistémicos congénitos, esplenectomía.
 - c. Posibles: enfermedades de la tiroides.^{3,11}

En México no existen datos específicos sobre la prevalencia de la HAP en la población, por lo que en 2015 inició el Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar (REMEHIP) que pretende identificar el perfil clínico, atención médica, tendencias terapéuticas y evolución en pacientes mexicanos adultos y pediátricos con hipertensión pulmonar, con un reclutamiento de 12 meses y un seguimiento de cuatro años.¹⁵

FISIOPATOLOGÍA

La HAP se caracteriza por un remodelado obstructivo de la pared vascular pulmonar en respuesta al aumento en la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar

(RVP), lo que favorece el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Se caracteriza por acumulación de diferentes células vasculares en la pared arterial pulmonar, entre éstas se encuentran células musculares lisas de la arteria pulmonar, células endoteliales, fibroblastos, miofibroblastos y pericitos, además de pérdida de arterias precapilares y una respuesta inflamatoria perivascular exagerada con infiltración de células inflamatorias, como linfocitos B y T, células mastoides, células dendríticas, macrófagos, por mencionar algunas.¹⁶

La HAP del grupo I puede deberse a múltiples causas, entre ellas hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), hipertensión arterial pulmonar hereditaria (HAPH) e hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas (HAPD), estas alteraciones de la vasculatura pulmonar afectan mayoritariamente a las arterias pulmonares de pequeña resistencia, lo que conlleva hiperplasia, hipertrofia de la media, proliferación adventicia, trombosis in situ e inflamación. La lesión patognomónica de la HAP es la arteriopatía plexiforme (**Figura 1**).

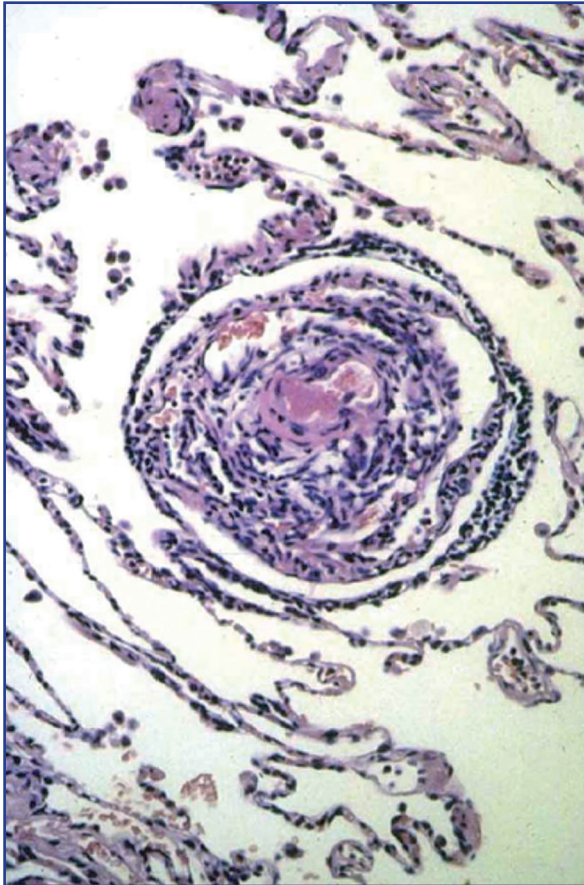


Figura 1. Típica lesión histológica plexiforme, distintivo de la HAP²⁰

Todo esto produce alteraciones en el ventrículo derecho (VD) con elevación de postcarga por aumento de las resistencias vasculares periféricas (RVP) que induce hipertrofia ventricular derecha, la cual puede ser adaptativa o maladaptativa. La disfunción vascular pulmonar también es debida al aumento de las sustancias vasoconstrictoras en las arterias pulmonares pequeñas. La proliferación vascular desempeña un papel crucial en la activación de los factores inducibles de hipoxia (HIF-1) y del factor nuclear activado por células T (NFAT), así como de la disminución de la expresión de los canales de potasio dependientes de voltaje (Kv1.5 y Kv2.1). Todos estos cambios conducen, a la larga, a insuficiencia cardiaca (IC) del VD y muerte.²

La fisiopatología entre los grupos de HAP es prácticamente igual en la mayoría de los casos, sólo el desencadenante puede marcar la diferencia entre cada grupo. El caso de la HAP con enfermedad del lado izquierdo (grupo II) difiere un poco, debido a que el mecanismo fisiopatológico se debe a la transmisión retrograda de las presiones de llenado desde las cavidades izquierdas, que se desarrollan debido a disfunción ventricular izquierda sistólica, diastólica o ambas, a la insuficiencia/estenosis mitral, a la disminución del compliance auricular izquierdo y al aumento de la postcarga por rigidez vascular o estenosis aórtica (**Figura 2**).¹⁰

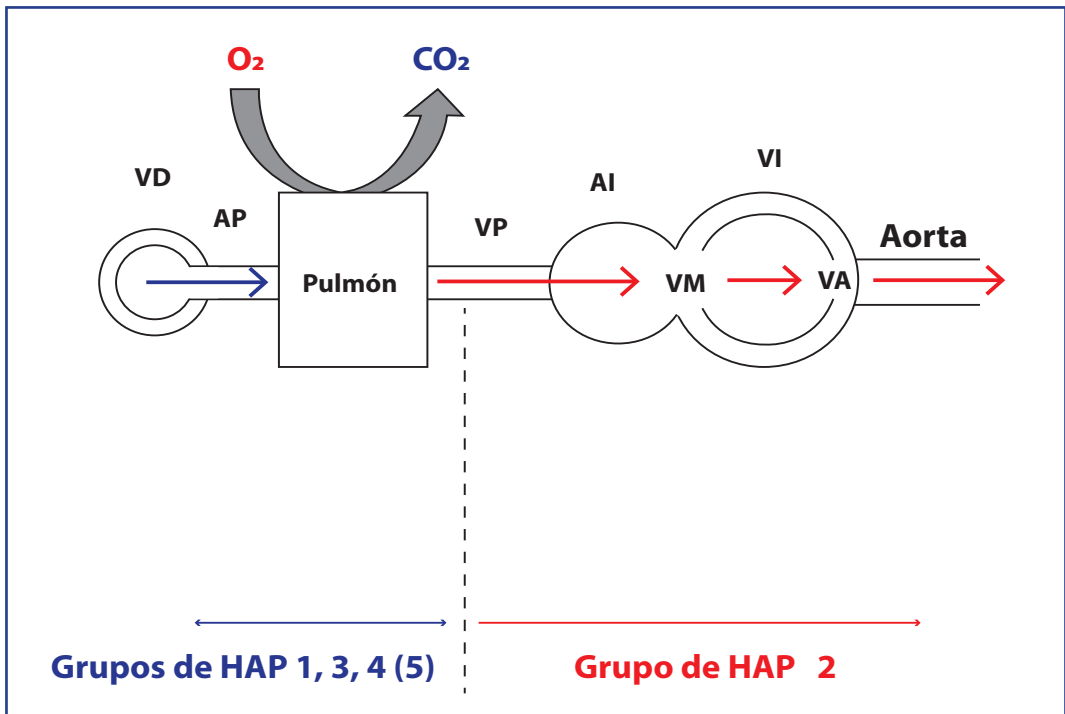


Figura 2. Representación esquemática de las diferencias en el nivel de obstrucción según el grupo de HAP¹⁰

VA= válvula aórtica, AI= aurícula izquierda, VI= ventrículo izquierdo, VM= válvula mitral, VD= ventrículo derecho, AP= arteria pulmonar, VP= vena pulmonar.

En el grupo III, las alteraciones que incluyen las clásicas lesiones plexiformes¹⁷ son desencadenadas por el tabaquismo,¹⁸ factor de riesgo muy común en los pacientes con EPOC. Aquí, la severidad de la hipoxemia se correlaciona con la elevación de la presión de la arteria pulmonar y la resistencia pulmonar.¹³

La HAPTEC (en el grupo IV) ocurre como consecuencia de embolismo pulmonar o por situaciones que van más allá de una trombosis. Al igual que en los grupos anteriores, el mecanismo obstructivo eleva la PAP, desarrollando las lesiones arteriales.¹⁹ Ésta también se ha relacionado con cortocircuitos ventriculoauriculares, marcapasos infectados o historia de esplenectomía.¹⁴

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los síntomas de la HAP se relacionan con el grado de disfunción ventricular derecha. Entre los más frecuentes se encuentran disnea, fatiga, debilidad, angina y síncope. La primera es el síntoma más frecuente, suele ser progresiva, inicialmente en ejercicio, seguido de fatiga y síncope. Estos síntomas, regularmente inespecíficos, retrasan de meses a años el diagnóstico.^{1,8}

Otros síntomas que pueden referirse son tos seca, náuseas y vómitos inducidos por esfuerzo. La distensión abdominal y el edema de tobillos, también comunes en esta enfermedad, suelen ocurrir conforme progresa la insuficiencia cardiaca derecha.¹

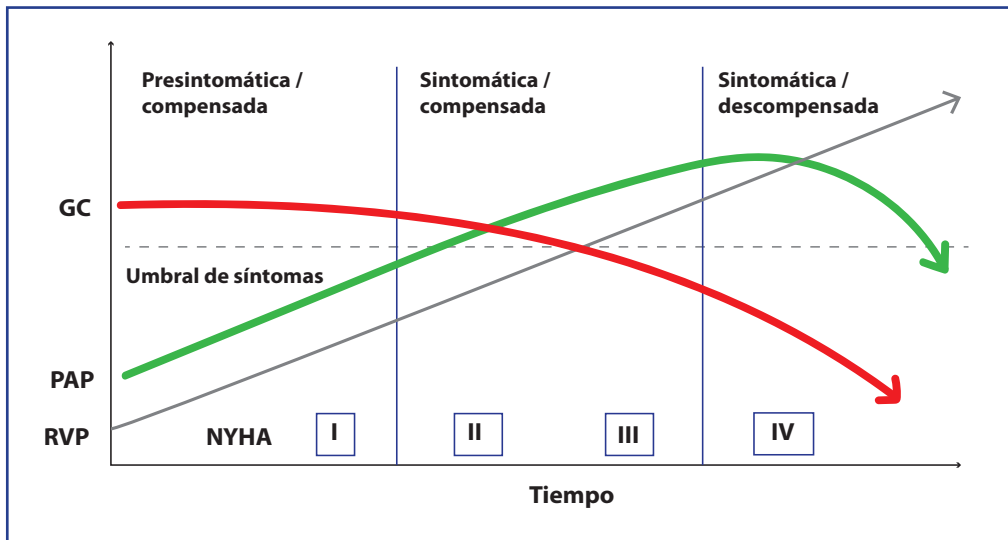


Figura 3. Progresión de la HAP²¹

GC= gasto cardiaco, NYHA= clase New York Heart Association Funcional, PAP= presión arterial pulmonar, PVR= resistencia vascular pulmonar.

También es posible que haya hemoptisis debido a la distribución anormal del flujo sanguíneo, sibilancias por compresión de vías aéreas importantes, ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente y angina por compresión del tronco coronario izquierdo. En algunos casos incluso puede haber disección aórtica con síntomas de taponamiento cardiaco.¹

La exploración física puede ser normal en sus etapas iniciales, pero puede sospecharse de sobrecarga del VD por signos como elevación paraesternal izquierda, desdoblamiento continuo del segundo ruido cardiaco, tercer ruido (del VD), soplo sistólico de regurgitación tricuspídea y soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. En estadios avanzados puede haber presión venosa yugular elevada, hepatomegalia, ascitis, edema periférico, palidez de extremidades, cianosis central y periférica, relacionados con la progresión de la disfunción del VD.^{1,8}

La progresión de la HAP puede ir desde una etapa presintomática compensada hasta una etapa sintomática descompensada (**Figura 3**).²¹

Los síntomas cardinales de la HAP son aumento de la disnea por ejercicio, bendopnea, fatiga, síncope inducido por ejercicio y edema.⁸

DIAGNÓSTICO

Aunque la confirmación diagnóstica se realiza con cateterismo cardiaco derecho, existen otras pruebas que pueden ayudar a la valoración del paciente con HAP.

El electrocardiograma es un estudio útil en la evaluación de pacientes con HAP. Las alteraciones electrocardiográficas se encuentran con mayor prevalencia en pacientes con HAP grave; de éstas, las más comunes son la P pulmonale, la desviación del eje a la derecha, la hipertrofia del VD, el strain del VD, el bloqueo completo de rama derecha y la prologación del complejo QTc.¹

En la radiografía de tórax pueden encontrarse alteraciones sugestivas de HAP como dilatación arterial pulmonar, crecimiento de la aurícula derecha (AD) y ventrículo derecho (VD) y congestión venosa pulmonar. Recordar que, en muchos casos, el grado de HAP no se correlaciona con el grado de las anomalías radiográficas.¹

En las pruebas funcionales y de gases arteriales a las que son sometidos los pacientes con HAP, generalmente se encuentra disminución de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), obstrucción de las vías aéreas periféricas, presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) normal o ligeramente baja y presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial disminuida. La hipoxemia nocturna y la apnea central del sueño pueden ocurrir hasta en un 70 u 80% de los pacientes.¹

La ecocardiografía permite visualizar los efectos de la HAP en el corazón y estimar la PAP con mediciones de Doppler de onda continua. Aunque puede ser muy útil en la evaluación de los pacientes con HAP por sí sola, no es suficiente para tomar una decisión sobre el tratamiento.

Tabla 3. Probabilidad de hipertensión pulmonar medida por ecocardiografía¹

Velocidad de pico de la regurgitación tricuspídea (m/s)	Presencia de otros signos ecocardiográficos de HP	Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar
< 2.8 o no medible	No	Baja
< 2.8 no medible	Sí	Intermedia
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	Sí	Alta
> 3.4	No requeridos	

El cálculo de PAP mediante ecocardiograma se basa en la velocidad de pico de regurgitación tricuspídea (VRT) y la presión de la aurícula derecha (PAD) por medio de la ecuación de Bernoulli y no por la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP); por lo tanto, un valor de pico de regurgitación tricuspídea por encima de 2.8 m/s es sugestivo de HAP (**Tabla 3**). A pesar de estas mediciones, la ecocardiografía no es adecuada para el tamizaje de la HAP leve y sintomática, pero sí puede ser una herramienta útil para detectar las alteraciones estructurales y funcionales causantes de la HP sospechada o confirmada.¹

La gammagrafía pulmonar ventilatoria/perfusoria es la técnica de tamizaje de elección para el diagnóstico de los pacientes con HAPTEC, tiene una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100%.¹

La tomografía computarizada (TC) puede utilizarse en caso de sospecha de HP, en el cual existe dilatación de la arteria pulmonar (AP, diámetro > 29 mm) o del cociente del diámetro pulmonar/aorta ascendente (< 1.0). Por su parte, la angio-TC de contraste de la AP puede ser necesaria para valorar a los pacientes candidatos a cirugía de HAPTEC y la angiografía pulmonar es útil para la evaluación de los pacientes con HAPTEC que podrían beneficiarse de una endarterectomía pulmonar.¹

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es una técnica muy utilizada para la evaluación del tamaño, morfología y función principalmente del VD, en caso de HAP. La presencia de reforzamiento tardío a la administración de gadolinio, la distensibilidad reducida de la AP y el flujo retrógrado son altamente predictivos de HAP.¹

Mediante el análisis de sangre y las pruebas serológicas es posible identificar la causa de algunas formas de HAP y detectar daño a diversos órganos.¹ Actualmente, se ha extendido el uso de los biomarcadores como el péptido natriurético cerebral (BNP) y la fracción

N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) como predictores de riesgo y mortalidad en pacientes con HAP.²²

Como se expuso al principio, el cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para la confirmación diagnóstica de los pacientes con HAP, pues permite evaluar el grado de deterioro hemodinámico y realizar pruebas de vasorreactividad pulmonar en pacientes seleccionados (del grupo I).¹ A pesar de eso, el estudio de la vasorreactividad pulmonar no está indicado en todos los pacientes, pues para aquéllos con enfermedad crónica del corazón izquierdo (grupo II) y enfermedades pulmonares (grupo III) que muestran signos de HAP ya no ofrece ventajas para la decisión del tratamiento.⁸

EVALUACIÓN

Por lo anterior, lo primero que debe realizar el médico de primer nivel ante pacientes con sospecha de HAP es una historia clínica completa, examen físico, electrocardiograma y una radiografía de tórax (**Figura 4**), para así referirlo al segundo nivel en donde se complementará el estudio con un ecocardiograma transtorácico en reposo y en ejercicio, pruebas de esfuerzo y estudios de laboratorios (BNP, NT-proBNP) (**Figura 5**). En caso de enfermedad del pulmón o corazón preexistente, no se recomienda realizar más pruebas.

Si hay sospecha de HAPI, HAPH o HAPD es conveniente referir al paciente al tercer nivel para realizar cateterismo cardiaco derecho con prueba de vasorreactividad.

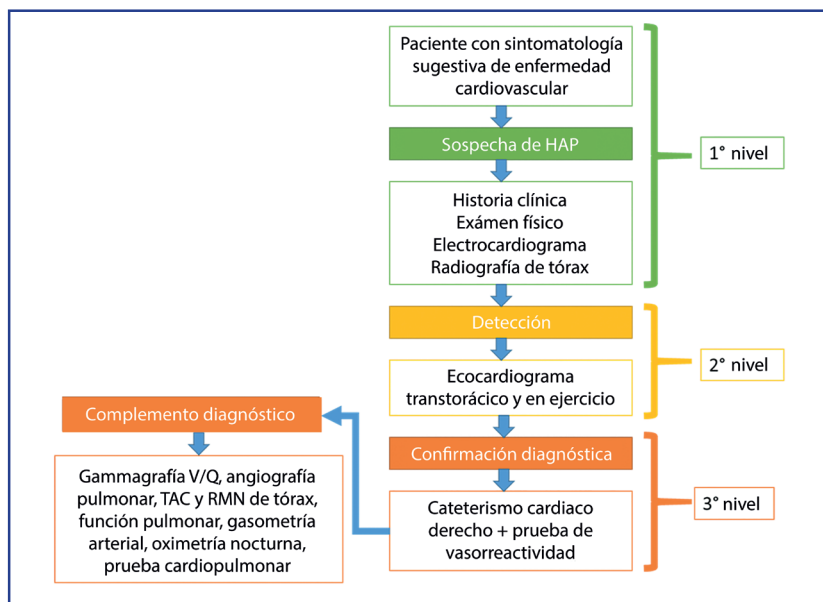


Figura 4. Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de HAPI, HAPH, HAPD por nivel de atención

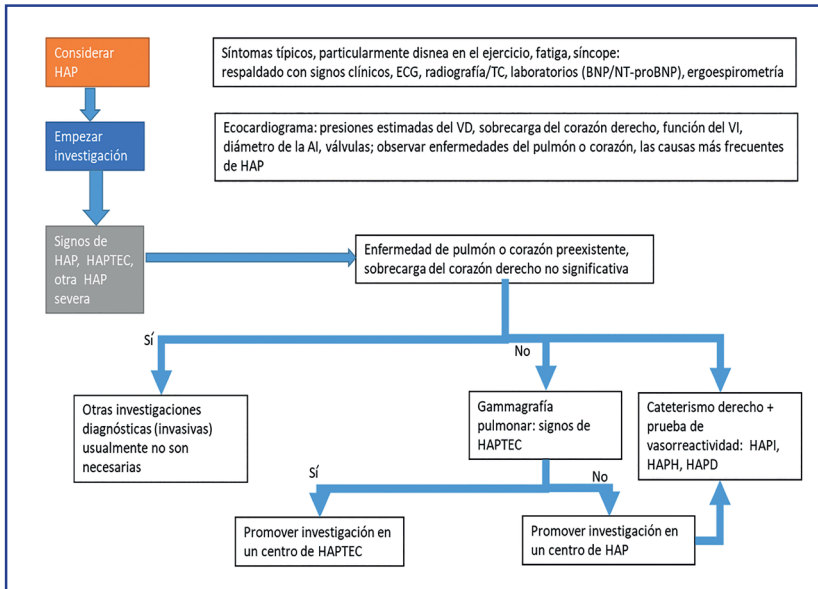


Figura 5. Algoritmo de procedimiento iniciales en la sospecha de HAP⁸

ECG= electrocardiograma, TC= tomografía computarizada, BNP= péptido natriurético cerebral, NT-proBNP= fragmento N-terminal del péptido natriurético procerebral, HAP= hipertensión arterial pulmonar, HAPTEC= hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, HAPI= hipertensión arterial pulmonar idiopática, HAPH= hipertensión arterial pulmonar hereditaria, HAPD= hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas.

En pacientes con HAPTEC el estándar actual sigue siendo la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión como el estudio de imagen inicial y la angiografía pulmonar invasiva con cateterismo cardiaco derecho como una modalidad confirmatoria.¹⁹ A partir de esto se decidirá el tratamiento adecuado para el tipo de HAP (figuras 6 a 9).

TRATAMIENTO

El tratamiento general de HAP es predominantemente sintomático, depende del tipo de HAP y de la severidad de la enfermedad.⁸ Antes, la terapia consistía en diuréticos, digoxina y oxígeno suplementario nasal, y en una minoría de casos anticoagulantes con warfarina;² actualmente se indica oxígeno suplementario para todo paciente que tenga hipoxemia con una pO₂ < 60 mmHg, mientras que la sangría también está indicada en pacientes con policitemia. En pacientes con signos de hiperhidratación están indicados los diuréticos, en ocasiones combinados con antagonistas del receptor de mineralocorticoides. La anticoagulación es obligada en pacientes con HAPTEC.⁸ Se ha descrito que la fisioterapia activa ayuda a mejorar la capacidad al ejercicio, la calidad de vida y las funciones cardiacas de los pacientes con HAP.²⁶

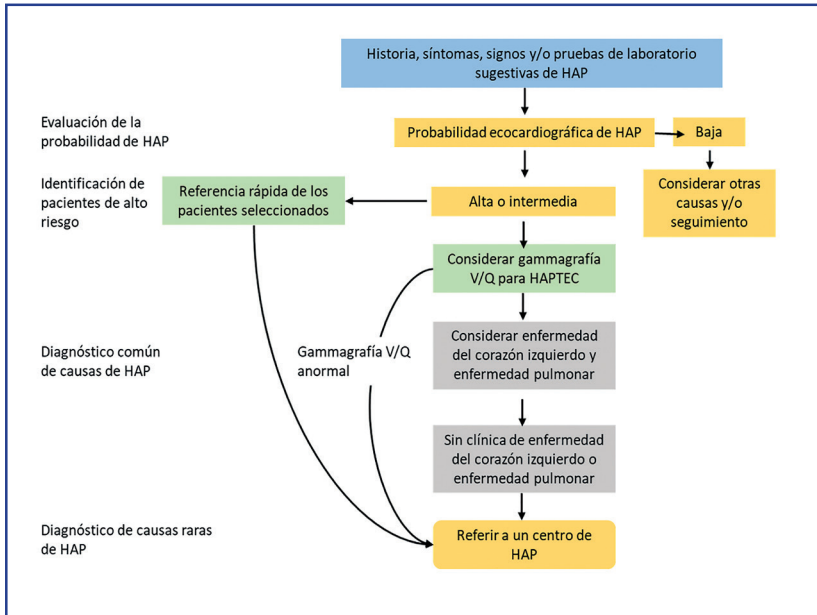


Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico de HAP y sus causas²³

HAP= hipertensión arterial pulmonar, HAPTEC= hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica.

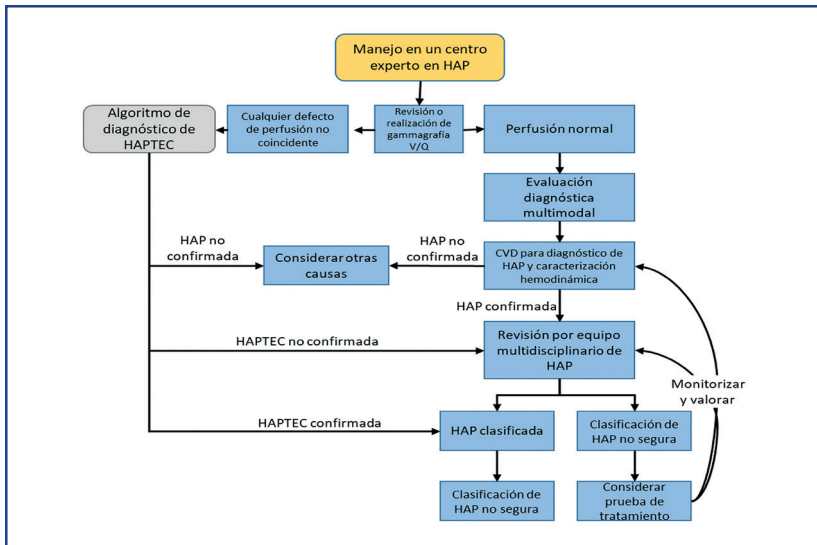


Figura 7. Algoritmo para el diagnóstico de HAP y sus causas en un centro experto en HAP²³

HAP= hipertensión arterial pulmonar, CVD= cateterismo de ventrículo derecho, HAPTEC= hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica.

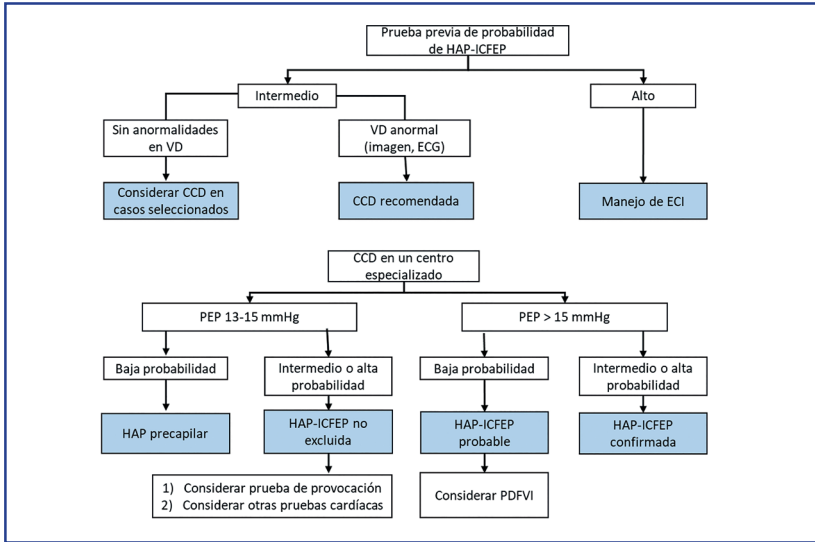


Figura 8. Algoritmo para la evaluación hemodinámica en la HAP debido a IC con fracción de expulsión preservada (ICFEP)²⁴

HAP= hipertensión arterial pulmonar, ICFEP= insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada, VD= ventrículo derecho, ECG= electrocardiograma, CCD= cateterismo del corazón derecho, PEP= presión de enclavamiento pulmonar, PDFVI= presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

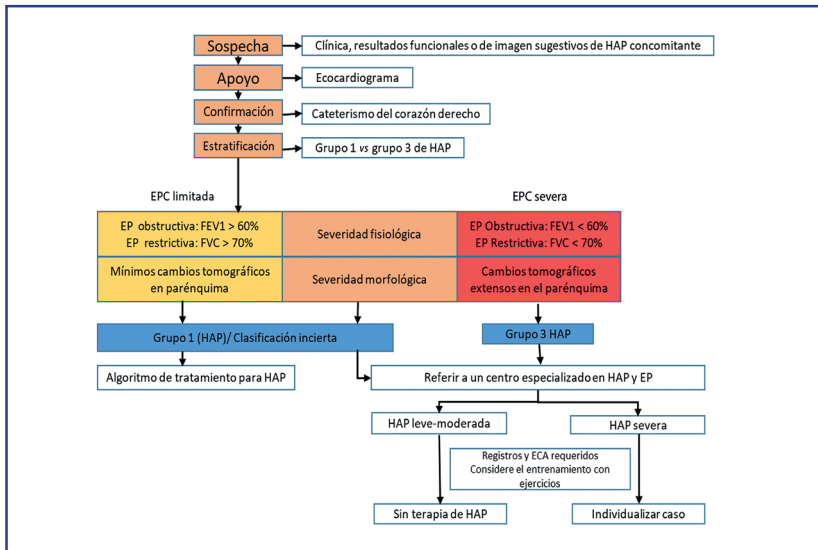


Figura 9. Algoritmo para la evaluación de la HAP en la enfermedad pulmonar crónica²⁵

HAP= hipertensión arterial pulmonar, EPC= enfermedad pulmonar crónica, EP= enfermedad pulmonar, ECA= estudio controlado aleatorizado.

El ejercicio es también parte integral de las medidas generales en los pacientes con HAP, pues se ha demostrado que una intervención por ocho semanas, que incluya ejercicios aeróbicos, resistencia y entrenamiento pulmonar, produce mejoras significativas en la potencia muscular.²⁷

Dentro de las medias farmacológicas, la FDA aprobó 12 medicamentos para el tratamiento de la HAP (**Tabla 2**).²

Antes de iniciar una terapia específica para la HAP, es importante hacer una evaluación del riesgo de mortalidad en HAP (**Tabla 3**).

El tratamiento dependerá del tipo de HAP; a los pacientes con HAPI, HAPH o HAPD (grupo I), quienes son identificados como respondedores al test de la vasorreactividad, durante el cateterismo derecho se les debe iniciar un tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio a altas dosis (amlodipino 20 mg/día).⁸

Tabla 2. Fármacos para el tratamiento de la HAP^{1,28,29}

Clase	Fármaco
Bloqueadores de los canales de calcio	Diltiazem (VO), nifedipino (VO), amlodipino (VO)
Antagonistas del receptor de endotelina	Ambrisentán (VO), bosentán (VO), macitentán (VO)
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Sildenafil (VO o IV), tadalafil (VO)
Estimulantes de la guanilato ciclasa	Riociguat (VO)
Análogos de prostaciclina	Epoprosterol (IV o CVC), iloprost (inhalado), treprostnil (SC, inhalado, IV e CVC), selexipag (VO)
Terapia combinada	Tadalafil + ambrisentán, sildenafil + bosentán, bosentán + epoprostenol o treprostnil, teprostnil + bosentán o sildenafil, sildenafil + epoprostenol, sildenafil + iloprost, bosentán + iloprost, riociguat + sildenafil

VO= vía oral, IV= intravenoso, CVC= catéter venoso central, SC= subcutáneo.

Tabla 3. Evaluación de los riesgos de HAP¹

Factores pronósticos	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope de repetición
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 M
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (> 65% de la predicción) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% de la predicción) VE/VCO ₂ 36-44.9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (< 35% de la predicción), VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiograma, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardiaco ≥ 2,5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardiaco 2.0-2.4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

AD= aurícula derecha, BNP= péptido natriurético cerebral, CF-OMS= clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, IC= insuficiencia cardiaca, NT-proBNP= fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral, PAD= presión auricular derecha, PM6M= prueba de marcha de seis minutos, RMC= resonancia magnética cardiaca, SvO₂= saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, VE/VCO₂= cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂, VO₂= consumo de oxígeno.

En el caso de que la prueba de la vasorreactividad haya sido negativa, el manejo inicial del paciente con HAP, se determina por la evaluación del riesgo (**Figura 10** y **Tabla 3**). En pacientes con riesgo bajo o intermedio se les debe administrar tratamiento inicial con monoterapia (ambrisentán o tadalafil) o combinación de oral con un análogo del receptor de la endotelina más un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (ambrisentán más tadalafil), o un inhibidor de la guanilato ciclasa (rociuat).⁸

Se ha encontrado que la terapia combinada puede llegar a disminuir un 67% los niveles de NT-proBNP en comparación con la monoterapia, debido a la disminución de la tensión de la pared de cavidades derechas.⁴ En pacientes con alto riesgo, se sugiere la combinación oral más un análogo de la prostaciclina (epoprostenol IV). La reacción al tratamiento debe ser verificada luego de cuatro o 12 semanas de iniciada y posteriormente con intervalos de dos a seis meses.⁸

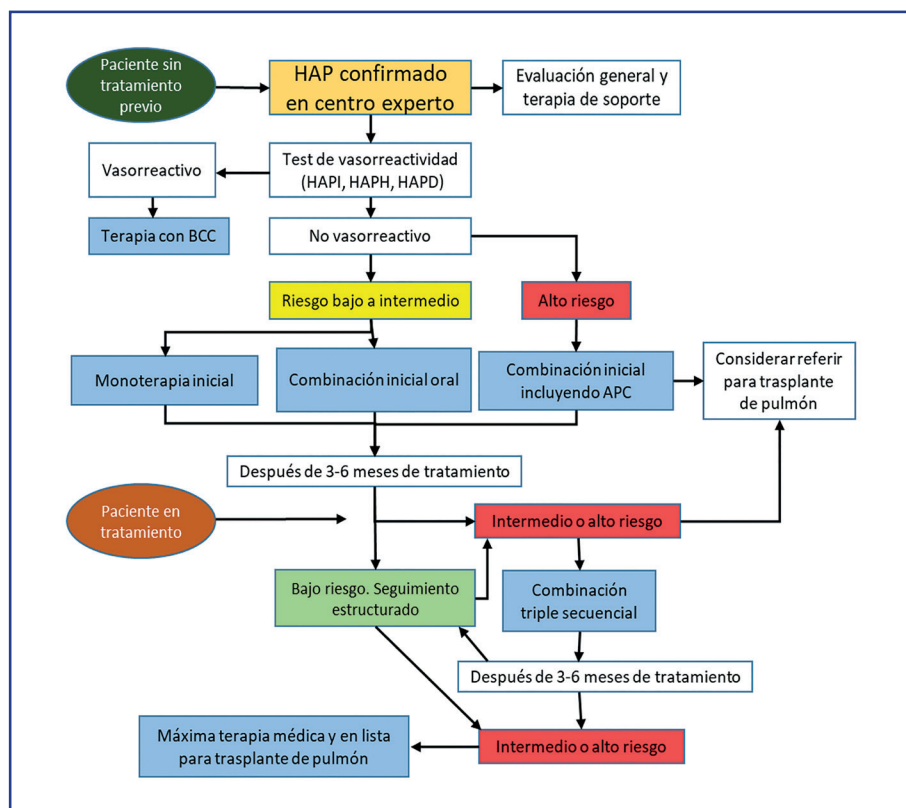


Figura 10. Algoritmo para el manejo de la HAP³²

HAP= hipertensión arterial pulmonar, HAPI= hipertensión arterial pulmonar idiopática, HAPH= hipertensión arterial pulmonar heredable, HAPD= hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas, BCC= bloqueadores de los canales de calcio, APC= análogos de la prostaciclina.

Tabla 4. Tratamiento del HAP en la enfermedad del corazón izquierdo¹⁰

Entidad	Tratamiento
Estenosis venosa pulmonar	Colocación de stent
Rigidez de la aurícula izquierda	Control de la frecuencia/ritmo de la fibrilación auricular
Estenosis mitral	Valvuloplastia, remplazo de válvula
Regurgitación mitral primaria/secundaria	Reparación quirúrgica de la válvula mitral, reemplazo de válvula mitral, reparación de válvula mitral por catéter, terapia médica y dispositivos de asistencia de del VI.
Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida	Diuréticos, IECAS / bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la neprilisina del receptor de angiotensina, betabloqueadores, antagonistas del receptor mineralocorticoide, ivabradina, resincronización cardiaca, ejercicio, trasplante cardiaco, dispositivo de asistencia, revascularización miocárdica
Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada	Diuréticos, control de la presión arterial, control de la frecuencia / ritmo de la fibrilación auricular, espironolactona
Estenosis aórtica	Remplazo quirúrgico de la válvula aórtica, implantación valvular aórtica por catéter
Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva	Betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, ablación septal con alcohol, miectomia quirúrgica
Regurgitación aórtica	Reemplazo valvular

Si a pesar de la terapéutica empleada el paciente continúa con una respuesta clínica inadecuada, se le deberá administrar una terapia secuencial doble o triple y considerar la posibilidad de referir al paciente para trasplante pulmonar.

El selexipag, un agonista del receptor de prostaciclina IP, se ha convertido en un tratamiento adecuado para disminuir complicaciones relacionadas con la HAP, además de ser una exce-

lente opción para retrasar la progresión de la HAP en pacientes con enfermedades del tejido conectivo; a pesar de esto, aún no se maneja como opción primaria de tratamiento.^{30,31}

En pacientes con enfermedad del corazón izquierdo (grupo II) y en enfermedad pulmonar (grupo III) ningún fármaco autorizado para el tratamiento de la HAP ha mostrado proveer efectos benéficos, incluso pueden ser perjudiciales; por lo tanto, no están recomendados.³³⁻³⁵ En el caso de los pacientes con enfermedad del corazón izquierdo (grupo II), el tratamiento estará determinado por la entidad que origina el cuadro (**Tabla 4**).¹⁰

Hasta el momento no hay datos concluyentes para el uso de la terapia específica para HAP en pacientes con HAP y enfermedad pulmonar (grupo III), son pocos los estudios en donde se ha demostrado beneficios, sólo algunos han demostrado que en pacientes con EPOC el tratamiento con los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 pueden reducir la resistencia vascular pulmonar, mejorar la calidad de vida, aunque sin un efecto significativo en el intercambio de gases. Por lo tanto el enfoque del tratamiento debe ser el de la patología pulmonar de base.^{13,35}

Los pacientes con HAPTEC (grupo IV) deben ser manejados en centros especializados en estas enfermedades (**Figura 11**) y, si son candidatos a cirugía, se les deberá realizar endarterectomía pulmonar. Si luego de este procedimiento los parámetros hemodinámicos se normalizan y el paciente se encuentra libre de síntomas, es suficiente mantener los seguimientos anuales, de lo contrario se deberá indicar tratamiento médico.

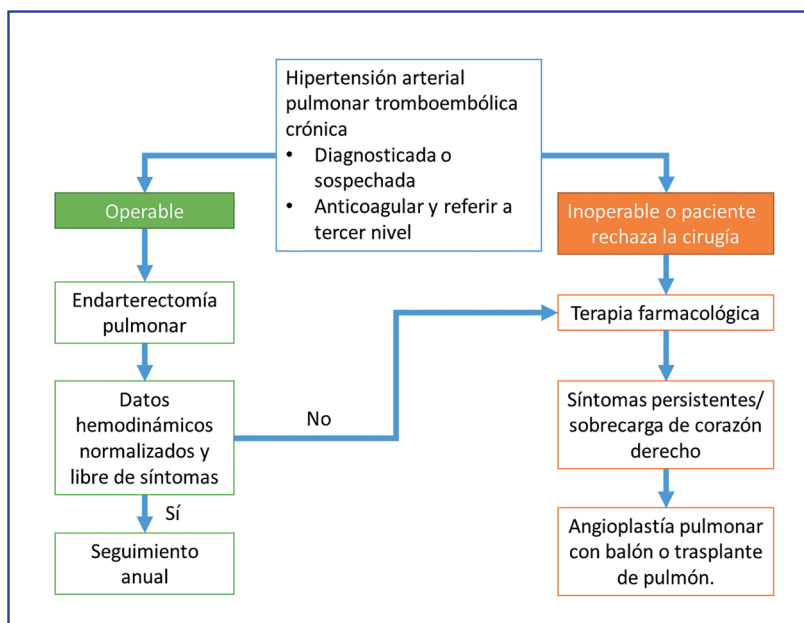


Figura 11. Algoritmo para el manejo de la HAPTEC⁸

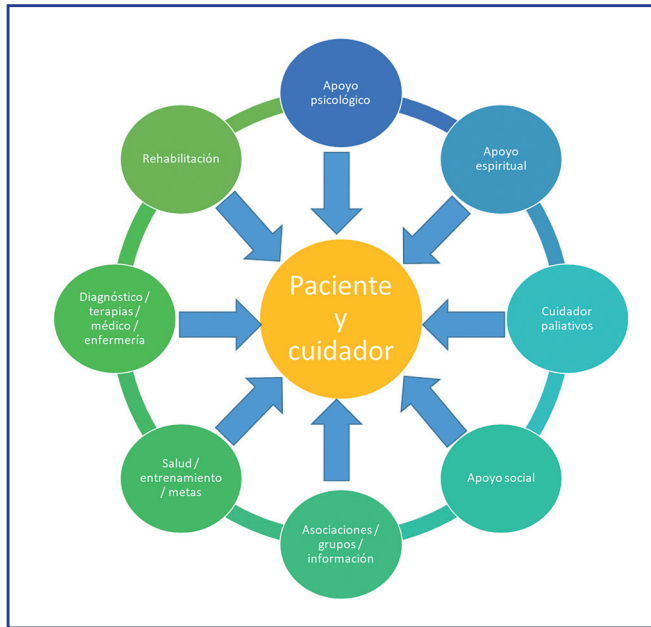


Figura 12. Componentes del enfoque integral para el cuidado de los pacientes con HAP³⁸

Para los pacientes inoperables o que rechazan la cirugía, se deberá iniciar tratamiento farmacológico. El único medicamento autorizado para la HAPTEC es el rociguat, el cual ha demostrado mejorar los efectos hemodinámicos tanto en pacientes no candidatos a cirugía como en la persistencia de o recurrencia de la HAPTEC después de la endarterectomía pulmonar.³⁷ Si a pesar de la terapia farmacológica persisten los síntomas o existe sobrecarga del corazón derecho, se recomienda la angioplastia pulmonar con balón o el trasplante pulmonar.⁸ Los pacientes en este grupo deben ser anticoagulados de por vida.

Finalmente, el manejo de la HAP obliga a un enfoque integral, en el que tanto los pacientes como el cuidador reciban asesoramiento adecuado de la enfermedad (**Figura 12**).³⁸

PRONÓSTICO

El pronóstico de la HAP es pobre en ausencia de tratamiento. La supervivencia media es de 2.8 años, con tasas de supervivencia de 68% en un año, 48% a los tres años y 34% a los cinco años.¹¹ Sin embargo con una terapia adecuada, la supervivencia a tres años puede aumentar entre un 70 y un 80% comparada con los registros de 1980.⁸

FUENTES CONSULTADAS

1. Galiè N, Humbert M, Vachieri J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC / ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS). *Rev Española Cardiol* 2016;69(2):e1-62.
2. Prins KW, Thenappan T. WHO Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin* 2016;34(3):2-20.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968>
4. Noordegraaf AV, Groeneveldt JA, Boagaar HJ. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2016;25:4-11. <http://arxiv.org/abs/1704.02780>
5. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension Pulmonary Hypertension Associated with lung disease : epidemiology, pathophysiology, and treatments. *Cardiol Clin* 2016;34:413.33.
6. Rubin LJ. Introduction: Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1):7-10.
7. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R et al. Review. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet* 2016;4:306-322.
8. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:73-84.
9. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, Marco T De, Noordegraaf AV, Vachieri J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015;37(12):942-954.
10. Maeder MT, Schoch OD, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Med Wkly* 2017;147:1-13. <http://emh.ch/en/services/permissions.html>.
11. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(6):619-637. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013783745>
12. Clark CB, Horn EM. Group 2 Pulmonary Hypertension Pulmonary Venous Hypertension: epidemiology and pathophysiology. *Cardiol Clin* 2016;34:401-411.
13. Chatterjee K, Tarawneh AR, Alam S. Out of proportion pulmonary hypertension in obstructive lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24(2):161-172.
14. Kim NH. Group 4 pulmonary hypertension chronic thromboembolic pulmonary hypertension : epidemiology , pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin* 2016;34:435-441.
15. Sandoval J, Jerjes C, Ramirez A, Pulido T, Gutierrez P, Elizalde J. Mexican registry of pulmonary hypertension REMEHIP. *Arch Cardiol Mex* 2017;87(1):13-7. [http://www.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piilitem=S1405994016301112&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=en&textMensaje=Documento descargado de http://www.elsevier.es](http://apps.wiley.com/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piilitem=S1405994016301112&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=en&textMensaje=Documento descargado de http://www.elsevier.es)
16. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1-14.
17. Bogaard HJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in COPD-associated pulmonary hypertension: been there, done that? *Eur Respir J* 2017;50:1-3.
18. Santos S, Peinado VI, Ramirez J et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1250-1256.
19. Yandrapalli S, Tariq S, Kumar J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2018;26(2):62-72.
20. Harari S. The revolution of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016;25(142):361-363.
21. Bhatnagar A, Wiesen J, Dweik R, Chaisson NF. Evaluating suspected pulmonary hypertension: a structured approach. *Cleve Clin J Med* 2018;85(6):468-480.
22. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50(2):1-10.
23. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018;53:1-12.
24. Vachieri JL, Tedford RJ, Rosenkranz S et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease- heart failure. *Eur Respir J* 2019;53(1801897):12. <http://circ.ahajournals.org>
25. Nathan SD, Barberà JA, Gaine SP et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Eur Respir J* 2019;53(1801914):15.
26. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37(1):35-44.
27. González L, Fiuzo C, Sanchis F et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEI + 12 trial. *Int J Cardiol* 2017;231:277-83. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614319211%0Ahttp://dx>.
28. Montani D, Günther S, Dorfmueller P et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(97):1-28. <http://www.ojrd.com/content/8/1/97>
29. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension.

Eur Respir J 2016;47:1727-17236. <https://erj.ersjournals.com/content/47/6/1727.long>

30. Sitbon O, Channick R, Chin KM et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(26):2522-2533 <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503184>

31. Gaine S, Chin K, Coghlan G et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50(2):1-9.

32. Galiè N, Channick RN, Frantz RP et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1).

33. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(12):1-19.

34. Zisman DA, Clinic S, Barbara S, Schwarz M. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363(7):620-628.

35. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293-300.

36. Vitulo P, Stanziola A, Libertucci D et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with copd: a randomized controlled multicenter clinical trial Sildenafil treatment for severe pulmonary hypertension in COPD. *J Hear Lung Transplant* 2016;36(2):166-174.

37. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2017; 103(8):599-606.

38. Mcgoon MD, Ferrari P, Armstrong I et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:15. <http://ow.ly/edOt30mgYol>

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Silvia Cid Juárez, Rocío Nayeli Sánchez Santillán

*...deja que te desabroche un botón,
que se come con piel la manzana prohibida.
Y tal vez no tengamos más noches,
y tal vez no seas tú,
la mujer de mi vida.
Joaquín Sabina*

RESUMEN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno relacionado con múltiples causas, entre las más comunes destacan las pulmonares, las cardíacas y las autoinmunes.

Son poco conocidas la fisiopatología respiratoria, las alteraciones de las pruebas de función pulmonar y su utilidad para el seguimiento, pronóstico y valoración de la respuesta al tratamiento en los pacientes que cursan con HP; describiéndose principalmente en el grupo 3 de HP, el cual está asociado con patología pulmonar crónica.

Las pruebas de función respiratorias son pruebas auxiliares en la práctica clínica no sólo del neumólogo para valorar la función pulmonar, sino también de todo el personal que atiende pacientes con síntomas o signos respiratorios, por lo que es de suma importancia conocerlas e interpretar sus parámetros normales y anormales en las distintas patologías para ayudar de la mejor manera a los pacientes con esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno asociado con múltiples causas, incluyendo pulmonares, cardíacas y autoinmunes; se caracteriza por aumento tanto de la resistencia vascular pulmonar como de la presión del ventrículo derecho.^{1,2} Cursa con disnea de esfuerzo progresiva que evoluciona hasta presentarse también en reposo, hay limitación de las actividades cotidianas y al ejercicio, lo que causa discapacidad y deteriora la calidad de vida del paciente.

Aunque el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad suele ser principalmente de tipo cardiológico y por imagen (ecocardiografía, tomografía de alta resolución, electrocardiograma, gammagrama ventilatorio/perfusorio), las pruebas de función pulmonar ayudan al clínico a valorar otras causas de disnea y limitación física (por ejemplo, obstrucción al flujo aéreo, enfermedad pulmonar intersticial) y, por lo tanto, a proporcionar un tratamiento específico (broncodilatador o esteroides inhalados), a emitir un pronóstico y a valorar la respuesta al tratamiento con la finalidad de que el paciente no se deteriore rápidamente.^{1,2}

En el capítulo se ofrece un enfoque sobre el abordaje funcional respiratorio de las enfermedades pulmonares (incluyendo la hipertensión pulmonar) y se describen las alteraciones en la función pulmonar más comunes en los pacientes con diagnóstico de HP.

¿QUÉ SON LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA Y CUÁL ES SU UTILIDAD?

Las pruebas de función respiratoria (PFR) son pruebas auxiliares en la práctica clínica no sólo del neumólogo, sino también de todo el personal que atiende a pacientes con síntomas o signos respiratorios. El objetivo principal de estas pruebas es valorar diferentes aspectos de la función pulmonar.³

Las pruebas pueden clasificarse en aquéllas que evalúan la mecánica respiratoria (aspectos relacionados con flujos, volúmenes, presiones, distensibilidad y resistencias pulmonares) y el intercambio de gases (se valoran aspectos relacionados con la ventilación, el componente de membrana alveolo-capilar y de perfusión pulmonar), las que examinan el control nervioso de la respiración (suelen ser utilizadas más con fines de investigación que en la práctica clínica) y las pruebas integrales o de ejercicio (que no sólo valoran la función pulmonar, sino también aspectos relacionados con el sistema cardiovascular, muscular y neurológico) (**Tabla 1**).^{3,4}

Espirometría. Es el estándar de oro para el diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo, definido como la relación del volumen espiratorio forzado en un segundo/capacidad vital forzada (FEV1/FVC) debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) para la edad; sin embargo, cuando dicha relación FEV1/FVC es normal o superior al LIN, la medición de la capacidad vital forzada (FVC) es muy útil como medida del volumen pulmonar, si este valor es menor

Tabla 1. Clasificación de las pruebas de función respiratoria (PFR) según el aspecto fisiológico que evalúan

Mecánica	Intercambio de gases	Control nervioso de la respiración	Integrales o ejercicio
Espirometría Medición de volúmenes pulmonares: Pletismografía corporal Dilución de helio (He+) Lavado de nitrógeno Oscilometría de impulso Presiones r espiratorias máximas (PIMAX/PEMAX)	Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) Gasometría arterial Oximetría Capnografía Difusión pulmonar de óxido nítrico (DLNO)	Valoración de respuesta química a: Hipoxemia Hipercapnia Valoración de la respuesta mecánica: Presión de oclusión (p0.1) Presiones transpulmonares EMG diafragmático Apnea voluntaria	Prueba de caminata de seis minutos (PC6M) Prueba shuttle Prueba de reto bronquial con ejercicio Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP)

al 80% del establecido, el patrón espirométrico es sugestivo de restricción. Esta prueba suele ser la primera en solicitarse durante el abordaje respiratorio de un paciente, y con frecuencia se pide con broncodilatador, ya que la respuesta significativa a éste (incremento mayor al 12% y 200 ml en el FEV1, FVC con el salbutamol o ambas) suele ser indicio de hiperreactividad bronquial y de atrapamiento aéreo.^{5,6} Por otro lado, el valor de FEV1 se correlaciona directamente con la sobrevida en muchas patologías pulmonares (**Figura 1**).⁷

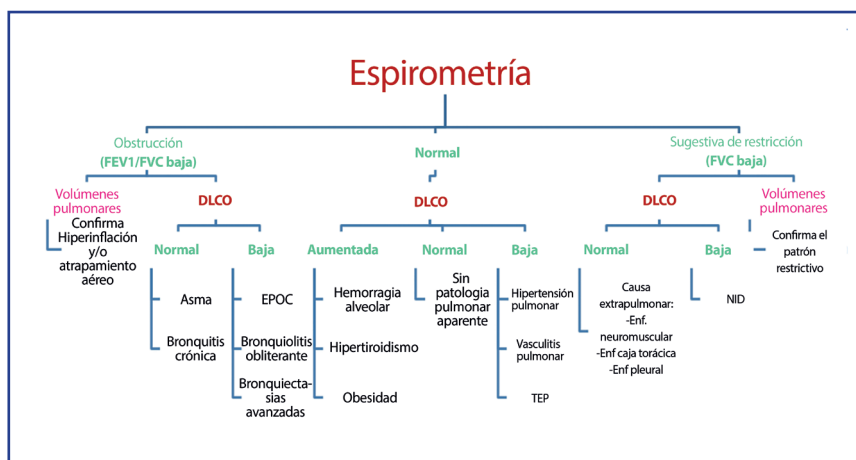


Figura 1. Espirometría

Medición de volúmenes pulmonares estáticos (pletismografía corporal, dilución de He+ o lavado de nitrógeno). Esta medición en reposo es el estándar de oro para el diagnóstico funcional de restricción pulmonar disminuida (capacidad pulmonar total, TLC), < 80% del establecido, y nos puede indicar la presencia de atrapamiento aéreo (volumen residual [RV], elevado > 120% del establecido) y de un patrón mixto (un patrón de restricción por pletismografía más un patrón espirométrico de obstrucción al flujo aéreo),^{8,9} sin embargo, no siempre se puede disponer de ella (por el alto costo, la poca disponibilidad en todos los centros y ser técnicamente compleja), por lo que, aunque es útil para el diagnóstico funcional de la enfermedad, no se recomienda como seguimiento, ni tiene un valor pronóstico reconocido en la enfermedad pulmonar. Si se requiere el seguimiento, la espirometría (medición de FVC) permite evaluar el patrón restrictivo o el atrapamiento aéreo.

Gasometría arterial. Es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de hipoxemia (presión arterial de oxígeno [PaO₂] y saturación de oxígeno disminuidas [SaO₂]) e hipoventilación (presión arterial de dióxido de carbono [PaCO₂] elevada), además de que permite clasificar la gravedad de la hipoxemia y la respuesta al oxígeno suplementario. Los gases arteriales suelen estar alterados cuando hay datos de enfermedad pulmonar, cardíaca o vascular pulmonar HP, ya sea en exacerbaciones o en fases terminales de la enfermedad, por lo que se recomienda realizar esta prueba si el paciente muestra por oximetría de pulso una saturación parcial de oxígeno (SpO₂) < 90% en reposo o en ejercicio, una FVC disminuida (< 60% del establecido, que se asocia con hipoventilación nocturna y una FVC < del 25% a hipoventilación en vigilia) o con datos de insuficiencia respiratoria (disnea, cianosis o ambas).^{4,9}

Difusión pulmonar de CO (DLCO). Valora el intercambio gaseoso en el pulmón, evalúa la transferencia de O₂ desde el alvéolo hasta su unión con la hemoglobina (Hb) e informa sobre el lecho capilar pulmonar que permanece en contacto con los alvéolos ventilados. Esta prueba suele estar alterada desde el inicio de una patología pulmonar y vascular pulmonar, aun cuando las pruebas de mecánica pulmonar (espirometría y pletismografía) y gasometría arterial sean normales. La utilidad de esta prueba es múltiple, ya que nos ayuda en el diagnóstico diferencial de enfermedades que cursan con el mismo patrón espirométrico (obstrucción al flujo aéreo, como asma y EPOC; o restrictivo, como enfermedad intersticial o enfermedad neuromuscular), gradúan la alteración del intercambio de gases de la enfermedad, sirven de seguimiento y pronóstico de la enfermedad (cuando la DLCO cae más del 10% de su basal en un año), también sirve de tamizaje para hipertensión pulmonar en pacientes con factores de riesgo para esta enfermedad (como esclerosis sistémica, EPOC y enfermedad intersticial, entre otras).^{3,9-11}

Prueba de caminata de seis minutos (PC6M). Simple y práctica, esta prueba evalúa la distancia que un individuo puede caminar lo más rápido posible, en un corredor plano y recto de 30 m de largo, en un periodo de seis minutos. Al ser una prueba en la que el paciente escoge su propio ritmo y se le permite utilizar algún dispositivo que le ayude a caminar (bastón, andadera, O₂ suplementario), es la que mejor se correlaciona con el nivel de ejercicio funcional para las actividades físicas diarias; por otro lado, la cantidad de metros recorridos durante la prueba se asocia inversamente con la calidad de vida y tiene valor pronóstico (en especial en EPOC, HP e insuficiencia cardíaca),^{12,13} además de ser, junto con la medición del consumo máximo de oxígeno (VO₂max) un parámetro objetivo susceptible de modificarse con programas de rehabilitación.¹³

Tabla 2. Definición de los acrónimos de las pruebas de función pulmonar

Prueba	Definición
FEV1	Volumen espirado de manera forzada en el primer segundo. Es el volumen de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada por un sujeto, se mide en litros. Su valor está representado en %, se refiere al porcentaje del FEV1 esperado para paciente, de acuerdo con su edad, talla y género, obtenido de valores de referencia.
FVC	Capacidad vital forzada. Es el mayor volumen de aire, medido en litros, que se puede exhalar por la boca con máximo esfuerzo después de una inspiración máxima. Su valor está representado en %, puede encontrarse bajo en personas con enfermedad restrictiva.
FEV1/FVC	Cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Cuando existe una obstrucción a nivel bronquial, se expulsa menos del 80% del aire en el primer segundo, por lo que esta relación se encuentra disminuida.
LLN	Lower limit of normal range o límite menor del rango normal. Es el umbral a partir del cual un valor menor a él se considera anormal. Habitualmente, el valor esperado es calculado de tal manera que un 95% de la población "normal" tenga valores por encima del LLN y, asimismo y de manera correspondiente, 5% de la población "normal" tendrá valores por debajo del LLN. Se obtiene por medio de ecuaciones de referencia de acuerdo con edad, sexo, talla, raza.
Broncodilatador	Prueba broncodilatadora: se emplea en aquellos pacientes con obstrucción. La respuesta debe de ser evaluada tras 20 o 30 minutos de la administración de un β_2 agonista de acción corta (salbutamol). Es positivo cuando existe un incremento del FEV1 o FVC > 12% y > 200 ml en adultos.
TLC	Capacidad pulmonar total
RV	Volumen residual
Patrón obstructivo	Es un patrón funcional respiratorio caracterizado por desplazamiento de aire bajo (FVC) con un pulmón de tamaño normal. Definido con una relación FEV1/FVC baja, es decir, por debajo del LLN.
Patrón restrictivo	Es un patrón funcional respiratorio en el cual la capacidad funcional total (TLC) está por debajo del LLN, esto podría significar un pulmón pequeño. Se sospecha con una FEV1/FVC normal (> LLN), pero con una FVC baja (< LLN).
DLCO	Difusión pulmonar de monóxido de carbono. Es una prueba de intercambio gaseoso que permite evaluar el proceso de transferencia de oxígeno, desde el gas alveolar hasta su unión con la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos. Su medición es en %.
PC6M	Prueba de ejercicio que mide la distancia que un individuo puede caminar, tan rápido como sea posible, en una superficie plana y dura (usualmente en un corredor de 30 m) durante un periodo de seis minutos.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). Ya sea en cicloergómetro o en una banda sin fin con un protocolo progresivo, esta prueba arroja información útil sobre los mecanismos fisiopatológicos (respiratorios: mecánica o intercambio de gases, cardiaco y muscular) que limitan el ejercicio. Con ella puede conocerse la reserva cardiopulmonar disponible para una intervención (ya sea rehabilitación física o procedimiento quirúrgico, como la resección pulmonar o la neumonectomía).^{14,15} Además de medir de manera directa el consumo de oxígeno ($VO_2\text{max}$), existen otros parámetros como el volumen de CO_2 exhalado ($PetCO_2$) y la ventilación minuto por unidad de producción de dióxido de carbono (VE/VCO_2) que actualmente han emergido como herramientas para pronosticar la hipertensión pulmonar.¹³⁻¹⁵

¿CUÁNDO SOLICITAR LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA?

Estas pruebas suelen ser solicitadas en dos contextos clínicos:

CUANDO HAY SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA

Son útiles para el diagnóstico funcional de la enfermedad, seguimiento, evaluación de la respuesta al tratamiento, pronóstico y mortalidad. Además, brindan información sobre la evolución de la salud respiratoria en medicina laboral, ya que los resultados pueden ser compatibles con la incapacidad.

Resultan imprescindibles en la valoración preoperatoria de los pacientes que serán sometidos a resección pulmonar, incluyendo neumonectomía, y de los que requieren de trasplante pulmonar, cardiaco o ambos, ayudando a clasificar el riesgo quirúrgico de los candidatos. Cuando el paciente tiene factores de riesgo para enfermedad pulmonar

CUANDO EL PACIENTE TIENE FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD PULMONAR

Individuos expuestos de manera laboral, ambiental o doméstica a un irritante, polvos orgánicos e inorgánicos y humos.

Sujetos con toxicomanías, tabaquismo o ambos.

Neoplasias (el pulmón es un sitio frecuente de metástasis y el manejo en algunas ocasiones requiere la resección quirúrgica o la radioterapia, tratamientos que dejan secuelas respiratorias)

Enfermedad neuromuscular, ya que el seguimiento con pruebas de función respiratoria ayuda a predecir el inicio de la rehabilitación respiratoria y el inicio de la ventilación mecánica no invasiva, disminuyendo las complicaciones respiratorias en estos pacientes.

Autoinmunidad, las enfermedades intersticiales pulmonares más frecuentes son de tipo autoinmune; sin embargo, no siempre son diagnosticadas hasta fases finales de la enfer-

medad, por lo que solicitarlas aunque el paciente no tenga síntomas respiratorios francos ayudaría al médico a detectar alguna enfermedad pulmonar incipiente.

Fármacos, pues algunos causan toxicidad pulmonar.

¿CÓMO REALIZAR EL ABORDAJE FUNCIONAL RESPIRATORIO?

El abordaje funcional respiratorio es similar para todas las enfermedades pulmonares, incluyendo la hipertensión pulmonar.^{3,4} Se suele iniciar la evaluación de la función pulmonar en reposo, solicitando una prueba de mecánica respiratoria (espirometría con broncodilatador) y una prueba de intercambio de gases (DLCO, gasometría arterial) en todos los casos (Figura 1).

Dependiendo de los hallazgos, de la patología respiratoria y de lo que se desee evaluar en función al pronóstico, seguimiento o respuesta al tratamiento, podrán solicitarse otras pruebas respiratorias en reposo para complementar el abordaje: pletismografía, presión inspiratoria máxima/presión espiratoria máxima (Pimax/Pemax), difusión pulmonar de óxido nítrico (DLNO), fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), entre otras.

También es conveniente solicitar al menos una prueba de ejercicio (PC6M) o una de esfuerzo cardiopulmonar (PECP), ya que éstas nos darán información útil sobre la reserva fisiológica y sus resultados se asocian con la calidad de vida y la mortalidad.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA MECÁNICA RESPIRATORIA

Debido a que todavía no está del todo claro cómo se afecta la función pulmonar en HP no secundaria a enfermedad pulmonar (HP del grupo 1, 2, 4 y 5), se recomienda realizar un abordaje funcional respiratorio lo más completo posible en todos los pacientes que estén en protocolo de estudio, independiente de que existan síntomas respiratorios o no.

En los grupos 1 y 2 de HP se ha demostrado histológicamente un engrosamiento de la capa íntima y media de las arterias pulmonares; sin embargo, se desconoce si esto afecta el flujo del aire y, por lo consecuente, sea una causa de obstrucción al flujo aéreo.

Por otro lado, en la HP idiopática (grupo 1), se ha demostrado que existe inflamación sistémica y el daño bronquial asociado con esta inflamación no es la excepción; se ha podido demostrar por la presencia de inflamación perivascular e infiltración bronquial por células T, B y macrófagos.¹⁶

Por lo tanto, se ha descrito que del 20 al 40% de los pacientes con HP del grupo 1 y un poco más del 40% del grupo 2 pueden cursar con una obstrucción al flujo aéreo usualmente leve.¹⁶ No obstante, la obstrucción encontrada en estos pacientes puede ser causa de hiperinflación dinámica (un fenómeno en el que el volumen aéreo al final de la espiración [EELV] se incrementa al aumentar las demandas ventilatorias asociadas con el ejercicio, provocado por el colapso

de la vía aérea pequeña), lo que contribuye a la disnea relacionada con el esfuerzo que sufren estos pacientes. Se desconoce si las terapias dirigidas a HP puedan mejorar esta condición o si los broncodilatadores puedan tener algún efecto sobre este tipo de obstrucción al flujo aéreo.

En la HP del grupo 3, asociada con enfermedad pulmonar, la mecánica se verá afectada por la misma condición pulmonar que causó la HP, ya sea un patrón obstructivo al flujo aéreo (EPOC o síndrome combinado: EPOC más enfermedad intersticial) o un patrón sugerente de restricción (fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, secuelas de tuberculosis); en ambos patrones, aunque no existe una correlación directa, entre más afectada esté la mecánica respiratoria, mayor será el riesgo de desarrollar HP, por lo que se debe sospechar fuertemente la existencia de HP en pacientes con un FEV1 menor del 50% del esperado, o con un empeoramiento de la disnea de esfuerzo, ante una mecánica pulmonar conservada (evaluada por espirometría).¹⁷⁻²⁰

En la HP de los grupos 4 y 5, aunque es muy poco lo descrito en la literatura, se ha reportado un patrón normal en la espirometría.¹⁶

Otro estudio que permite evaluar la mecánica respiratoria es la medición de volúmenes pulmonares (esto es la medición absoluta de la capacidad pulmonar total y del volumen residual). En la HP del grupo 1 se ha encontrado una restricción pulmonar leve (capacidad pulmonar total del 70 al 79% del esperado) hasta en el 50% de los pacientes, la teoría de este hallazgo sugiere que la hipertrofia de los vasos pulmonares llega a comprimir el parénquima pulmonar limitando la distensibilidad pulmonar.¹⁶

Para el grupo 2 (asociado con cardiopatía) son pocos los datos obtenidos en la literatura, pero también se ha reportado que puede existir un patrón de restricción leve con atrapamiento aéreo (incremento del volumen residual mayor al 120% del esperado), asociado con pacientes sometidos a cirugía cardíaca o con escoliosis. Por otro lado, se sugiere que los pacientes con cardiomegalia importante llegan a tener congestión pulmonar venosa que puede desplazar el parénquima pulmonar. Mientras que en el grupo 4 se ha podido demostrar que entre un 20 y un 29% de los pacientes pueden tener restricción pulmonar moderada, relacionada con la fibrosis pulmonar secundaria al tromboembolismo pulmonar crónico.¹⁶

En los pacientes del grupo 3 (relativo a la enfermedad pulmonar) los volúmenes pulmonares pueden estar disminuidos en patologías restrictivas (fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, secuelas de tuberculosis) o pueden estar aumentados en hiperinflación pulmonar (aumento mayor del 120% del establecido de la capacidad pulmonar total), atrapamiento aéreo (volumen residual mayor al 120% del esperado) o ambos en las patologías obstructivas (EPOC, bronquiolitis o síndrome combinado).²¹

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL INTERCAMBIO GASEOSO

La difusión pulmonar (un proceso que depende de la integridad de la membrana alveolar capilar y del volumen capilar pulmonar) suele estar disminuida de manera leve a moderada

en el grupo 1 (hasta el 75% de los pacientes) y, aunque es poca la información disponible, también se ha reportado disminuida en el grupo 2.¹⁶

La medición de la difusión pulmonar en enfermedades pulmonares ayuda al clínico a valorar su gravedad y evolución; el valor de DLCO es pronóstico para supervivencia, se correlaciona con la gravedad del enfisema en pacientes con EPOC y, además, durante el seguimiento de la enfermedad respiratoria con pruebas de función pulmonar, la disminución desproporcionada de la DLCO en presencia de estabilidad en la mecánica pulmonar (medida por espirometría) indica la existencia de hipertensión pulmonar (índice FVC%/DLCO% mayor a 1.5).¹⁸⁻²³

En el grupo 3 de HP la disminución de la DLCO se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, esto es debido principalmente a la pérdida o alteración de la superficie de intercambio gaseoso (membrana alveolo-capilar).^{18-20,22,23} En el grupo 4 de HP, hasta el 60% de los pacientes cursan con disminución leve a moderada de la DLCO; las posibles causas para la disminución de la difusión pulmonar en la HP de los grupo 1, 2 y 4 son la alteración en la ventilación/perfusión pulmonar, la disminución del componente de membrana alveolo-capilar y la reducción del volumen capilar al verse incrementada la resistencia vascular periférica, así como la disminución del gasto cardiaco y la trombosis local característica de la hipertensión pulmonar.

Por otro lado, en un estudio se demostró que una DLCO baja es un factor independiente para mala respuesta al tratamiento de la HP en el grupo 4, y puede ser reflejo de la alteración microvascular periférica que se asocia a pobre pronóstico en este grupo.^{16,24}

En HP del grupo 5, en particular aquella asociada con sarcoidosis, a menor DLCO, mayor la gravedad de la HP, por lo que los autores de ese estudio sugieren el uso de esta prueba para seguimiento de la enfermedad.²⁵

En el caso particular de HP asociada con enfermedades de la colágena, no suelen ser solicitadas de rutina las pruebas de función pulmonar a menos que esté presente la neumopatía intersticial difusa; en la esclerosis múltiple, la presencia de HP aislada sin presencia de neumonía intersticial difusa (NID) suele acercarse al 10%, y en estudios de seguimiento la DLCO menor del 60% se asoció con la presencia de HP (OR: OR 9.23, IC 95% 2.73 - 31.15), por lo que las nuevas guías de diagnóstico y tratamiento de la HP sugieren además del ecocardiograma, la realización de DLCO como prueba de escrutinio para HP.^{2,26,27}

Otra prueba que ha mostrado cierto grado de utilidad en la valoración del intercambio gaseoso es la difusión pulmonar de óxido nítrico (DLNO), un gas que difunde mucho más rápido que el CO en la membrana alveolo capilar; por lo tanto, los valores reportados en esta prueba dependen principalmente de la integridad de la membrana alveolo-capilar, mientras que los valores reportados de la DLCO dependen principalmente del volumen capilar, así que una relación de DLNO/DLCO alta se asocia con patología vascular pulmonar.²⁸⁻³⁰

No obstante, en la HP del grupo 3 existe una importante sobre posición de las patologías (vascular y pulmonar), y en los pacientes con esclerosis múltiple no se ha demostrado que

sea útil en el estudio de HP. Sin embargo, en otros grupos de HP no hay muchos estudios que avalen su utilidad.^{28,30}

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EJERCICIO

El gasto cardiaco y la presión arterial pulmonar aumentan durante el ejercicio en las personas sanas; al incrementarse la demanda ventilatoria, empieza progresivamente tanto el reclutamiento de los capilares no perfundidos como la distensión capilar pulmonar, fenómenos que provocan una caída en la resistencia vascular pulmonar.³¹

En cambio, en pacientes con hipertensión pulmonar la actividad física no se relaciona con un aumento recíproco del gasto cardiaco; como consecuencia, al haber limitación en el aporte de O₂ al músculo periférico predomina el metabolismo anaeróbico, aparece la acidosis láctica de manera temprana (aparición temprana del umbral anaeróbico) y, aunado a la presencia de una saturación venosa de O₂ (SvO₂) mixta baja, aumenta aún más la resistencia vascular pulmonar. Por lo tanto, los pacientes con HP que realizan ejercicio pueden tener hipoxemia e hipocapnia y aumentan su ventilación minuto, que resulta ineficiente (pendiente VE/VO₂ elevada), lo que condiciona disnea y limitación física.^{13,32,33}

La manera objetiva para evaluar estos cambios es con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Los pacientes suelen tener disminución del consumo de O₂ máximo (VO₂max), del pulso de O₂ (VO₂/HR) máximo, de la presión al final de la espiración de CO₂ tanto en reposo como al umbral anaeróbico, desaturación de O₂ e hipoxemia. Por otro lado, desarrollan un aumento del espacio muerto fisiológico (Vd/Vt > 30%) y del gradiente alveolo-arterial (> 45 mmHg).^{13,32,33}

Estos valores ayudan al clínico a clasificar el riesgo de muerte y a tomar medidas relacionadas con el tratamiento y la posibilidad de trasplante para los pacientes con HP (Tabla 3).³²

Tabla 3. Valores de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar

	Bajo riesgo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Alto riesgo (> 10%)
VO ₂ pico (ml/kg/min)	> 15	11-15	< 11
VO ₂ pico (% esperado)	> 65	35-65	< 35
Pendiente VE/VCO ₂	< 36	36-45	> 45

Se ha evaluado la utilidad de la prueba de caminata de seis minutos en los pacientes con HP por tratarse de una prueba fácil de realizar, económica y más accesible que la PECP, además de que se correlaciona con la calidad y las actividades de la vida diaria.³⁴ Se ha demostrado que la distancia que recorren los pacientes en seis minutos se correlaciona negativamente con la gravedad de la enfermedad, se considera como mal pronóstico una distancia recorrida menor a 300 m o una SpO₂ final menor del 85%. Sin embargo, en un metaanálisis de 3,112 pacientes, cuyo objetivo era valorar la respuesta a tratamientos en ensayos clínicos, una mejoría en la distancia recorrida no se asoció a mayor supervivencia, y, por otro lado, se observó que la recuperación de la FC al minuto predecía un mal pronóstico si existía una caída menor de 18 latidos por minuto en el primer minuto después de terminar la caminata de seis minutos.³⁴⁻³⁷

CONCLUSIONES

El compromiso de la función pulmonar aún no está bien definido y falta mucho por estudiar en los pacientes de hipertensión pulmonar, especialmente en los grupos no asociados con patología pulmonar o hipoxia. Sin embargo, las alteraciones en la función pulmonar presentes en estos pacientes definitivamente contribuyen aún más a la disnea y a la limitación física.

Por todo lo anterior se sugiere abordar la función pulmonar con PFP en todos los pacientes con diagnóstico de HP o con sospecha de la enfermedad (especialmente esclerosis sistémica) con la finalidad de identificar a aquéllos con mal pronóstico (DLCO y PECP), hacerles un seguimiento con las PFP para la detección temprana de deterioro y así ofrecerles un tratamiento dirigido.

FUENTES CONSULTADAS

1. Barbera JA, Roman A, Gomez-Sanchez MA et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. *Arch Bronconeumol* 2018;54(4):205-215.
2. Nazzareno G, Humbert M, Vachiery JL et al. Guía ESC / ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(2):177.e1-e62.
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948 LP-968.
4. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Range L, Velázquez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García JC P-PR. Pruebas de función respiratoria ¿cuál y a quien? *Neumol Cir Torax* 2011;70(2):101-117.
5. D'Urzo AD, Tamari I, Bouchard J, Jhirad R, Jugovic P. New spirometry interpretation algorithm: Primary Care Respiratory Alliance of Canada approach. *Can Fam Physician* 2011;57(10):1148-1152.
6. Al-Ashkar F, Mehra R, Mazzone PJ. Interpreting pulmonary function tests: recognize the pattern, and the diagnosis will follow. *Cleve Clin J Med* 2003;70(10):866, 868, 871-873, passim.
7. Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 1998;147(11):1011-1018.
8. Crieie CP, Sorichter S, Smith HJ et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med* 2011;105(7):959-971.
9. Puente Maestú JG de P. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. *Arch Bronconeumol* 2012;48(5):161-169.
10. Collard HR, King TEJ, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):538-542.

11. Kiakouama L, Cottin V, Glerant J-C, Bayle J-Y, Mor-nex J-F, Cordier J-F. Conditions associated with severe carbon monoxide diffusion coefficient reduction. *Respir Med* 2011;105(8):1248-1256.
12. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
13. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, Eichstaedt C, Grunig E, Ehlken N. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration* 2015;89(4):265-273.
14. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211-277.
15. Cid-Juárez S, Miguel-Reyes JL, Cortés-Télles A et al. Prueba cardiopulmonar de ejercicio. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* 2015;74(3):207-221.
16. Low AT, Medford ARL, Millar AB, Tulloh RMR. Lung function in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2015;109(10):1244-1249.
17. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):693-718.
18. Lacedonia D, Carpagnano GE, Guiuseppe G et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med* 2017;12(3):319-326.
19. Lv H, Liu J, Pan Q, Cai R, Zhang J. Clinical retrospective analysis of interstitial lung disease patients associated with pulmonary hypertension. *Med Sci Monit* 2019;25:7763-7769.
20. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53(1):pii:1801914. doi: 10.1183/13993003.01914-2018
21. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26(3):511-522.
22. Graham BL, Brusasco V, Burgos F et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017;49(1). pii:1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
23. Rose L, Prins KW, Archer SL et al. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(2):145-155.
24. Suda R, Tanabe N, Ishida K et al. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology* 2017;22(1):179-186.
25. Mirsaeidi M, Omar HR, Baughman R, Machado R, Sweiss N. The association between BNP, 6MWD test, DLCO% and pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus Lung Dis Off J WASOG* 2016;33(4):317-120.
26. Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(3):143-155.
27. Riad NM, Morshedy NA, Shoukri AM. Role of pulmonary function tests in screening pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Egypt J Bronchol* 2015;(9):287-292.
28. Van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, van den Bosch JMM. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006 Feb;129(2):378-383.
29. Sivova N, Launay D, Wemeau-Stervinou L et al. Relevance of partitioning DLCO to detect pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2013;8(10):e78001.
30. Degano B, Soumagne T, Delaye T et al. Combined measurement of carbon monoxide and nitric oxide lung transfer does not improve the identification of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2017;50(4).
31. Taylor BJ, Coffman KE, Summerfield DT, Issa AN, Kasak AJ, Johnson BD. Pulmonary capillary reserve and exercise capacity at high altitude in healthy humans. *Eur J Appl Physiol* 2016;116(2):427-437.
32. Farina S, Correale M, Bruno N et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2018;27(148).
33. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017;103(10):774-782.
34. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(13):1192-1201.
35. Demir R, Kucukoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol* 2015;15(3):249-254.
36. Minai OA, Nguyen Q, Mummadi S, Walker E, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015;5(3):565-576.
37. Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA, Ahmad S, Brown KK, Nathan SD. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011;16(3):439-445.

EL OBESO EN LA INTIMIDAD DE SU LECHO... CAPILAR

Arturo Orea Tejeda, Yael Ramiro Gastélum Ayala,
Rocío Nayeli Sánchez Santillán

*El corazón mientras late, sueña con amanecer,
abrazado a una mujer que lo bese y lo rescate
y aunque pierda la fe,
nunca da por perdido el combate.
Joaquín Sabina*

RESUMEN

La obesidad constituye un factor de riesgo cardiovascular asociado, durante el embarazo, con diabetes mellitus, preeclampsia y aborto espontáneo. Los hijos de madres sobrealimentadas muestran desde temprana edad evidencia de patología cardiovascular y función endotelial alterada; tanto en niños como en adolescentes, la obesidad abdominal se relaciona con los aumentos de presión arterial. No se trata sólo de la cantidad de grasa, sino su distribución, pues en el abdomen tiene efectos deletéreos al afectar distintas funciones metabólicas.

El endotelio vascular es una capa de células endoteliales que abarca desde el corazón hasta los más pequeños capilares. Es un tejido multifuncional, versátil, con un activo papel en el control de la función vascular. Al mantener el tono vascular, la permeabilidad y el calibre vascular de acuerdo con las demandas homeostáticas y hormonales, el endotelio vascular preserva el flujo sanguíneo, regula los factores de crecimiento vascular, la adhesión leucocitaria y la fibrinólisis, media la inflamación y ejerce un efecto protector de trombosis.

En la obesidad existe un cambio en los factores secretados por la grasa perivascular que, directamente o por medio de un aumento en el estrés oxidativo, inclina el equilibrio vasomotor hacia la vasoconstricción y la resistencia a la insulina.

Las comorbilidades frecuentes asociadas a la obesidad, como hipertensión arterial, nefropatía, diabetes mellitus y el estado inflamatorio sistémico contribuyen a esta disfunción microvascular multiorgánica que afecta también la microcirculación coronaria y disminuye la fosforilación de la titina, lo que produce cardiomiocitos rígidos o endurecidos, favorece la fibrosis y aumento en la presión de llenado ventricular.

INTRODUCCIÓN

Aunque en el mundo la población con hambre es enorme, a la fecha existen más personas con obesidad que con bajo peso,¹ constituyendo la obesidad un factor de riesgo cardiovascular y la causa más frecuente de muerte en Europa.²

En mujeres jóvenes en el Reino Unido alcanza una prevalencia del 25.2% y es causa de riesgo mayor durante el embarazo, de diabetes mellitus, preeclampsia, aborto espontáneo y anomalías congénitas.³ Adicionalmente, se ha demostrado en humanos y modelos animales alteraciones estructurales, metabólicas y daño multiorgánico.⁴

La epidemia de obesidad en la primera década del siglo XXI aumentó a 43 millones de niños en el mundo. Se ha demostrado que pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad tienen cifras de presión arterial sistólica 4.5 mmHg y de presión diastólica 7.5 mmHg mayores que los no obesos.⁵

Tanto en niños como en adolescentes, la obesidad abdominal (medida por la circunferencia de cintura) se relaciona con los aumentos de presión sistólica y diastólica.^{6,7} La prevalencia de hipertensión arterial sistólica y diastólica en niños obesos de entre seis y ocho años de edad fue de 51.7 y de 60.7%, respectivamente.

Los hijos de madres sobrealimentadas muestran, desde edades tempranas, evidencia de patología cardiovascular y función endotelial alterada, expresadas por hipertrofia cardíaca,⁸ hipertensión arterial,⁹ fibrosis y disfunción;¹⁰ aún más, se ha reportado que el IMC de la madre se correlaciona con la muerte prematura de sus hijos por causa cardiovascular.

Los cambios funcionales y estructurales ocasionados por la obesidad ocurren en etapas tan tempranas, que en fetos de madres obesas ha sido posible identificar signos de disfunción cardíaca y resistencia a la insulina in utero.¹⁰

Asimismo, en modelos murinos se han reportado disregulación de genes que alteran señalizaciones de calcio, así como alteraciones en la remodelación de matriz (colágena tipo I Alpha 1 [Col1a1], Colágena tipo III Alpha 1 [Col3a1]).¹¹

Es importante mencionar que no es sólo la cantidad de grasa, y que a un mismo índice de masa corporal (IMC) según su distribución el riesgo cardiovascular es distinto, la acumulación de tejido adiposo en el tronco tiene efectos deletéreos al afectar distintas funciones metabólicas, mientras que en la parte inferior del cuerpo tiene un impacto positivo.^{12,13} En un estudio en mujeres menopáusicas con IMC normal, durante un seguimiento a casi 18 años, aquellas con distribución grasa en tronco tuvieron 291 eventos cardiovasculares, de éstos, 202 fueron coronarios y 105, cerebrovasculares.¹⁴

En un estudio longitudinal de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) que buscaba la asociación entre la grasa general y la abdominal y el desarrollo de hipertensión arterial sistémica en la infancia,¹ registraron presión arterial, Índice de masa corporal (IMC) estandarizado según edad en meses y sexo, y circunferencia de cintura (WC). Se definió al sobrepeso como una elevación de > 1 de una desviación estándar (DE), a la obesidad como una elevación > 2 de la DE y a la obesidad abdominal se le definió siguiendo dos criterios: (a) \geq del percentil 90 según las recomendaciones de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y (b) \geq del percentil 90 según el radio WC/altura (circunferencia cintura/altura cm, un índice > 0.5 se consideró riesgo importante) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Obesidad abdominal. Criterios de la Federación Internacional de Diabetes¹⁵

Niños y adolescentes (hasta 15 años)	Hombre	Mujer	Categoría
< 0.34	< 0.34	< 0.34	Extremadamente delgado
0.35 a 0.45	0.35 a 0.42	0.35 a 0.41	Delgado sano
0.46 a 0.51	0.43 a 0.52	0.42 a 0.48	Sano
0.52 a -0.63	0.53 a 0.57	0.49 a 0.53	Sobrepeso
0.64 +	0.58 a 0.62	0.53 a 0.57	Sobrepeso elevado
	0.63+	0.58+	Obesidad mórbida

Se dividió a la población en cuatro grupos: 1) mantenimiento del no sobrepeso/IMC; 2) mantenimiento del sobrepeso/IMC; 3) incidencia de nuevos casos de sobrepeso/IMC durante el periodo de seguimiento y 4) remisión, quienes recuperaron un estado de no sobrepeso/IMC al finalizar los dos años de seguimiento.

Distintas variables, como sexo, nivel educativo de la madre, capacidad económica, meses de lactancia, horas a la semana de TV y videojuegos, horas a la semana de actividad física,

cambios en IMC entre los cuatro y los seis años, cambios en obesidad abdominal entre los cuatro y los seis años fueron analizadas.

Se observó que, a comparación con pacientes que mantuvieron el no-sobrepeso y el grupo de remisión, aquéllos que persistieron con sobrepeso y el grupo de incidencia, tuvieron un incremento de 4-5 mmHg y 2.5-3 mmHg en la presión sistólica y diastólica, respectivamente, con respecto a sus propias cifras basales. Esto implica que el sobrepeso/obesidad aumenta el riesgo cardiovascular durante la vida adulta. En adición, en quienes disminuyó el sobrepeso también lo hizo la presión arterial.¹⁵

En concordancia con lo anterior, se ha reportado que a mayor IMC y circunferencia de cintura exista, mayor será el desarrollo de hipertensión arterial y, por consiguiente, el daño cardiovascular.¹⁶

EL ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular es una capa de células endoteliales que abarca desde el corazón hasta los más pequeños capilares.¹⁷ Es un tejido multifuncional, versátil, que tiene un papel activo en el control de la función vascular¹⁸ y responde a distintos estímulos y necesidades del organismo, como hipoxia, cambios de temperatura, estrés de cizallamiento, respuestas neurohumorales y necesidades metabólicas de un órgano o tejido en particular.

Al mantener el tono vascular, la permeabilidad y el calibre vascular de acuerdo con las demandas homeostáticas y hormonales, el endotelio vascular preserva el flujo sanguíneo, regula los factores de crecimiento vascular, la adhesión leucocitaria y la fibrinólisis, además, es mediador de la inflamación y ejerce un efecto protector de trombosis.¹⁹

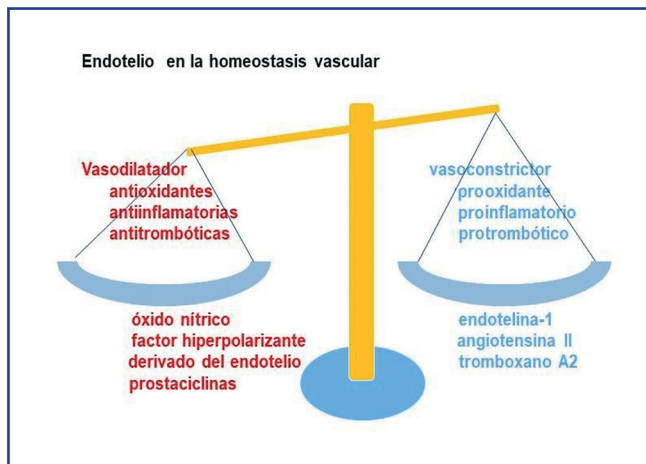


Figura 1. Factores del equilibrio vasomotor del endotelio vascular

En situaciones normales, el endotelio produce agentes vasodilatadores (óxido nítrico [NO], prostaciclina, peróxido de hidrógeno [H₂O₂] y otros factores hiperpolarizantes derivados del endotelio) y vasoconstrictores (endotelina [ET], prostanoídes vasoconstrictores y superoxido). El balance entre estos dos factores cambia en respuesta a estímulos mecánicos como el aumento en el estrés, pero también en respuesta a factores endócrinos como la insulina.

En la vasculatura saludable predomina la producción no inducida por insulina y los ácidos eicosatrienoicos (EET), lo cual facilita el consumo de glucosa en el tejido; sin embargo, en la obesidad la activación mediada por insulina de la vía PI3K en las células endoteliales se deterioran selectivamente mientras que la activación de EET mediada por insulina y los eicosanoides vasoconstrictores permanecen intactos.

El reclutamiento capilar mediado por la insulina aumenta por la adiponectina, mientras que se ve disminuido por los ácidos grasos libres, así como por citocinas proinflamatorias, como TNF- α , que pueden ser liberada de la grasa perivascular. En la obesidad existe un cambio en los factores secretados por la grasa perivascular que, directamente o por medio de un aumento en el estrés oxidativo, inclina el equilibrio vasomotor hacia la vasoconstricción y la resistencia a la insulina.

El desequilibrio en la vasodilatación/vasoconstricción, en territorios como la microcirculación coronaria en pacientes con obesidad, conduce a una reserva en el flujo coronario reducida y un aumento en la resistencia vascular en pacientes con obesidad e hipercolesterolemia, evaluados mediante ecocardiografía Doppler o por imagen por resonancia magnética (MRI).

En la dinámica vasomotora es tan frágil ese equilibrio, que una sola comida grasa reduce la función endotelial en la arteria braquial.²⁰ Esto está tan fuertemente asociado a la grasa visceral, que a través de factores circulantes, señales de nervios periféricos y de tejidos locales se afecta la oxigenación tisular y su aporte de nutrientes.²¹ Esa menor sensibilidad a la insulina reduce el flujo sanguíneo en reposo, pero también ocasiona cambios estructurales y funcionales en el músculo esquelético, reduciendo su densidad capilar y su capacidad para el ejercicio.¹⁶

Se ha demostrado que en pacientes obesos con síndrome metabólico, la actividad simpática en el músculo, en condiciones de reposo, está incrementada, pero tampoco aumenta en el ejercicio.²² Ese cambio en el equilibrio de control neurogénico del flujo sanguíneo del músculo esquelético favorece vasoconstricción adrenérgica en reposo.¹⁶ En hombres obesos en presencia de insulina en reposo y ejercicio está disminuido el flujo sanguíneo al cuadriceps.²³ En roedores, igualmente, se ha reportado rarefacción capilar.²⁴

De manera directa (o indirecta, a través de mayor estrés oxidativo), la grasa pericapilar aumenta la resistencia a la insulina,^{25,26} con ello se incrementa la resistencia vascular y disminuye el reclutamiento capilar,^{26,27} efecto al que contribuyen los ácidos grasos y TNF- α , lo que en conjunto constituye una condición sistémica de disfunción microvascular.

La relación entre los niveles elevados de insulina y la mayor presión arterial se conoce por diversos mecanismos: se ha informado que en niños obesos la distensibilidad arterial y vasodilatación dependiente e independiente del endotelio están disminuidas, existiendo también una mayor actividad del sistema nervioso simpático y, adicionalmente, la insulina contribuye a incrementar el volumen circulante a través de participar en mecanismos de excreción de sodio y agua, de tal manera que la hipertensión inducida por la obesidad se debe a la combinación de múltiples factores.

Las comorbilidades frecuentes asociadas con la obesidad, como hipertensión arterial, nefropatía, diabetes mellitus y el estado inflamatorio sistémico, contribuyen a esta disfunción microvascular multiorgánica que afecta también la microcirculación coronaria, la reducción de ON y cGMP,²⁸ disminuye la fosforilación de la titina, lo que produce cardiomiocitos rígidos o endurecidos, favorece la fibrosis y el aumento en la presión de llenado ventricular (Figura 2).

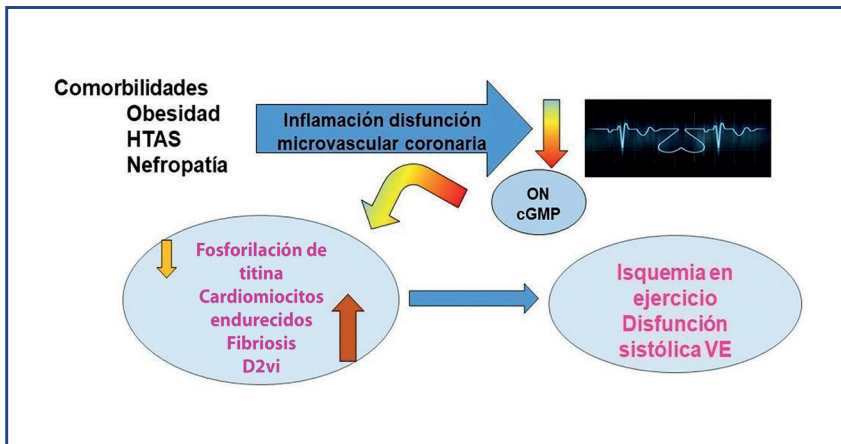


Figura 2. Estudio PROMIS. Disfunción coronaria microvascular (75%) de ICpFE (mediante Índice de hiperemia reactiva)³⁵

ON= óxido nítrico, cGMP= guanil monofosfato cíclico, D2VI= presión de llenado del ventrículo izquierdo, VE= ventricular.

En humanos y animales de experimentación, el tono microvascular coronario es también parte de un equilibrio vasodilatador/vasoconstrictor, que depende de una función endotelial adecuada,^{29,30} en la obesidad, ese equilibrio se altera, lo que desde el punto de vista clínico se traduce en isquemia inducida por ejercicio, intolerancia a éste y disfunción sistólica ventricular,^{31,32} más aún, en estudios con ecocardiograma, PET y RMN se ha demostrado un flujo de reserva coronaria anormal.³³

El sexo femenino y volumen de grasa visceral se asociaron a perfusión miocárdica limitada en dosis pico de dobutamina en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN).³⁴ También, en el estudio PROMIS-HFpEF se observó disfunción microvascular coronaria mediante el Índice de hiperemia reactiva en el 75% de los casos estudiados.³⁵

La obesidad, a través de la respuesta inflamatoria aumentada y la disfunción micro y macro vascular^{25,36} se convierten en un factor de riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria, cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.³⁷

El fenotipo del paciente obeso y las comorbilidades con que suele asociarse hacen frecuente, cuando desembocan en insuficiencia cardíaca, que el tipo predominante de ésta sea la de fracción de expulsión preservada (ICFEp). Shah y cols.³⁵ compararon la prevalencia que encontraron en el estudio PROMIS-HFPEF, de disfunción microvascular coronaria mediante eco (75%), Doppler coronario invasivo (37%) Rb-82 PET (42%) e incluso en estudios de necropsia, demostrando que los pacientes con ICFEp tenían mayor rarefacción coronaria microvascular y fibrosis miocárdica, y que la densidad microvascular se asociaba negativamente a la presencia de fibrosis miocárdica.

Esta remodelación estructural microvascular coronaria y menor densidad capilar se confirmó en otro estudio de biopsias miocárdicas obtenidas en pacientes obesos sometidos a cirugía de revascularización coronaria.³⁸ Pero no sólo eso, también encontró que pacientes con HFpEF y disfunción microvascular coronaria (CMD) tenían una relación albumina/creatinina urinaria más alta y un índice de hiperemia reactiva más bajo, ambos marcadores de disfunción endotelial sistémica.

En el PROMIS-HFpEF (primer estudio prospectivo multicéntrico y multinacional) se demostró la elevada prevalencia de CMD en HFpEF en ausencia de enfermedad arterial coronaria macrovascular sin revascularización y su asociación con disfunción endotelial sistémica),³⁵ también que se asocia con marcadores de severidad para IC (pro-BNP y disfunción del ventrículo derecho) y que aquellos pacientes con este fenotipo sufren de alta morbilidad y mortalidad.^{39,40}

En un estudio transversal en el que se analizaron 238 pacientes con HFpEF y función de VD normal al inicio del estudio, con seguimiento a cuatro años, se encontró una remodelación significativa de las cámaras derechas del corazón, con un marcado aumento en el diámetro y área diastólica del VD, y un incremento sustancial en el área de la aurícula derecha (AD).³⁹ Además, una mayor masa corporal se asoció a mayor incidencia de disfunción ventricular derecha (RVD) en HFpEF, esto posiblemente atribuible a expansión del volumen plasmático, remodelación del VD, inflamación o al efecto de interdependencia ventricular.

Ambos ventrículos comparten muchos procesos fisiopatológicos, como disfunción endotelial, remodelación vascular, aumento de la presión y liberación de mediadores inflamatorios a nivel sistémico. Los factores de riesgo (tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso, síndrome metabólico, exposición a sustancias que generan inflamación sistémica crónica de bajo grado) afectan por igual.⁴¹

Las alteraciones que sufre el corazón derecho, ya sea en la conducción eléctrica, contracción, expulsión y relajamiento, producen manifestaciones clínicas que tienen efectos sistémicos potencialmente fatales; esto se vuelve aún más evidente en pacientes con patología pulmonar, como ocurre con frecuencia en la obesidad.

En la etapa temprana de HFpEF, debido a la simultánea remodelación miocárdica adversa a través de factores circulantes por la inflamación sistémica y disfunción endotelial, los pacientes con HFpEF suelen tener, en presencia de comorbilidades, un aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo que se transmiten de manera retrograda a la circulación pulmonar y producen hipertensión venosa pulmonar que sobrecarga al ventrículo derecho.

En esta etapa, la congestión pulmonar crónica favorece el desarrollo de fibrilación auricular que puede causar un círculo vicioso, con deterioro de la función ventricular derecha, dilatación del ventrículo y la aurícula derecha, aumento de la severidad en la regurgitación tricuspídea con carga de volumen adicional.

En las etapas más avanzadas de disfunción del ventrículo derecho, la congestión pulmonar crónica, en combinación con susceptibilidad genética y sistémica a la enfermedad vascular pulmonar, puede conducir a una profunda remodelación vascular pulmonar y al desarrollo de hipertensión pulmonar precapilar con progresión de la poscarga del VD.

El tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar parece ser el objetivo más importante.⁴² La obesidad, como hemos mencionado, es de tal magnitud, que predice la incidencia de insuficiencia cardiaca en personas de 20 o 40 años, incluso ajustado a la existencia de factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia,^{43,44}

Por la repercusión sistémica que conlleva, esta condición obliga a un enfoque terapéutico multidisciplinario, con énfasis en un cambio profundo en el estilo de vida con el propósito de reducir el proceso de inflamación, la sensibilidad a la insulina, el perfil de lípidos, la reactividad vascular, la función endotelial y la función cardio- respiratoria.^{45,46}

La actividad física y la función cardiopulmonar, cuantificada por el consumo máximo de oxígeno (pico de VO₂) o calculado con base en la carga de trabajo máxima durante la ergometría en ciclo ergómetro o mediante la banda sin fin, es un predictor fuerte e independiente de morbosidad en pacientes diabéticos y obesos, así como en población general. Desafortunadamente, el apego a la actividad física en esta población es mínima,⁴⁷ a pesar de que los programas de acondicionamiento físico han demostrado disminuir todas las causas de mortalidad cardiovascular.⁴⁸

En el paciente obeso, la intervención multidisciplinaria tiene, igualmente, un impacto positivo en mejorar los factores de riesgo cardiovascular y beneficio directo en la función cardiorrespiratoria cuando está ya comprometida; sin embargo, no existen suficientes estudios controlados que analicen el impacto de la pérdida de peso en la evolución de la insuficiencia cardiaca y, peor aún, es difícil conseguir una disminución significativa del peso únicamente con cambios en el estilo de vida, y los resultados suelen ser temporales.⁴⁹

El estudio Swedish Obese Subjects (SOS), en una intervención continua controlada con 20 años de seguimiento, comparó los efectos de la cirugía bariátrica y el cuidado convencional de la obesidad y su morbomortalidad. Se encontró que la cirugía bariátrica, como estrategia de prevención primaria, reduce la morbomorbilidad cardiovascular en pacientes obesos. Se observó que la cirugía bariátrica disminuyó el IMC de 42.4 kg/m² en 25% al año, 18% a los seis años, 16% a los 15 años y 20 años, mientras que el IMC de 40.1 kg/m² del grupo control permanecía sin cambios a lo largo del seguimiento. Por su parte, la incidencia acumulada de desarrollar insuficiencia cardíaca del grupo de cirugía después de 10, 15 y 20 años fue de 1.3, 3.1 y 5.8%, respectivamente, en tanto que en el grupo control fue de 2.0, 4.7 y 8.7%.⁵⁰

La Asociación Americana de Insuficiencia Cardíaca⁵¹ y la Sociedad Europea de Cardiología⁵² se han pronunciado a favor de tratar la obesidad mediante dieta, fármacos e incluso cirugía bariátrica para disminuir el riesgo de infarto, enfermedad cerebro vascular, fibrilación atrial, cáncer en mujeres, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca; sin embargo, por todo lo expuesto anteriormente, consideramos que el mejor tratamiento es la prevención en la edad prenatal y que se obligue a un cambio en las políticas públicas con el propósito de modificar el estilo de vida de la población, de manera primordial limitando la ingesta de alimentos industrializados, especialmente aquéllos con alta densidad calórica.

CONCLUSIONES

La obesidad es un trastorno de alimentación que supera al de desnutrición y bajo peso. Constituye un problema epidémico de salud pública, ya que en forma aislada, o a través de las comorbilidades que causa o con las que se asocia, produce un estado inflamatorio crónico que lesiona el endotelio vascular, provoca daño multiorgánico, enorme sobrecarga cardiovascular y respiratoria que genera enormes costos en salud, pobre calidad de vida e insuficiencia cardiorespiratoria, hasta convertirse en la más importante causa de muerte, la cardiovascular.

FUENTES CONSULTADAS

1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-798.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232-3245.
3. Zambrano E, Ibanez C, Martinez-Samayoa PM, Lomas-Soria C, Durand-Carbajal M, Rodriguez-Gonzalez GL. Maternal obesity: Lifelong metabolic outcomes for offspring from poor developmental trajectories during the perinatal period. *Arch Med Res* 2016;47(1):1-12.
4. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(1):53-64.
5. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4759.
6. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171-3180.
7. Schroder H, Ribas L, Koenig C et al. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents.

Do we need waist circumference measurements in pediatric practice? *PLoS One* 2014;9(1):e87549.

8. Fan X, Turdi S, Ford SP et al. Influence of gestational overfeeding on cardiac morphometry and hypertrophic protein markers in fetal sheep. *J Nutr Biochem* 2011;22(1):30-37.
9. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertens (Dallas)*. 2008;51(2):383-392.
10. Ingul CB, Loras L, Tegnander E, Eik-Nes SH, Brantberg A. Maternal obesity affects fetal myocardial function as early as in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 433-442. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):415.
11. Loche E, Blackmore HL, Carpenter AA et al. Maternal diet-induced obesity programmes cardiac dysfunction in male mice independently of post-weaning diet. *Cardiovasc Res* 2018;114(10):1372-1384.
12. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017;26(2):292-300.
13. Vasan SK, Osmond C, Canoy D et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with markers of diabetes and cardiovascular disease risk. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(4):850-857.
14. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J* 2019;40(34):2849-2855.
15. Ortiz-Pinto MA, Ortiz-Marron H, Ferriz-Vidal I et al. Association between general and central adiposity and development of hypertension in early childhood. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(12):1326-1334.
16. Sorop O, Olver TD, van de Wouw J et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2017;113(9):1035-1045.
17. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013;9(10):1057-1069.
18. Mattson Porth C. *Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
19. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003;83(1):59-115.
20. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79(3):350-354.
21. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH et al. Peripheral circulation. *Compr Physiol* 2012;2(1):321-447.
22. Limberg JK, Morgan BJ, Sebranek JJ, Proctor LT, Eldridge MW, Schrage WG. Neural control of blood flow during exercise in human metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2014;99(9):1191-1202.
23. Hallsten K, Yki-Jarvinen H, Peltoniemi P et al. Insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle blood flow and glucose uptake in obese men. *Obes Res* 2003;11(2):257-265.
24. Frisbee JC, Goodwill AG, Frisbee SJ et al. Distinct temporal phases of microvascular rarefaction in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307(12):H1714-28.
25. Muris DMJ, Houben AJHM, Schram MT, Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction: an emerging pathway in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14(1):29-38.
26. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219(1):22-96.
27. Meijer RJ, Serne EH, Korkmaz HI et al. Insulin-induced changes in skeletal muscle microvascular perfusion are dependent upon perivascular adipose tissue in women. *Diabetologia* 2015;58(8):1907-1915.
28. Franssen C, Chen S, Unger A et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4(4):312-324.
29. Belin de Chantemele EJ, Stepp DW. Influence of obesity and metabolic dysfunction on the endothelial control in the coronary circulation. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52(4):840-847.
30. Limberg JK, Morgan BJ, Schrage WG. Peripheral blood flow regulation in human obesity and metabolic syndrome. *Exerc Sport Sci Rev* 2016;44(3):116-122.
31. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(5):447-456.
32. Burkhoff D, Maurer MS, Joseph SM et al. Left atrial decompression pump for severe heart failure with preserved ejection fraction: theoretical and clinical considerations. *JACC Heart Fail* 2015;3(4):275-282.
33. Bakkum MJ, Danad I, Romijn MAJ et al. The impact of obesity on the relationship between epicardial adipose tissue, left ventricular mass and coronary microvascular function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(10):1562-1573.
34. Hall ME, Brinkley TE, Chughtai H et al. Adiposity is associated with gender-specific reductions in left ventricular myocardial perfusion during dobutamine stress. *PLoS One* 2016;11(1):e0146519.
35. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018;39(37):3439-3450.
36. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14(1):69-76.
37. Kim SH, Despres J-P, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J* 2016;37(48):3560-3568.

- 38.** Campbell DJ, Somaratne JB, Prior DL et al. Obesity is associated with lower coronary microvascular density. *PLoS One* 2013;8(11):e81798.
- 39.** Obokata M, Reddy YN V, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;40(8):689-697.
- 40.** Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hear Fail* 2016;18(12):1472-1487.
- 41.** Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ V. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease : diagnostic pitfalls and epidemiology. 2009:130-139.
- 42.** Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Rapid right-sided deterioration in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;40(8):699-702.
- 43.** Finer N. Weight loss for patients with obesity and heart failure. *Eur Heart J* 2019;40(26):2139-2141.
- 44.** Flotsos M, Zhao D, Rao VN et al. Body mass index from early-, mid-, and older-adulthood and risk of heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease: MESA. *J Am Heart Assoc* 2018;7(22):e009599.
- 45.** Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S73-7.
- 46.** Kemps H, Krankel N, Dorr M et al. Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: What to pursue and how to do it. A Position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(7):709-727.
- 47.** Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007;30(2):203-209.
- 48.** Church TS, Cheng YJ, Earnest CP et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):83-88.
- 49.** Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Karason K. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *Eur Heart J* 2019;40(26):2131-2138.
- 50.** Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273(3):219-234.
- 51.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):1495-1539.
- 52.** Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.

EFFECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA FUNCIÓN CARDIOPULMONAR

Marcela Rodríguez Flores

*Que las persianas corrijan la aurora.
Que gane el quiero la guerra del puedo.
Que los que esperan no cuenten las horas.
Que los que matan se mueran de miedo.*
Joaquín Sabina

RESUMEN

La obesidad se ha convertido en una causa cada vez más frecuente de enfermedad pulmonar, síndrome de apnea obstructiva el sueño, hipertensión pulmonar y, predominantemente, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad modifican la historia natural de estas enfermedades mediante la resistencia a la insulina, hipoxemia crónica, aterogénesis y fibrogénesis.

Entre las estrategias de tratamiento para la obesidad, las intervenciones en el estilo de vida y algunos fármacos han mostrado beneficios leves a moderados y, por lo general, poco sostenibles en la enfermedad cardiopulmonar. En contraste, la cirugía bariátrica, con sus principales procedimientos, la derivación gastroyeyunal y la gastrectomía en manga, han mostrado diferentes beneficios estructurales y funcionales en el corto, mediano y largo plazos.

La evaluación ecocardiográfica ha sido una herramienta diagnóstica crucial para reconocer alteraciones prequirúrgicas en individuos que podrían considerarse cardiopulmonarmente sanos, así como para detectar deterioro que amerite terapias para estabilizar esta fun-

ción y evaluar durante el seguimiento los cambios atribuidos a las modificaciones de peso corporal. Esto último muestra la necesidad de la pérdida de peso significativa y sostenida necesaria para revertir la cardiomiopatía de la obesidad.

IMPACTO DE LA OBESIDAD EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

La obesidad es uno de los mayores problemas de salud en el mundo por su capacidad para favorecer enfermedades crónicas, discapacidad y muerte prematura.^{1,2} La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino de 2016 reportó una prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en México del 33.2% en escolares, 36.3% en adolescentes y 71.2% en adultos, lo que se acompaña de una creciente incidencia de eventos cardiovasculares, enfermedad arterial coronaria (EAC), insuficiencia cardíaca (IC), arritmias y enfermedad vascular cerebral (EVC).³

La localización de la grasa corporal es un mediador central de las enfermedades cardiovasculares, como se manifiesta la asociación entre el índice cintura:cadera con el remodelamiento cardíaco independiente del IMC,⁴ por lo que se recomienda medir la circunferencia abdominal, además del peso, para estimar el riesgo cardiovascular.⁵

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR POR OBESIDAD

La obesidad promueve la enfermedad cardiovascular por el potencial del tejido adiposo de generar señales metabólicas e inmunológicas, lo que resulta en secreción alterada de adipocinas, depósito de grasa intramiocárdica y epicárdica, aumento de la inflamación, hipoxemia intermitente, desequilibrio de la activación simpática y neurohumoral e incremento de los factores de riesgo cardiometabólico.

Lo anterior provoca alteraciones vasculares, estimulación hemodinámica y activación de vías de remodelamiento miocárdico, con el desarrollo de cambios funcionales y estructurales miocárdicos (**Figura 1**).⁶⁻¹⁰ Las manifestaciones clínicas son heterogéneas debido a la interacción de las acciones del tejido adiposo con la naturaleza multifactorial de las enfermedades cardiovasculares.¹¹

El depósito miocárdico de lípidos se correlaciona con la masa del ventrículo izquierdo (MVI) y la función diastólica, y desempeña un papel predominante en la miocardiopatía de la obesidad.^{12,13} Asimismo, mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) se asocian con el grosor de la grasa epicárdica en individuos con obesidad.¹⁴

La disfunción de la microcirculación miocárdica es otro mecanismo vinculado con la inflamación y la obesidad reconocido como promotor independiente de EAC e IC.^{10,15} La obesidad

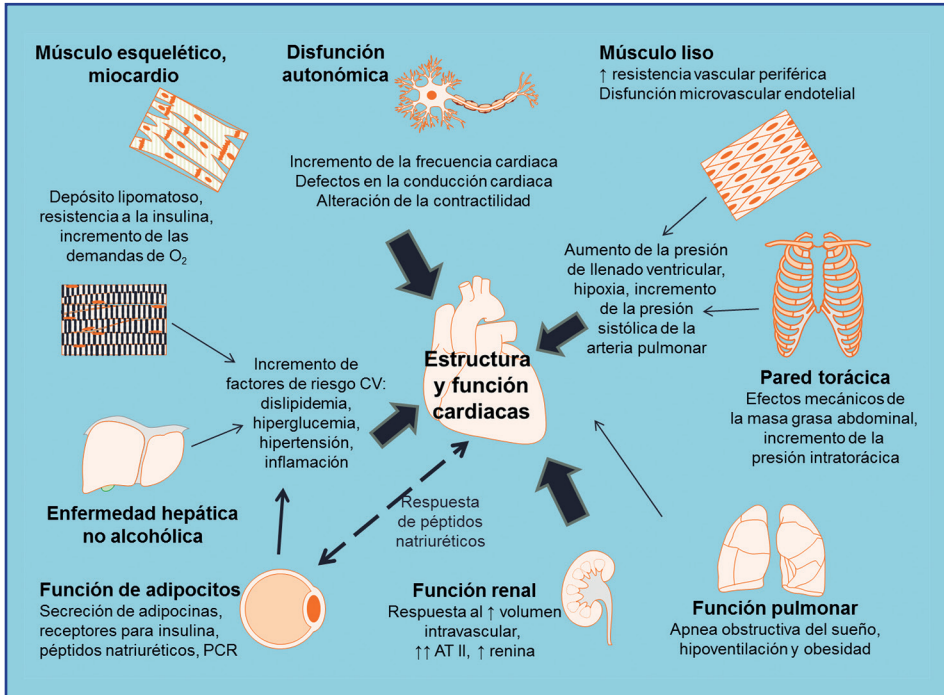


Figura 1. Fisiopatología de la cardiomiopatía asociada con la obesidad

favorece el desarrollo de hipertrofia del VI (HVI); en individuos normotensos predomina la HVI excéntrica, en contraste con aquellos con hipertensión de larga evolución, en quienes se observa más comúnmente el tipo concéntrico.¹⁶

Conforme se exagera la obesidad, aumenta el desarrollo de cuadros clínicos de IC, principalmente con fracción de expulsión preservada (ICFep) en cerca de la mitad de estos pacientes.¹⁷ Además de los factores clásicamente asociados con la ICFep (edad, sexo femenino, diabetes, hipertensión, fibrilación auricular),¹⁸ existe una asociación independiente con el sobrepeso y la obesidad.¹⁹

El remodelamiento de este tipo de cardiopatía se atribuye a un estado proinflamatorio sistémico con repercusión microvascular endotelial, incremento de la matriz extracelular, relajación y llenado anormales del VI y transporte anormal de calcio, promoviendo rigidez miocárdica.²⁰ La ICFep ha mostrado una mortalidad similar a la IC con fracción de expulsión reducida (ICFER), en cuyas concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP) suelen ser mayores.¹⁷ Se ha encontrado una menor velocidad telediastólica mitral (E') y mayor flujo transmitral diastólico/ E' ,²¹ así como deterioro de la deformación longitudinal global miocárdica en individuos con IMC elevado y función sistólica conservada.^{22,23}

La interacción parácrina y endócrina entre el tejido adiposo y el corazón vincula a la obesidad con las enfermedades cardiovasculares. Los péptidos natriuréticos (NP) son hormonas secretada por los cardiomiocitos en respuesta al estiramiento excesivo.²⁴ Las concentraciones de N-terminal pro péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), con sus efectos natriurético y vasodilatadores en riñones, vasos sanguíneos y médula suprarrenal,^{25,26} tienen valor diagnóstico y predictivo en el abordaje de pacientes con IC.^{27,28}

Recientemente se identificó que los adipocitos expresan receptores para NP, con funciones de tipo metabólico.²⁹ Ahí, la unión con el receptor tipo A (NPR-A) acoplado a guanilil ciclase y a la proteína cinasa G estimula la lipólisis y la función “café”,³⁰ lo que también se puede estimular por señales β adrenérgicas y se traduce en estimulación de la termogénesis.³¹

Por otro lado, la unión de los NP a receptores C (NPr-C) en el tejido adiposo blanco promueve su degradación.³² Esto podría explicar en parte el hallazgo de niveles bajos de NP en individuos con mayor tejido adiposo visceral e hiperinsulinemia y mayores niveles en aquéllos con un perfil más favorable de composición corporal.^{33,34}

Estas señales dan lugar a alteraciones como hipertensión resistente a tratamiento por “disfunción natriurética”^{35,36} y sugieren la necesidad de ajustar los puntos de corte para evaluar IC en pacientes con obesidad.³⁷ Algunos estudios han reportado mejores desenlaces cardiovasculares en pacientes con sobrepeso y obesidad, a lo que se le denomina “paradoja de la obesidad”.^{38,39} Sin embargo, aspectos como el sexo, edad, composición corporal, condición cardiopulmonar y severidad de la obesidad han mostrado ser los mediadores de estas respuestas sobre la simple categoría por IMC.⁴⁰⁻⁴³

IMPACTO DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA OBESIDAD SOBRE LA SALUD CARDIOVASCULAR

A pesar del antiguo reconocimiento del impacto de la obesidad sobre el corazón,⁴⁴ los estudios sobre la respuesta cardiovascular a los tratamientos para esta condición basados en evidencia, comenzaron hace aproximadamente 30 años.⁴⁵ Varios estudios demostraron beneficios en el control de enfermedades crónicas a partir de la pérdida del 5 al 10% del peso,⁴⁶ por lo que se considera la meta de tratamiento con el propósito de revertir mecanismos nocivos de la obesidad.⁴⁷ La pérdida de peso también ha mostrado reducir el estado proinflamatorio y protrombótico que acompaña comúnmente a la obesidad (**Figura 2**).⁴⁸

El estudio Look AHEAD examinó el efecto de un programa intensivo para el estilo de vida vs. el tratamiento convencional en la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2. El estudio se detuvo después de unos 10 años al no lograr el objetivo con la intervención intensiva, pero un análisis mostró que aquellos individuos de cualquier grupo que perdieron $\geq 10\%$ del peso en el primer año, tuvieron 21% menor incidencia de eventos cardiovasculares.⁴⁹

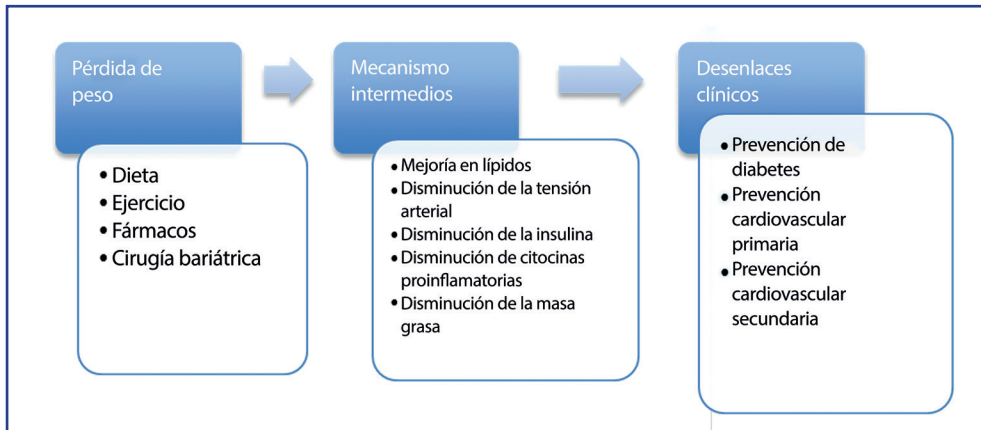


Figura 2. Efectos cardiovasculares de los tratamientos para la obesidad

El tratamiento a largo plazo (más de 12 meses) con los fármacos aprobados para la obesidad (orlistat, lorcaserina, liraglutida y topiramato/fentermina) ha mostrado eficacia y seguridad para la pérdida y mantenimiento del peso acompañada de reducción de factores de riesgo cardiovascular.⁵⁰⁻⁵³ La suma de la evidencia de los estudios muestra que la restricción calórica y de grasa logra mejoría cardiovascular,⁵⁴ con mejores beneficios en tratamientos intensivos con mayor pérdida y mantenimiento de peso.

EFFECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La obesidad severa, definida como IMC mayor o igual a 40 kg/m² y la obesidad Clase II (IMC entre 35 y 39.9), acompañada de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial dislipidemia y síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) se consideran indicaciones para cirugía bariátrica, ya que ésta ha probado ser el tratamiento más efectivo para la reducción de peso y control de comorbilidades de la obesidad a largo plazo.⁵⁵

Los mecanismos de la cirugía bariátrica incluyen restricción de la capacidad gástrica, disminución de la absorción de alimentos, secreción de hormonas intestinales, incremento de concentraciones de ácidos biliares y modificación de la microbiota, con los que se induce mejoría en el perfil metabólico, hemodinámico e inflamatorio.⁵⁶ En el seguimiento a largo plazo, la cirugía bariátrica se asocia con reducción en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, eventos cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y, en general, reducción de la mortalidad.⁵⁵

Múltiples estudios han evaluado el efecto de la cirugía bariátrica sobre la estructura y la función del corazón. La derivación gastroyeyunal (DGY) o bypass gástrico ha mostrado inducir una reducción en el grosor del septum interventricular (SIV), de la pared posterior y de la masa del ventrículo izquierdo (MVI).^{57,58} Owan y cols. encontraron una disminución de la dimensión del septum interventricular (SIV) de 1.08 a 1.03 cm y de la MVI de 44 a 38 gr/m².⁵⁹ Un estudio evaluó a pacientes normotensos sin enfermedad cardíaca antes y en el nadir de la reducción del peso después de la realización de gastroplastía vertical con banda (GVB). Antes de la cirugía, la MVI general fue de 111.0 ± 32.1 gr/m², de 132.3 ± 24.5 gr/m² en los pacientes con HVI, y de 73.0 ± 7.2 gr/m² en aquéllos sin HVI. En los sujetos con HVI hubo reducción significativa en la MVI (-29.5 ± 5.7, p < 0.001), y en el grosor relativo de la pared ventricular.⁶⁰

Algham y cols. encontraron una reducción progresiva de la HVI y control de la hipertensión en pacientes sin IC tres, nueve y 12 meses después de la DGY y la banda gástrica ajustable por laparoscopia (BGAL). A los nueve meses, luego de estabilizarse la mejoría metabólica, se encontró que el corazón continuaba remodelándose.⁶¹

Leichman y cols. observaron disminución de la MVI en mujeres con obesidad severa después de DGY o BGAL, lo cual se correlacionó con los cambios en las concentraciones de glucosa, pero no con los cambios en el tejido adiposo visceral. Tres meses después de la cirugía, no encontraron mejoría en la disfunción diastólica.⁶²

La pérdida de peso a través de DGY y BGAL también mejoró el metabolismo muscular periférico y cardíaco en 25 pacientes con disfunción diastólica del VI. Nueve meses después de la cirugía se encontró normalización de la función del VI, independientemente del tipo de cirugía.⁶³ Un estudio que incluyó a 38 adolescentes de 13 a 19 años evaluados ecocardiográficamente antes de cirugía bariátrica, encontró una reducción de la MVI indexada (de 54 ± 13 a 42 ± 10 gr/m²), de la MVI (de 223 ± 61 a 177 ± 45 gr) y del grosor relativo de la pared ventricular (de 0.41 ± 0.07 a 0.33 ± 0.08). No hubo cambios significativos en la función sistólica ni en la contractilidad.⁶⁴

Otro estudio reportó mejoría significativa en la deformación global del VI en un pequeño número de casos después de DGY, derivación biliopancreática (DBP) y BGAL⁶⁵ y otro estudio encontró mejoría en la deformación global del VI seis meses después de la gastrectomía en manga (GM) y la DGY, sin reportar su asociación con los cambios metabólicos.⁶⁶

Vest y cols. reportaron el desenlace de 42 pacientes con obesidad y FEVI < 50% sometidos a cirugía bariátrica y lo compararon con el de pacientes similares sin disfunción sistólica. En aquéllos con disfunción sistólica hubo mejoría de la FEVI (incluso, 11 pacientes tuvieron un incremento mayor del 10%).⁶⁷

La cirugía bariátrica se realiza cada vez más en pacientes con mayores grados de IC, lo que antes se consideraba una contraindicación por el alto riesgo de complicaciones, entre las que se incluyen empeoramiento de la función cardíaca, tromboembolia pulmonar y complicaciones pulmonares.⁶⁸⁻⁷⁰ Más aún, la presencia de IC se considera un factor de riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a DGY.⁷¹

Someter a cirugía bariátrica a esta población se considera de alto riesgo y, en muchas ocasiones, un tratamiento de rescate. A pesar de esto, se ha reportado mejoría en la función sistólica en sujetos con obesidad mórbida y disfunción sistólica al someterse a cirugía bariátrica, en comparación con aquellos con tratamiento médico.⁷² Sin embargo, también se ha reportado que a pesar de la mejoría en la FEVI de alrededor del 5%, existe aumento en el riesgo de IC e infarto del miocardio en el postoperatorio. Estudios de pacientes con IC severa sometidos a cirugía bariátrica han mostrado mejoría en los desenlaces y, en algunos casos, la cirugía bariátrica permitió la realización de trasplante cardiaco.⁷³⁻⁸²

Con respecto a los NP, se ha observado incremento en las concentraciones de NT pro-BNP, pero no de BNP en sujetos con obesidad sin IC sometidos a cirugía bariátrica.⁸³ Abrahamson y cols. evaluaron los cambios en NT pro-BNP después de la DGY en pacientes sin diagnóstico de IC. Las mediciones antes de la cirugía y después de seis días, uno, seis y 12 meses mostraron un rápido incremento y un descenso posterior durante los primeros seis días postoperatorios, con un pico en el día dos. Al mes de la cirugía, las concentraciones se incrementaron al doble (103 pg/mL) y se mantuvieron elevados 125% (122 pg/mL) a los 12 meses. Los cambios no se relacionaron con el peso o los parámetros metabólicos.⁸⁴

Martin y cols. estudiaron los cambios en el NT pro-BNP en pacientes con función sistólica conservada y cierto grado de disfunción diastólica después de seis y 12 meses de DBP. Encontraron un incremento significativo en las concentraciones de NT pro-BNP después de la cirugía (niveles basales, a los seis y 12 meses: 51.8 ± 62.8 , 132.0 ± 112.9 y 143.3 ± 120.4 pg/mL, respectivamente) con una asociación independiente con la dimensión del VI al final de la diástole, el VI al final de la sístole, y la MVI.⁸⁵ En personas mayores de 75 años, las concentraciones de NT pro-BNP > 125 pg/mL se asocian con insuficiencia cardiaca congestiva. Gandolfini y cols. informaron la asociación entre el incremento de NT-proBNP después de DGY con mejoría de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.⁸⁶

Debido a la creciente morbimortalidad cardiovascular asociada con la epidemia de la obesidad, la cirugía bariátrica tiene un lugar dentro de los tratamientos para la obesidad con el potencial para reducir estas complicaciones, y en algunos individuos con enfermedad cardiopulmonar severa secundaria a la obesidad puede ser la única opción que disminuya la mortalidad temprana.

FUENTES CONSULTADAS

1. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab* 2015;66Suppl2:7-12.
2. Gregg EW, Shaw JE. Global health effects of overweight and obesity. *N Engl J Med* 2017;377(1):80-81.
3. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens* 2018;36(7):1441-1455.
4. Shah RV, Abbasi SA, Heydari B et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(16):1698-706.
5. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis* 2018.

6. Belin de Chantemele EJ, Mintz JD, Rainey WE, Stepp DW. Impact of leptin-mediated sympatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension* 2011;58(2):271-279.
7. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res* 2014;164(4):323-335.
8. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006;48(5):787-796.
9. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002;20(5):965-973.
10. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF- α . *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2):341-348.
11. Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018;137(13):1391-1406.
12. Friedman J. Fat in all the wrong places. *Nature* 2002;415(6869):268-269.
13. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K et al. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J Cardiol* 2012; 59(3): 344-351.
14. Graner M, Seppala-Lindroos A, Rissanen A et al. Epicardial fat, cardiac dimensions, and low-grade inflammation in young adult monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Cardiol* 2012;109(9):1295-1302.
15. Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 2012;165(3):544-560.
16. Brownell NK, Rodriguez-Flores M, Garcia-Garcia E et al. Impact of body mass index >50 on cardiac structural and functional characteristics and surgical outcomes after bariatric surgery. *Obes Surg* 2016;26(11):2772-2778.
17. Bursi F, Weston SA, Redfield MM et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296(18):2209-2216.
18. Lee DS, Gona P, Vasan RS et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009;119(24):3070-3077.
19. Russo C, Jin Z, Homma S et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(12):1368-1374.
20. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):263-271.
21. Haass M, Kitzman DW, Anand IS et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011;4(3):324-331.
22. Tumuklu MM, Etikan I, Kisacik B, Kaykicioglu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. *Echocardiography* 2007;24(8):802-809.
23. Kibar AE, Pac FA, Ece I et al. Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents. *Balkan Med J* 2015;32(1):56-63.
24. Iso T, Arai M, Wada A, Kogure K, Suzuki T, Nagai R. Humoral factor(s) produced by pressure overload enhance cardiac hypertrophy and natriuretic peptide expression. *Am J Physiol* 1997;273(1 Pt 2):H113-8.
25. Mantyh CR, Brecha NC, Soon-Shiong P, Mantyh PW. Specific binding sites for atrial natriuretic factor in the human kidney. *N Engl J Med* 1985;312(26):1710.
26. Kudo T, Baird A. Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature* 1984;312(5996):756-757.
27. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310(2):193-197.
28. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray JJ. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003;89(8):879-881.
29. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996;19(9):581-585.
30. Collins S, Bordicchia M. Heart hormones fueling a fire in fat. *Adipocyte* 2013;2(2):104-108.
31. Wirsén C, Hamberger B. Catecholamines in brown fat. *Nature* 1967;214(5088):625-626.
32. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(3):H358-368.
33. Cheng S, Fox CS, Larson MG et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol* 2011;108(7):979-984.
34. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):752-760.

35. Asferg CL, Nielsen SJ, Andersen UB et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension* 2013;62(1):147-153.
36. Finer N. Obesity and difficult-to-treat arterial hypertension. *Clin Obes* 2014;4(2):59-60.
37. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151(5):999-1005.
38. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol* 2015;31(2):195-202.
39. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. *JACC Heart Fail* 2015;3(11):917-926.
40. Lavie CJ, Ventura HO. The Obesity paradox in heart failure: is it all about fitness, fat, or sex? *JACC Heart Fail* 2015;3(11):927-930.
41. Simonenko M. Obesity paradox in heart failure: a matter of debate. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(16):1748-1750.
42. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(16):1751-1759.
43. McAuley PA, Keteyian SJ, Brawner CA et al. Exercise capacity and the obesity paradox in heart failure: the fit (henry ford exercise testing) project. *Mayo Clin Proc* 2018;93(6):701-708.
44. Obesity: its causes and treatment. *Hospital (Lond 1886)*. 1891;11(265):46.
45. Calle-Pascual AL, Rodriguez C, Martin-Alvarez PJ et al. Effect of weight loss on insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in glucose tolerant and intolerant obese subjects. *Diabete Metab* 1991;17(4):404-409.
46. Fayh AP, Lopes AL, da Silva AM, Reischak-Oliveira A, Friedman R. Effects of 5% weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr* 2013;52(5):1443-1450.
47. Uerlich MF, Yumuk V, Finer N, Basdevant A, Visscher TL. Obesity management in europe: current status and objectives for the future. *Obes Facts* 2016;9(4):273-283.
48. Madsen EL, Bruun JM, Skogstrand K, Hougaard DM, Christiansen T, Richelsen B. Long-term weight loss decreases the nontraditional cardiovascular risk factors interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in obese subjects. *Metabolism* 2009;58(7):946-953.
49. Look ARG, Gregg EW, Jakicic JM et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(11):913-21.
50. Sumithran P, Proietto J. Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment of obesity. *Drug Saf* 2014;37(8):597-608.
51. Bays H, Pi-Sunyer X, Hemmingsson JU, Claudius B, Jensen CB, Van Gaal L. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr Med Res Opin* 2017;33(2):225-229.
52. Alfaris N, Minnick AM, Hopkins CM, Berkowitz RI, Wadden TA. Combination phentermine and topiramate extended release in the management of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(8):1263-1274.
53. Aronne L, Shanahan W, Fain R et al. Safety and efficacy of lorcaserin: a combined analysis of the BLOOM and BLOSSOM trials. *Postgrad Med* 2014;126(6):7-18.
54. Ma C, Avenell A, Bolland M et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849.
55. English WJ, Williams DB. Metabolic and bariatric surgery: an effective treatment option for obesity and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(2):253-259
56. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(3):160-169.
57. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol* 2010;105(4):550-556.
58. Valezi AC, Machado VH. Morphofunctional evaluation of the heart of obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg* 2011;21(11):1693-1697.
59. Owan T, Avelar E, Morley K et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):732-739.
60. Mukerji R, Petruc M, Fresen JL, Terry BE, Govindarajan G, Alpert MA. Effect of weight loss after bariatric surgery on left ventricular mass and ventricular repolarization in normotensive morbidly obese patients. *Am J Cardiol* 2012;110(3):415-419.
61. Alaghim MF, Lux TR, Leichman JG et al. Progressive regression of left ventricular hypertrophy two years after bariatric surgery. *Am J Med* 2010;123(6):549-555.
62. Leichman JG, Aguilar D, King TM et al. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics, and left ventricular geometry 3 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2(6):592-599.
63. Leichman JG, Wilson EB, Scarborough T et al. Dramatic reversal of derangements in muscle metabolism and left ventricular function after bariatric surgery. *Am J Med* 2008;121(11):966-973.
64. Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR et al. Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(14):1342-1348.

- 65.** Cunha Lde C, da Cunha CL, de Souza AM, Chiminacio Neto N, Pereira RS, Suplicy HL. Evolutive echocardiographic study of the structural and functional heart alterations in obese individuals after bariatric surgery. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(5):615-622.
- 66.** Kaier TE, Morgan D, Grapsa J, Demir OM, Paschou SA, Sundar S, et al. Ventricular remodelling post-bariatric surgery: is the type of surgery relevant? A prospective study with 3D speckle tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(11):1256-1262.
- 67.** Vest AR, Patel P, Schauer PR et al. Clinical and echocardiographic outcomes after bariatric surgery in obese patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2016;9(3):e002260.
- 68.** Popescu WM, Bell R, Duffy AJ, Katz KH, Perrino AC, Jr. A pilot study of patients with clinically severe obesity undergoing laparoscopic surgery: evidence for impaired cardiac performance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(6):943-949.
- 69.** Masoomi H, Buchberg B, Reavis KM, Mills SD, Stamos M, Nguyen NT. Factors predictive of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Am Surg* 2011;77(10):1403-1406.
- 70.** Gupta PK, Gupta H, Kaushik M et al. Predictors of pulmonary complications after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8(5):574-581.
- 71.** Benotti P, Wood GC, Winegar DA et al. Risk factors associated with mortality after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Ann Surg* 2014;259(1):123-130.
- 72.** Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, Mathier MA. Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure. *Clin Cardiol* 2008;31(11):516-520.
- 73.** Alsabrook GD, Goodman HR, Alexander JW. Gastric bypass for morbidly obese patients with established cardiac disease. *Obes Surg*. 2006;16(10):1272-1277.
- 74.** Miranda WR, Batsis JA, Sarr MG et al. Impact of bariatric surgery on quality of life, functional capacity, and symptoms in patients with heart failure. *Obes Surg* 2013;23(7):1011-1015.
- 75.** McCloskey CA, Ramani GV, Mathier MA et al. Bariatric surgery improves cardiac function in morbidly obese patients with severe cardiomyopathy. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3(5):503-507.
- 76.** Woods P, Paquette C, Martin J et al. Metabolic and cardiovascular improvements after biliopancreatic diversion in a severely obese patient. *Cardiovasc Diabetol* 2004;3:5.
- 77.** Taylor TV, Bozkurt B, Shayani P, Lafuente J, Noon G. End-stage cardiac failure in a morbidly obese patient treated by biliopancreatic diversion and cardiac transplantation. *Obes Surg* 2002;12(3):416-418.
- 78.** Hoefnagel AL, Pasternak R, Curle AE, Eaton MP. Laparoscopic gastric bypass in a patient with an implanted left ventricular assist device. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26(5):880-882.
- 79.** Caceres M, Czer LS, Esmailian F, Ramzy D, Moriguchi J. Bariatric surgery in severe obesity and end-stage heart failure with mechanical circulatory support as a bridge to successful heart transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2013;45(2):798-799.
- 80.** Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Card Fail* 2008;14(3):198-202.
- 81.** Samaras K, Connolly SM, Lord RV, Macdonald P, Hayward CS. Take heart: bariatric surgery in obese patients with severe heart failure. Two case reports. *Heart Lung Circ* 2012;21(12):847-849.
- 82.** Gill RS, Karmali S, Nagandran J, Frazier HO, Sherman V. Combined ventricular assist device placement with adjustable gastric band (VAD-BAND): a promising new technique for morbidly obese patients awaiting potential cardiac transplantation. *J Clin Med Res* 2012;4(2):127-129.
- 83.** St Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem* 2006;52(4):680-685.
- 84.** Abrahamsson N, Engstrom BE, Sundbom M, Karlsson FA. Gastric bypass surgery elevates NT-ProBNP levels. *Obes Surg* 2013;23(9):1421-1426.
- 85.** Martin J, Bergeron S, Pibarot P, Bastien M, Biertho L, Lescelleur O, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2013;29(8):969-975.
- 86.** Gandolfini MP, Coupaye M, Bouaziz E et al. Cardiovascular changes after gastric bypass surgery: involvement of increased secretions of glucagon-like peptide-1 and brain natriuretic peptide. *Obes Surg* 2015;25(10):1933-1939.

ABORDAJE DEL DOLOR TORÁCICO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Aimeé Janeth Flores Vargas, Alan Aldair Ibarra Fernández,
Arturo Orea Tejeda

*Porque no estoy más a tiempo,
de andar malgastando mi tiempo,
por eso ten mucho cuidado con mi corazón,
que todavía duele, duele...
Nelson Ned*

RESUMEN

El dolor torácico es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencias, en su etiología pueden distinguirse causas cardíacas, pulmonares, gastrointestinales, osteomusculares y psicógenas. Es importante distinguir adecuadamente ese origen para poder establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento oportuno de acuerdo con cada paciente.

Entre los objetivos principales se encuentran la detección temprana del síndrome coronario agudo y la identificación eficiente de los pacientes ambulatorios, pues el dolor torácico es la causa de un considerable ingreso a la unidad de servicios de urgencia.

Para un diagnóstico adecuado, se requiere de evaluación inicial clínica, electrocardiograma y marcadores bioquímicos de necrosis, entre otros estudios que podrán pedirse de acuerdo con los hallazgos y los síntomas que presenten los pacientes. En el capítulo se detallan algoritmos de diagnóstico y tratamiento de las principales causas de dolor torácico, así como su manejo.

DEFINICIÓN

El dolor torácico se define como una sensación álgida localizada en la zona situada entre el diafragma y la fosa supraclavicular. Deben investigarse las características del dolor, como localización, irradiación, momento de aparición y exacerbación que, en conjunto con el resto del cuadro clínico, ayuden a orientar el diagnóstico, por esta razón debe realizarse una anamnesis detallada y una correcta exploración física.¹

EPIDEMIOLOGÍA

El abordaje de un paciente con dolor torácico es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencias. Se estima que el dolor torácico representa entre el 5 y el 15% de las consultas que acuden al servicio de urgencias.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente es el dolor de tipo osteomuscular (42.8%), seguido de la etiología cardiovascular (23.8%) y la pleuropulmonar (19.04%), el resto es de origen psicógeno.¹ Es difícil el diagnóstico etiológico, debido a que diversas estructuras se inervan por fibras sensitivas correspondientes al mismo nivel medular, por lo que el dolor puede deberse tanto a una enfermedad sin significancia clínica, o ser la expresión de un proceso potencialmente mortal, por lo que no se debe relacionar la intensidad con la gravedad.²

CAUSAS CARDIACAS

DOLOR DE TIPO CORONARIO

El dolor de tipo coronario es, por lo general, retroesternal con irradiación hacia ambos músculos pectorales y al cuello, en ocasiones es referido a mandíbula, codos, muñecas o epigastrio. Es de comienzo súbito e intensidad progresiva variable, siendo muy intenso en el infarto agudo de miocardio (IAM).³ La duración suele ser menor de 10 minutos en el angor típico, en tanto que una mayor a 20 minutos habla de IAM. Es de carácter opresivo, transitorio, constrictivo y se acompaña de sensación de muerte (**Tabla 1**).¹

Ante la sospecha de dolor torácico cardíaco isquémico es importante distinguir y clasificar a los pacientes en alguno de los siguientes grupos (**Tabla 2** y **Figura 1**).

DOLOR DE TIPO PERICÁRDICO

El dolor tipo pericárdico es responsable de alrededor del 5% de la consulta de dolor torácico en las consultas de urgencias,⁵ sus características son variables, pueden ser opresivas

Tabla 1. Diferenciación entre el síndrome coronario agudo y la angina estable¹⁵

Malestar torácico:
Aparece en reposo y dura > 20 minutos
Con mayor intensidad, frecuencia y duración
Aparece con menos esfuerzo
Ocurre en un periodo menor de < 2 meses de la primera aparición y limita la actividad física normal

Tabla 2. Grupos de clasificación

Angina estable
Angina inestable
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

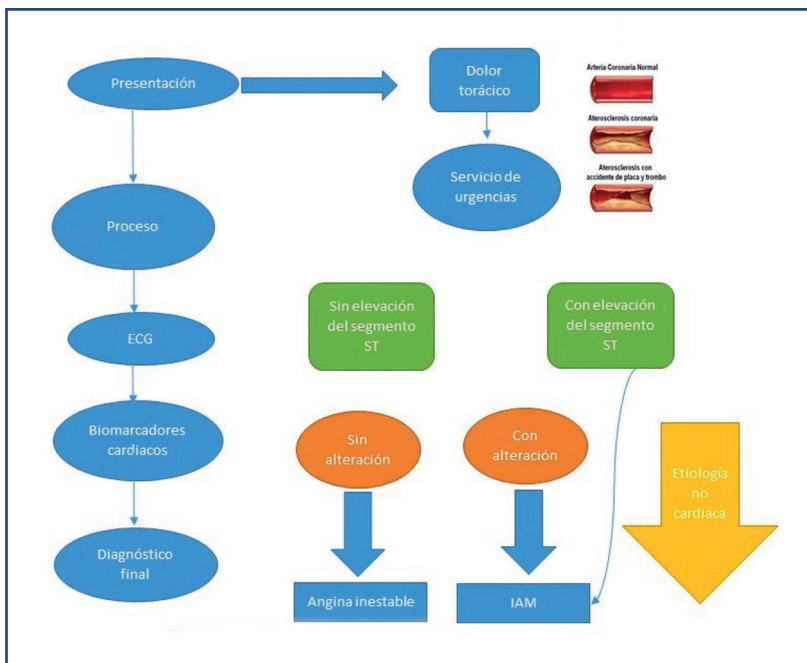


Figura 1. Algoritmo del dolor torácico de tipo coronario

o punzantes.² Este tipo de dolor generalmente es precedido de una infección respiratoria aguda de vías altas y con menos frecuencia es expresión de enfermedades sistémicas, neoplasias o tuberculosis.

El dolor se relaciona con los movimientos respiratorios y aumenta con la tos o la inspiración profunda, suele ser retroesternal o precordial referido al ápex, al hemitórax derecho o a la parte superior del abdomen, con frecuencia se irradia al brazo izquierdo y cuello. Tiene un inicio subagudo, de moderada intensidad, mejorando con la flexión del tronco y aumentando con el decúbito supino.⁶

A la auscultación precordial se puede percibir frote pericárdico, por lo que es importante explorar la existencia de pulso paradójico, disminución de la presión arterial, ruidos cardiacos apagados y aumento de la presión venosa central con el fin de descartar taponamiento cardiaco.¹

El diagnóstico requiere una historia clínica detallada y examen físico completo, así como electrocardiograma y técnicas de imagen.⁵

DISECCIÓN AÓRTICA

La disección aórtica es un trastorno que pone en alto riesgo la vida del paciente, entre el 40 y el 50% de las personas con disección mueren en las primeras 48 horas.⁴ Suele aparecer en pacientes hipertensos y con síndrome de Marfan.

El dolor se instaura de forma brusca y se irradia primero a la zona interescapular y luego se desplaza hacia el cuello, espalda, flancos y abdomen, alcanzando incluso los miembros inferiores, según se extienda la disección. No existe modificación del dolor con cambios posturales ni con la respiración.

El examen clínico debe completarse con auscultación cardiaca en busca de soplos de insuficiencia aórtica y deben palparse pulsos distales en las cuatro extremidades de manera comparativa. Entre los estudios complementarios deben realizarse electrocardiograma para descartar síndrome isquémico coronario agudo y radiografía de tórax, en la que pueden observarse ensanchamiento del cayado de la aorta y diferencia de diámetro en las porciones de la aorta, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante angio-TAC.²

La inspección del paciente muestra un estado de choque o de extrema gravedad, con diaforesis, palidez, confusión mental e importante respuesta neurovegetativa.

CAUSAS PULMONARES

NEUMONÍAS

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores, entre ellas la neumonía, son un problema de salud muy frecuente, con alta morbilidad y mortalidad en nuestro país. El cuadro

clínico se caracteriza por mialgias, anorexia, fiebre, tos productiva o seca, disnea, datos sugerentes de bacteremia, dolor precordial de tipo pleurítico, a veces asociado con hemoptisis. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, apoyado con una radiografía, tomografía y cultivo de secreciones.⁷

El dolor de tipo pleurítico aumenta de forma característica con la inspiración, se localiza de acuerdo con la posición del paciente, puede presentarse en la neumonía complicada con derrame pleural, tromboembolia pulmonar, neumotórax, neumomediastino, rotura esofágica o pericarditis.⁸

NEUMOTÓRAX

Se define como la presencia de aire en el espacio pleural, con pérdida de la presión negativa habitual. Su aparición es generalmente espontánea o traumática, se asocia con colapso pulmonar, dependiendo de la cantidad de aire que escapa.

Se refiere dolor torácico brusco, de localización y duración variable, tos seca no productiva y disnea que persistirá si no se instaura un drenaje. A la exploración física, se encuentra disminución de la movilidad del hemitórax afectado, timpanismo, ausencia de vibraciones vocales, abolición del murmullo vesicular, enfisema subcutáneo e insuficiencia respiratoria.¹

La radiografía simple de tórax suele ser la prueba de elección por su disponibilidad, inocuidad y bajo costo, también puede utilizarse la ecografía por su posibilidad de empleo a pie de cama, mayor sensibilidad e igual especificidad que la radiografía, aunque suele ser dependiente del operador que la realice y de la enfermedad pulmonar subyacente. La tomografía computarizada sólo se utiliza en ciertos casos, en los que la detección del neumotórax sea de pequeño tamaño o haya existencia de enfisema o enfermedad bullosa con posible indicación quirúrgica.

Para el diagnóstico inicial del paciente con dolor torácico en el que se sospeche de un neumotórax por el cuadro clínico y la exploración física, se recomienda seguir el algoritmo de la **Figura 2**.⁹

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La tromboembolia pulmonar es un proceso patológico en el que un trombo se aloja en el árbol vascular pulmonar y provoca obstrucción parcial o completa en el flujo arterial distal. La gravedad del cuadro es muy variable y se relaciona directamente con la extensión de la obstrucción y la situación cardiovascular previa del paciente.¹⁰ El 95% de los trombos provienen del sistema venoso profundo proximal de las extremidades inferiores.¹¹

Los datos clínicos son inespecíficos, el síntoma que se presenta con mayor frecuencia es la disnea de aparición brusca, seguida de dolor pleurítico; en la exploración física se pueden

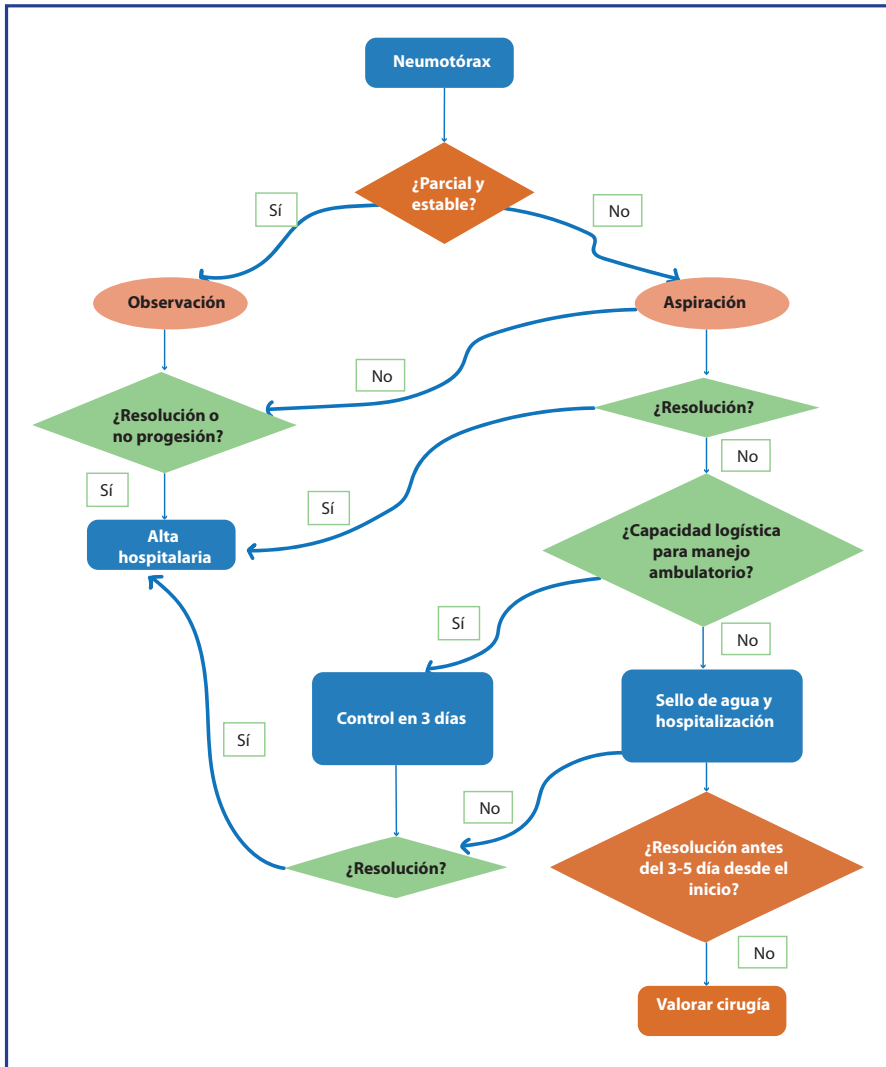


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del neumotórax

auscultar estertores crepitantes en la zona del infarto o ligera disminución del murmullo vesicular, mientras que a nivel precordial se detecta soplo sistólico expulsivo en el foco pulmonar y un desdoblamiento amplio del segundo ruido, indicativo de fallo grave del ventrículo derecho en el embolismo masivo.²

Para el diagnóstico es importante basarse en pruebas como la gasometría, en la que se puede encontrar hipoxia con hipocapnia; el electrocardiograma, que puede mostrar datos

inespecíficos como taquicardia, desviación del eje a la derecha y bloqueo de rama derecha. Los métodos más específicos son gammagrafía pulmonar y la angiografía pulmonar.¹²

CAUSAS GASTROINTESTINALES

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico afecta al 20% de la población mundial. Se debe a la incompetencia del esfínter esofágico inferior y la sintomatología puede expresarse como dolor en el epigastrio de tipo ardoroso, regurgitaciones especialmente nocturnas, disfagia y pirosis, descrita como sensación de ardor retroesternal que se puede irradiar hacia la espalda o el cuello.

El estudio de elección para el diagnóstico es la pHmetría con impedancia esofágica o la prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones durante ocho semanas, si existe mejoría clínica, se considera como positiva.⁴

ENFERMEDAD ÁCIDO PÉPTICA

La enfermedad ácido péptica se estima que afecta a entre el 25 y el 40% de la población mundial, el 90% de las causas son debidas al consumo crónico de analgésicos no esteroideos o infección por *H. pylori*. El síntoma más frecuente es el dolor sordo y punzante localizado en el epigastrio, que mejora con el consumo de alimentos o antiácidos en caso de ser duodenal o aumenta en la úlcera gástrica, se puede asociar con náuseas, hiperoxia, vómitos y grandes pérdidas de peso. El método diagnóstico es la endoscopia.⁴

OTRAS CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

DOLOR DE CAUSA OSTEOMUSCULAR

Es el tipo más frecuente de dolor torácico, entre las causas más comunes que lo provocan son la osteocondritis y la artrosis cervicodorsal. El dolor es de tipo punzante, con frecuencia con localización precordial, suele aumentar con los movimientos de la caja torácica y con la palpación sobre la zona afectada, en muy pocas ocasiones el dolor suele ser incapacitante y mejora con ciertas posturas, calor, analgésicos y reposo.¹

DOLOR PSICÓGENO

Es una de las causas más frecuentes del dolor torácico y está relacionado con trastornos de ansiedad y depresión. La típica localización suele ser inframamaria, acompañada de disnea e hiperventilación, de intensidad y duración variables. Se alivia con medidas de relajación y ansiolíticos. El diagnóstico debe hacerse después de excluir todas las causas orgánicas,

Tabla 3.^{1,16}

Tabla 3. Etiología

Trastorno	Características	Estudios diagnósticos
Causas cardiacas		
Síndrome coronario agudo (15-25%)	Opresión subesternal Cuello, mandíbula, brazo, acompañado de disnea, diaforesis, asociado a esfuerzo	ECG, enzimas (troponinas, CKP)
Pericarditis y miopericarditis	Dolor punzante Al trapecio, aumenta con la respiración, disminuye al inclinarse hacia delante	ECG, troponinas, ecocardiograma
Diseción aórtica	Dolor lacerante intenso de inicio repentino. PA asimétrica (> 20 mmHg) o diferencia de pulso, deficiencia neurológica focal	Radiografía Ensanchamiento del mediastino ECG
Causas pulmonares		
Neumonía	Pleuritis, disnea, fiebre, tos, esputo, FR aumentada, crepitantes	Radiografía Infiltrados Cultivos
Pleuritis	Dolor agudo pleurítico	
Neumotórax	Dolor pleurítico de aparición súbita Hiperresonancia a la percusión, disminución de los ruidos respiratorios	Radiografía Presencia de colapso pulmonar y aire en cavidad pleural
Embolia pulmonar	Dolor pleurítico brusco, aumento de la FC y FR, disminución de la SaO ₂	ECG Angio-TC Troponinas
Hipertensión Pulmonar	Opresión pectoral y disnea de esfuerzo, disminución de la SaO ₂	Ecocardiograma Disfunción del ventrículo derecho Cateterismo derecho
Causas gastrointestinales		
Reflujo esofágico	Ardor retroesternal, sabor ácido en la boca, pirosis, aumento con las comidas y en decúbito, disminución con antiácidos	Esofagogastroduodenoscopia Manometría pHmetría
Espasmo esofágico	Dolor retroesternal intenso, aumento con la deglución, disminuye con antagonistas de calcio	Manometría
Mallory-Weiss	Desgarro esofágico causado por vómito, acompañado de hematemesis	Endoscopia

Boerhaave	Rotura esofágica, aumenta con la deglución, dolor grave	Radiografía, TC, aire en el mediastino
Enfermedad ulcerosa péptica	Dolor epigástrico aliviado por antiácidos, acompañado de hematemesis	Endoscopia Prueba de <i>H. pylori</i>
Enfermedad biliar	Dolor en hipocondrio derecho que aumenta con los alimentos grasos.	Ecografía de hígado y vías biliares Pruebas de funcionamiento hepático
Pancreatitis	Molestias epigástricas o de espalda.	TC abdominal Amilasa y lipasa
Causas músculoesqueléticas y de otro tipo		
Osteocondritis	Dolor agudo localizado, aumenta con movimiento. Reproducido por palpación	
Herpes Zóster	Dolor unilateral intenso. El dolor puede anteceder a la erupción en los dermatomas afectados	
Ansiedad	Opresión, disnea, palpitación, otros síntomas somáticos	ECG

ABORDAJE DEL DOLOR TORÁCICO

Para el abordaje del dolor torácico, cuando hay sospecha de su origen coronario, deben seguirse una serie de pasos para confirmar el diagnóstico e instaurar el tratamiento de manera oportuna (**Figura 1**).

Los principales objetivos en el diagnóstico tanto del dolor torácico como del síndrome agudo son la detección temprana y la identificación rápida y eficiente de los pacientes de bajo riesgo que pueden ser tratados de forma ambulatoria, pues aquéllos que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico constituyen una proporción significativa. Se requiere una evaluación inicial clínica, electrocardiograma y marcadores bioquímicos de necrosis, pues además de estratificar el riesgo, permite seleccionar a los pacientes que serán ingresados en la unidad de dolor torácico durante seis a 12 horas (**Figura 3**).¹³

Existen diferentes estudios que proponen el uso de la tomografía axial computarizada (TAC) de manera rutinaria en los servicios de urgencias ante la presencia de dolor torácico en pacientes hemodinámicamente estables.¹⁴

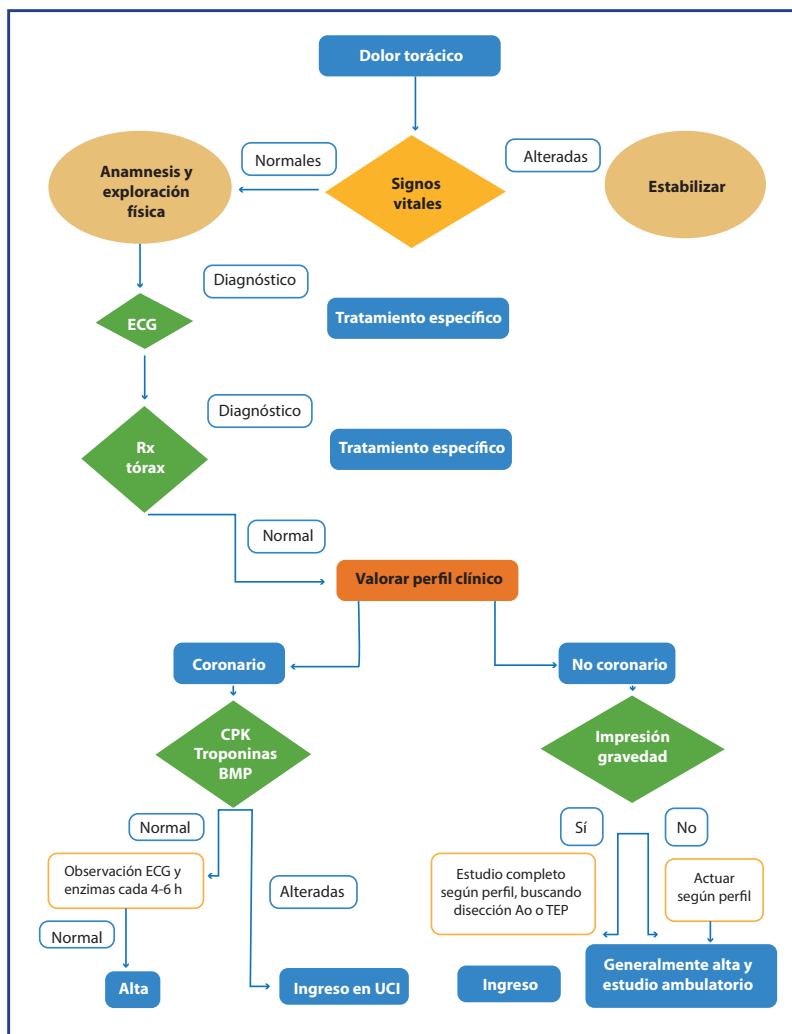


Figura 3. Abordaje del dolor torácico en el servicio de urgencias

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG de 12 derivaciones es una prueba sencilla, rápida y accesible que debe realizarse en todos los pacientes con dolor torácico, ya que permite identificar a aquéllos que puedan estar presentando un posible síndrome coronario agudo y que se beneficiarán de la reperusión temprana. La monitorización del segmento ST podría ser de utilidad de forma significativa la capacidad diagnóstica del ECG convencional.¹³

RADIOLOGÍA PORTÁTIL

En todo dolor torácico no traumático sin evidencia de isquemia miocárdica se debe realizar una radiografía de tórax, ya que pueden existir caudas de origen pulmonar. Se recomienda que se realice con un equipo portátil.¹³

MARCADORES BIOLÓGICOS

Los marcadores bioquímicos cardíacos son macromoléculas intracelulares miocárdicas que pasan al intersticio, y de allí, a la sangre. Cuando se detectan en sangre periférica son útiles para establecer el diagnóstico y pronóstico del daño miocárdico isquémico. Los más utilizados son la mioglobina, la CK y las troponinas cardíacas. La disponibilidad debe ser en los primeros 30-60 minutos. La Sociedad Española de Cardiología recomienda las determinaciones seriadas de troponinas y de CK-MB al ingreso.³

PRUEBA DE ESFUERZO

Se debe realizar una selección de pacientes que presentan datos clínicos y electrocardiográficos de síndrome isquémico miocárdico agudo, para la realización de una prueba de esfuerzo los pacientes deben ser capaces de caminar o realizar ejercicio sobre cicloergómetro y no presentar alteraciones del ECG que dificulten o impidan la interpretación segura de la prueba. Se puede realizar una vez concluido el periodo de observación de seis a nueve horas. Los criterios de positividad eléctrica son los cambios del segmento ST.³

GAMMAGRAFÍA MIOCÁRDICA

Las indicaciones de la gammagrafía miocárdica para el diagnóstico y estratificación del riesgo de la cardiopatía isquémica se realizan con los radiotrazadores más empleados, que son el talio (Tl) y el tecnecio (Tc, sestamibi y tetrofosmina). Se recomienda que el registro de imágenes se realice mediante cortes tomográficos sincronizados con el electrocardiograma, ya que permiten valorar el movimiento de las paredes ventriculares y su engrosamiento sistólico.³

TRATAMIENTO

Al ingreso del paciente se debe estratificar el riesgo, la posibilidad de hemorragia, plantear las estrategias precoces invasivas o conservadoras, los fármacos idóneos, así como si se requiere revascularización mecánica o quirúrgica y modificaciones al estilo de vida.

A todos los pacientes se les debe canalizar una vena periférica, útil en caso de que existan complicaciones, permite la extracción de sangre con facilidad sin interferir con el proceso diagnóstico (**Figura 4**).¹³

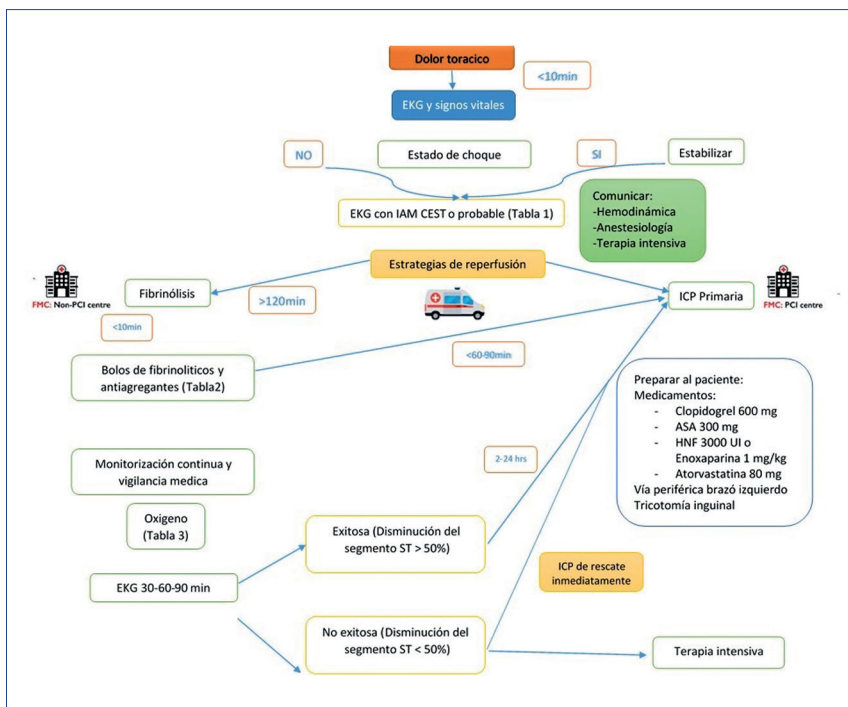


Figura 4. Valoración del paciente al ingreso

Así mismo, el tratamiento general en sospecha de un evento isquémico se ilustra en la **Tabla 4**, mientras que el tratamiento específico para los síndromes coronarios agudos se desarrolla en otro capítulo de esta obra.

OXIGENOTERAPIA

Esta terapia se recomienda a los pacientes que refieren disnea o una saturación en el pulsioxímetro inferior al 90%, no existe evidencia en influencia en el pronóstico.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El uso de antiagregantes plaquetarios está indicado en todo síndrome coronario agudo diagnóstico. La aspirina de 162 a 325 mg VO es el fármaco que con más frecuencia se emplea en quien se sospecha que el dolor torácico es causado por un síndrome isquémico miocárdico agudo. Se puede utilizar clopidogrel a una carga de 600 mg seguido de 75 mg/día VO.

ANTICOAGULANTES

El uso de heparina debe ser administrado únicamente cuando el médico tratante lo considere necesario, su administración se recomienda hasta tener un diagnóstico de certeza de síndrome coronario agudo.

NITRATOS

Sólo deben utilizarse nitratos de acción corta por vía sublingual para alivio del dolor torácico. La respuesta favorable a estos fármacos puede apoyar el diagnóstico de isquémica miocárdica.

BLOQUEADORES

Existen datos del uso de bloqueadores β en las primeras 24 horas del evento, aunque se ha relacionado su uso con la reducción de la sensibilidad diagnóstica de algunas pruebas, como la de esfuerzo y el ecocardiograma de estrés con dobutamina; sin embargo, no se debe retirar el tratamiento si el paciente ya tomaba alguno de estos fármacos.

Tabla 4. Tratamiento inicial para pacientes con sospecha de un evento isquémico¹⁵

Tratamiento antiisquémico	Mejorar el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno
Reposo en cama/monitorización	
Oxígeno	
Nitratos (Nitroglicerina)	Vasodilatadores en la circulación central y coronaria
Betabloqueantes	Iniciarse en las primeras 24 horas
Bloqueantes de los canales de calcio	En pacientes con contraindicaciones para BB No producen beneficio significativo sobre la mortalidad Nifedipino contraindicado (> riesgo de muerte)
Morfina	Pacientes con dolor torácico persistente a pesar de los nitratos

TRATAMIENTO AL ALTA

El tratamiento del paciente dependerá de la decisión tomada en función con el diagnóstico establecido durante su estancia en las unidades de urgencias. Si el paciente se ingresa con diagnóstico de síndrome coronario agudo, se iniciará el tratamiento recomendado por las guías internacionales; por el contrario, si se descarta un origen isquémico, se deberá mantener el tratamiento con aspirina hasta el diagnóstico.

Deben realizarse medidas primarias y secundarias en todo paciente que acuda con dolor torácico a una unidad de urgencias.

FUENTES CONSULTADAS

1. Hidalgo Sanjuán MV, Fernandez Aguirre MC, Linde de Luna F, Rodríguez Martínez R. Dolor torácico. Proceso Dolor torácico genérico 2011;21:10-36.
2. MIO. Dolor torácico en los servicios de urgencias. Hosp La Linea la Concepción, Cádiz. 2002;40(2):40-49.
3. Arslan F, Bongartz L, Ten Berg JM, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group. Netherlands Hear J 2018;26(9):417-421.
4. Domínguez-Moreno R, Bahena-López E, Neach-De LVD et al. Abordaje del dolor torácico. Med Interna Mex 2016;32(4):461-474.
5. Tuck BC, Townsley MM. Clinical update in pericardial diseases. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018:1-16.
6. Higashigaito K, Hinzpeter R, Baumueller S et al. Chest pain CT in the emergency department: Watch out for the myocardium. Eur J Radiol Open 2018;5:202-208.
7. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Sloan KL, Fan VS. Guideline-based antibiotics and mortality in healthcare-associated pneumonia. J Gen Intern Med 2012;27(7):845-852. doi:10.1007/s11606-012-2011-y
8. Mol KA, Smoczynska A, Rahel BM et al. Non-cardiac chest pain: prognosis and secondary healthcare utilisation. Open Hear 2018;5(2):e000859.
9. Aguinagalde B, Aranda JL, Busca P, Martínez I, Royo I, Zabaleta J. SECT Clinical practice guideline on the management of patients with spontaneous pneumothorax. Cir Esp 2018;96(1):3-11.
10. Baldasaria RA. Endarterectomía pulmonar: tratamiento potencialmente curativo para pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. 2018;47(4):167-168.
11. De E, Talavera ML, Camporrotondo M et al. centro de referencia en Argentina. 2018;47(4):178-182.
12. Lim W, Gr G, Le Gal G et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. Blood Adv 2018;2(22).
13. Bayón Fernández J, AlegríaEzquerria E, Bosch Genover X et al. Unidades de dolor torácico . Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. Rev Española Cardiol 2002;55(2):143-154.
14. Carrabba N, Migliorini A, Pradella S et al. Old and New NICE Guidelines for the Evaluation of new onset stable chest pain : a real world perspective suspicion of CAD. BioMed Research International 2018;2018:id3762305.
15. Cuculich PS, Kates AM, De Fer TM. *Manual Washington de especialidades clínicas. Cardiología*. Wolters Kluwer Health, 2014.
16. Braunwald's Heart Disease, 2014; JAMA 2015; 314:1955.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Juan José Orozco Gutiérrez, Nathalie Martínez Luna

*Se borraron las pisadas,
se apagaron los latidos,
y con tanto ruido
no se oyó el ruido del mar.
Joaquín Sabina*

RESUMEN

El síndrome coronario agudo (SCA) incluye diversas entidades con diferentes presentaciones clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas, que representan la principal causa de muerte en el mundo.

El SCA se origina a partir de una cascada de eventos clínicos iniciados por la ruptura de una placa de aterosclerosis coronaria con trombosis sobreimpuesta, asociada con distintos grados de inflamación sistémica que pueden conducir a una obstrucción total o parcial de la arteria coronaria y, también, a una embolización distal del trombo.

El síntoma principal del SCA es la angina, mientras que la piedra angular en el abordaje y la clasificación es el electrocardiograma, que debe obtenerse dentro de los primeros 10 minutos de la atención del paciente y de acuerdo con aquél establecerse el riesgo.

Es importante estratificar el riesgo para identificar a los pacientes con riesgo elevado y requieren evaluación inmediata, ya que son el grupo que más se beneficia de una estrategia tera-

péutica invasiva. Los pacientes con bajo riesgo, y tras la evaluación con electrocardiogramas y enzimas cardíacas seriadas, podrán egresar y continuar abordaje de manera programada.

El objetivo del tratamiento farmacológico antiisquémico es disminuir la demanda miocárdica de oxígeno, pero los tratamientos definitivos son la revascularización mecánica con intervención percutánea o cirugía, según sea cada caso.

INTRODUCCIÓN

El término síndrome coronario agudo (SCA) abarca un grupo heterogéneo de entidades que, según las diferentes presentaciones clínicas, electrocardiográficas (ECG) y bioquímicas (marcadores biológicos), determinan su clasificación.

En los últimos años, las enfermedades cardiovasculares (hablando específicamente de los SCA) se han constituido como la principal causa de muerte en el mundo.¹ En México, los datos reportados por el INEGI en 2017 señalan que las defunciones causadas por enfermedades del corazón han ocupado el primer lugar entre las principales causas durante varios años, entre ellas destacan las enfermedades isquémicas del corazón que muestran una elevada incidencia entre la población fallecida a partir de los 45 años. Del total de las muertes ocasionadas por enfermedades del corazón, que asciende a 141,619 casos, las isquémicas representaron el 71.9% con 101,877 casos, seguidas por las hipertensivas con 16.4% (23,215 casos) y las relacionadas con la circulación pulmonar y otras enfermedades del corazón con 11.1% (15,763 casos).²

FISIOPATOLOGÍA

El SCA se origina a partir de una cascada de eventos clínicos iniciados por la ruptura de una placa de aterosclerosis coronaria con trombosis sobreimpuesta,³ asociada a distintos grados de inflamación sistémica.

Estos eventos pueden conducir a una obstrucción total local de la arteria coronaria y también a una embolización distal del trombo, observado en el SCA con elevación del segmento ST (SCACEST, síndrome coronario agudo con elevación de ST); el trombo coronario no oclusivo se observa en SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST síndrome coronario agudo sin elevación de ST) (**Figura 1**).

CUADRO CLÍNICO

El dolor torácico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias. Existen múltiples causas de dolor torácico, extracardiacos y cardíacos, que requieren un abordaje minucioso y cuyo diagnóstico y tratamiento, en casos como el SCACEST,

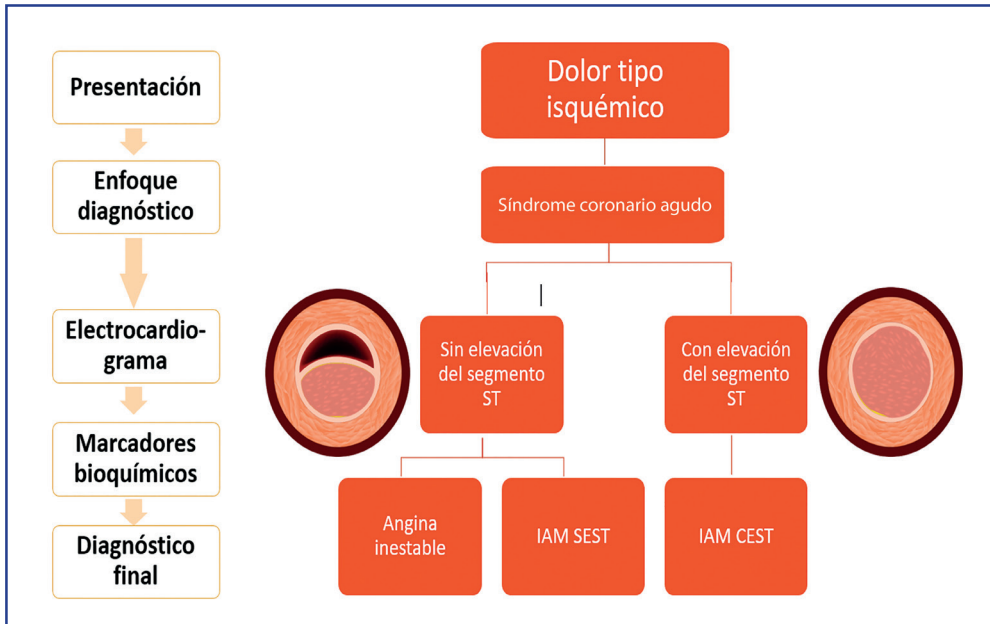


Figura 1. Esquema de síndromes coronarios agudos

IAM= infarto agudo al miocardio.

deben ser inmediatos. Por este motivo es importante hacer un interrogatorio dirigido, para distinguir las características del dolor torácico de origen cardíaco.⁴

El síntoma principal de los SCA es la angina, caracterizada por una sensación retroesternal de presión o pesadez que irradia hacia el brazo izquierdo, cuello o mandíbula y puede ser intermitente o prolongado (duración mayor a 20 minutos). También pueden aparecer síntomas adicionales como sudoración, náusea, dolor abdominal, disnea y síncope.⁴

En ocasiones, los SCA pueden aparecer con síntomas atípicos que se observan sobre todo en pacientes geriátricos, mujeres, pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o demencia, como dolor epigástrico, síntomas similares a la indigestión y disnea aislada.⁵⁻⁷

La exploración física suele ser normal en los pacientes con sospecha de síndrome coronario. La auscultación cardíaca puede revelar un soplo sistólico producido por regurgitación mitral isquémica o soplo continuo por comunicación interventricular aguda, lo que sugiere complicaciones mecánicas asociadas al evento que conllevan a un mal pronóstico. La exploración física permite identificar signos de dolor torácico producido por causas no coronarias o enfermedades extracardiacas, como el soplo de localización aórtica, que puede sugerir estenosis aórtica.⁸ El dolor torácico que se produce cuando se ejerce presión contra el tórax tiene un valor predictivo negativo relativamente alto para el SCASEST.⁷⁻⁹

CLASIFICACIÓN

La piedra angular en la clasificación de los SCA es el electrocardiograma de 12 derivaciones utilizando la calibración estándar de 10 mm/mV, que junto con el interrogatorio deben realizarse, idealmente, dentro de los primeros 10 minutos de la atención del paciente (hospitalaria o extrahospitalaria).

El primer grupo de pacientes se clasifica de acuerdo con la elevación del segmento ST, que es el criterio más importante para una terapia de reperfusión temprana, ya que en la mayoría de los casos se debe a una oclusión total aguda coronaria. Los criterios actuales para esta alteración electrocardiográfica son al menos dos derivaciones contiguas con una elevación del segmento ST ≥ 2.5 mm en los varones menores de 40 años, ≥ 2 mm en los de 40 o más o ≥ 1.5 mm en las mujeres en las derivaciones V2-V3 o ≥ 1 mm en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de la rama izquierda).¹⁰

En pacientes con SCACEST inferior, se recomienda registrar las derivaciones precordiales derechas (V3R y V4R) en busca de la elevación del segmento ST e identificar el infarto del ventrículo derecho concomitante. Asimismo, la depresión del segmento ST en las derivaciones V1-V3 indica isquemia miocárdica, especialmente cuando la onda T terminal es positiva (equivalente a la elevación del segmento ST), y la confirmación de una elevación del segmento ST ≥ 0.5 mm registrada en las derivaciones V7-V9 se considera un criterio para identificar el IAM posterior.¹⁰

En el segundo grupo de pacientes, la elevación del segmento ST puede ser transitoria o se pueden encontrar otras alteraciones electrocardiográficas como depresión persistente o transitoria del segmento ST, inversión de la onda T, ondas T planas o pseudo-normalización de ondas T o incluso un electrocardiograma normal.¹¹ De todas las anteriores, la depresión del segmento ST ≥ 0.05 mV en dos o más derivaciones contiguas representa un peor pronóstico. La depresión del ST combinada con la elevación transitoria del ST identifica a un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo.¹² Otras alteraciones electrocardiográficas requerirán, en la mayoría de las ocasiones, estudios de imagen inductores de isquemia complementarios.

Este grupo de pacientes se subclasifican de acuerdo con la elevación de biomarcadores cardiacos, los cuales indican necrosis miocárdica: infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IAM SEST), la ausencia de elevación de biomarcadores cardiacos y angina inestable.

Las terapias invasivas de reperfusión en estas entidades están determinadas por la evaluación continua del ascenso y descenso de biomarcadores cardiacos y la evolución clínica del paciente en las siguientes horas tras el inicio de la sintomatología. Se encuentran agrupadas en escalas de riesgo, siendo la Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) la más importante, tal como se describe a continuación.¹³

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La necesidad de desarrollar escalas de riesgo que identifiquen a pacientes con alto o alto muy riesgo que se beneficien en mayor medida de una estrategia invasiva temprana, incluyendo el tratamiento antiagregante y antitrombótico más potente, surge de los ensayos clínicos que evaluaron el abordaje invasivo frente a una estrategia inicialmente conservadora y selectivamente invasiva en el contexto de SCASEST. Así mismo, es importante seleccionar y no someter a pacientes de bajo riesgo a procedimientos invasivos y tratamientos agresivos de los que no se van a beneficiar.¹⁴

Actualmente existen diversas escalas de riesgo como TIMI, PURSUIT y GRACE, esta última es la más importante, ya que de acuerdo con un estudio que incluyó 460 pacientes en el que se compararon estas tres escalas, la GRACE mostró un área bajo la curva de 0.715 (IC 0.672-0.756).¹³

La clasificación de riesgo GRACE proporciona tanto una estimación de mortalidad durante la hospitalización, a los seis meses del evento, al año y a los tres años, como la combinación de riesgo de muerte o infarto de miocardio al año. Utiliza variables como la edad, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, creatinina sérica, clase Killip en la presentación, paro cardíaco al ingreso, elevación de biomarcadores cardíacos y desviación del ST.

Por otro lado, la escala de riesgo TIMI comprende siete variables en un sistema de puntuación aditivo: edad ≥ 65 años, tres o más factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC), EAC conocida, uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en los últimos siete días, angina grave (dos o más episodios en 24 h), cambio del ST ≥ 0.5 mm y un marcador cardíaco positivo. Como se mencionó, una vez realizado el diagnóstico clínico es preciso establecer los riesgos que acompañan al SCASEST y que, analizados en forma conjunta, permiten establecer el riesgo de complicaciones esperadas. Este riesgo, conocido como riesgo isquémico, está determinado por la posibilidad del paciente de sufrir muerte, infarto, reinfarto, accidente cerebro vascular (ACV) isquémico y revascularización de urgencia, entre otros. Sin embargo, es de suma importancia establecer el riesgo de sangrado que posee cada paciente por se y el riesgo de sangrado añadido al utilizar el tratamiento antiagregante.

Los eventos hemorrágicos mayores se asocian con mayor mortalidad en SCASEST.¹⁵⁻¹⁷ Las clasificaciones de riesgo de hemorragia se han desarrollado a partir de cohortes de registros y ensayos clínicos en el contexto de los SCA y la intervención coronaria percutánea (ICP).

La clasificación de riesgo hemorrágico CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines)¹⁸ tiene en cuenta las características basales del paciente (sexo femenino, historia de DM, historia de enfermedad vascular periférica o ictus), las variables clínicas al ingreso (frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, signos de insuficiencia cardíaca) y las pruebas de laboratorio al ingreso (hematocrito, aclaramiento de creatinina) para estimar la probabilidad que tiene el paciente de sufrir una complicación hemorrágica mayor durante su hospitalización.

El sangrado mayor se define en esta escala como la presencia de hemorragia intracraneal o retroperitoneal, una caída en el hematocrito igual o superior al 12%, cualquier transfusión sanguínea (cuando el hematocrito es igual o superior al 28%), o una transfusión cuando el hematocrito sea inferior al 28% con sospecha de sangrado.

La clasificación de riesgo de hemorragia, Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) se derivó de una cohorte conjunta de 17,421 pacientes con SCA (SCASEST y SCACEST) incluidos en los estudios ACUITY y HORIZONS-AMI.¹⁹ Se identificaron seis variables predictivas basales independientes (sexo femenino, edad avanzada, creatinina sérica elevada, recuento leucocitario, anemia y presentación como SCASEST o SCACEST) y una variable relacionada con el tratamiento (uso de heparina no fraccionada [HNF] y un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa [GPIIb/IIIa] más que la bivalirudina sola).

En términos generales, las clasificaciones de riesgo CRUSADE y ACUITY tienen un valor predictivo razonable para las hemorragias mayores en pacientes con SCA sometidos a coronariografía, aunque la clasificación CRUSADE tiene más capacidad de discriminación.²⁰

Sin embargo, el valor predictivo de estas clasificaciones no está establecido en pacientes que reciben tratamiento farmacológico o anticoagulantes orales y tampoco se ha investigado el impacto de la integración de estas clasificaciones en los resultados de los pacientes. Considerando estas limitaciones, se puede tener en cuenta el uso de la clasificación de riesgo CRUSADE para cuantificar el riesgo hemorrágico de los pacientes sometidos a coronariografía.

La estratificación de riesgo debe ser realizada en forma individual, dinámica y continúa a lo largo del tiempo y consiste en valorar para cada paciente el grado de riesgo isquémico en contraposición con el riesgo de sangrado mayor. De este balance surge la elección terapéutica más acorde para mantener ambos riesgos en el mínimo posible.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Según las guías de recomendaciones para el IAM CEST se recomienda tomar muestras de sangre para determinar marcadores séricos en la fase aguda lo más pronto posible, aunque esto no debe retrasar el tratamiento de reperfusión.

Dentro de los exámenes de laboratorio basales se deben solicitar biometría hemática, (para conocer los valores de hemoglobina y recuento plaquetario), química sanguínea (glucosa, creatinina, azoados), electrolitos séricos (para descartar alteraciones electrocardiográficas), tiempos de coagulación y biomarcadores cardiacos, de preferencia troponinas cardiacas.

Las troponinas cardiacas I (cTnI) y T (cTnT) son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón, por lo que son los biomarcadores de elección para la evaluación del daño miocárdico. Se recomienda el uso de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) cuando se disponga de ellos.

Se define la existencia de daño miocárdico cuando los valores sanguíneos de cTn son superiores al percentil 99 del límite superior de referencia. El daño puede ser agudo, cuando se produce un aumento dinámico o un patrón de ascenso y descenso de los valores de cTn por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) en determinaciones consecutivas, o crónico cuando los valores de cTn están persistentemente elevados.¹¹

ALGORITMOS

Debido a su alta sensibilidad y precisión diagnóstica para la detección de IM durante su presentación, las determinaciones de alta sensibilidad permiten acortar el tiempo hasta la realización de la segunda determinación de troponinas cardíacas. Esto reduce sustancialmente el retraso en el diagnóstico, acorta la estancia en urgencias y reduce costos.²¹ Se recomienda seguir el algoritmo de 0 h/3 h. Opcionalmente se puede recomendar el algoritmo de 0 h/1 h, siempre que se disponga de troponinas cardíacas de alta sensibilidad con un algoritmo validado.

Los algoritmos de 0 h/1 h se basan en dos conceptos: en primer lugar, la troponina cardíaca de alta sensibilidad es una variable continua y la probabilidad de IM aumenta cuanto mayor sean los títulos de troponinas; en segundo lugar, los cambios absolutos de los títulos durante la primera hora pueden emplearse como sustitutos de los cambios absolutos durante tres o seis horas y proporcionan un valor diagnóstico añadido a la determinación inicial de troponinas. Los valores de corte para el algoritmo de 0 h/1 h son específicos para cada prueba.²²

Estos algoritmos deben integrarse siempre con una valoración clínica detallada y el ECG de 12 derivaciones y, en caso de dolor torácico prolongado o recurrente, es imprescindible tomar nuevas muestras de sangre.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Resulta fundamental la disponibilidad de la ecocardiografía transtorácica en las unidades de urgencias, también debe ser elaborada por médicos cualificados en su realización e interpretación en pacientes hospitalizados. Esta modalidad de imagen permite identificar alteraciones que indican isquemia miocárdica o necrosis. En caso de que no haya alteraciones significativas de la movilidad de la pared, la detección de una disminución de la perfusión miocárdica por ecocardiografía de contraste o una reducción de la función regional mediante imágenes de strain y strain rate puede mejorar el valor diagnóstico y pronóstico de la ecocardiografía convencional.²³

La ecocardiografía permite, además, detectar otras afecciones relacionadas con el dolor torácico, como la disección aórtica aguda, derrame pericárdico, estenosis valvular aórtica, miocardiopatía hipertrófica o la dilatación ventricular derecha compatible con embolia pulmonar aguda. Asimismo, es la herramienta diagnóstica de elección para los pacientes con inestabilidad hemodinámica de origen probablemente cardíaco.²⁴

A los pacientes sin cambios isquémicos en el ECG de 12 derivaciones y biomarcadores cardiacos negativos que no tienen dolor torácico durante varias horas, se les puede realizar una prueba de imagen con estrés (con dobutamina o dipiridamol) durante el ingreso o después del alta (paciente de bajo riesgo). Se ha demostrado que un resultado normal tiene elevado valor predictivo negativo de isquemia y se asocia con excelente evolución de los pacientes.^{25,26}

La resonancia magnética cardiaca (RMC) permite evaluar al mismo tiempo la perfusión y las alteraciones de la movilidad de la pared, así como identificar tejido cicatricial (mediante realce tardío de gadolinio) y diferenciarlo de un infarto reciente (mediante imágenes potenciadas en T2 para delinear el edema miocárdico).^{27,28} La RMC facilita también el diagnóstico diferencial entre el infarto y la miocarditis o el síndrome de Tako-Tsubo.²⁹

La gammagrafía miocárdica en reposo puede ayudar en la clasificación inicial de pacientes con dolor torácico sin cambios electrocardiográficos ni troponinas cardiacas elevadas.³⁰ La combinación de imagen en estrés-reposo aumenta la capacidad de evaluación de la isquemia; el resultado normal de esta prueba se asocia con una excelente evolución del paciente.^{31,32}

La TC multidetectores (TCMD) permite la visualización de las arterias coronarias, un resultado normal excluye la presencia de EAC. La angio-TAC ayuda a descartar eficientemente otras causas de dolor torácico que sin tratamiento se asocian con mortalidad elevada, como embolia pulmonar, disección aórtica y neumotórax por tensión.³³

TRATAMIENTO

Como se mencionó anteriormente, la importancia de la estratificación del riesgo es la de identificar aquellos pacientes con riesgo elevado que requieren evaluación inmediata, ya que son el grupo que se beneficia de una estrategia invasiva, por lo que el primer paso será la vigilancia y evaluación en una unidad de cuidados coronarios o terapia intensiva. Por su parte, aquellos pacientes con bajo riesgo, y tras la evaluación con electrocardiogramas y enzimas cardiacas seriadas, podrán egresar para continuar abordaje de forma extrahospitalaria.

En los pacientes hospitalizados es importante descartar los factores precipitantes o agravantes como hipertiroidismo, complicaciones agudas de la diabetes mellitus, uso de drogas (cocaína), suspensión abrupta de medicamentos para cardiopatía isquémica, taquiarritmias o bradiarritmias, entre otras.

El tratamiento farmacológico antisquémico tiene como objetivos principales la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno al disminuir la frecuencia cardiaca, presión arterial, precarga o contractilidad miocárdica o incrementar el aporte de oxígeno.

El oxígeno está indicado en pacientes con saturación arterial de $O_2 < 90\%$, a dosis de 4 a 8 L/min, ya que existe evidencia que la hiperoxia puede ser contraproducente en aquéllos con infarto sin complicaciones.³⁴

La ansiedad es una respuesta normal ante el dolor, por lo que deberán administrarse en caso necesario tranquilizantes suaves como las benzodicepinas.

El uso de nitratos no ha demostrado disminuir la tasa de eventos subsecuentes, infartos o muertes, por lo que su uso está destinado al control de síntomas, disminuyendo la duración y el número de eventos. Dependiendo de la vía de administración la efectividad es mayor, por lo que se indica la vía intravenosa a los pacientes de riesgo intermedio-alto y el resto sublingual, transdérmica, entre otras. En pacientes con uso reciente de inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, el uso de nitratos está totalmente contraindicado por el alto riesgo de hipotensión severa.³⁵

Los betabloqueadores, en especial aquéllos sin actividad simpaticomimética intrínseca (carvedilol, succinato de metoprolol), muestran reducir el riesgo relativo de la mortalidad en la primera semana postinfarto (RRR 13%),³⁶ por lo que su uso en el evento agudo se encuentra indicado, excepto para los pacientes de quienes se desconoce la función ventricular izquierda o cuentan con factores de riesgo para desarrollar choque cardiogénico (> 70 años, frecuencia cardiaca > 110 latidos/min, PA sistólica < 120 mmHg), ya que en ellos se incrementa el número de muertes o episodios de choque cuando reciben betabloqueador en las primeras 24 horas de admisión.³⁷

Las plaquetas tienen una participación crucial en la fisiopatología del proceso de formación de trombo, que es el punto final y responsable de la manifestación aterotrombótica. La ruptura de la placa de ateroma conlleva la activación de sistemas hemostáticos, que conducen a la formación de trombos, causa de la obstrucción aguda del flujo coronario y, por consecuencia, de las complicaciones en los SCA. La rápida liberación de este trombo a través de sistemas farmacológicos y mecánicos son el objetivo del tratamiento agudo.

El AAS inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclooxigenasa 1 en las plaquetas e interfiere con el metabolismo del ácido araquidónico y la producción de sustancias proagregantes, como el tromboxano A₂, por lo que se considera uno de los tratamientos más ampliamente empleados en todas las enfermedades cardiovasculares. Su efectividad ha sido demostrada en un amplio número de estudios, reduciendo hasta un 46% las complicaciones vasculares.³⁸ La dosis inicial es 150 a 300 mg, seguida de una dosis diaria de 100 mg cada 24 horas en el largo plazo, ya que se busca tener la dosis menor con el mayor efecto protector sin incrementar el número de eventos de sangrado.

A pesar de los grandes beneficios del uso del AAS, la elevada tasa de recurrencia de eventos trombóticos tras un SCA promovió el desarrollo de fármacos antiagregantes plaquetarios dirigidos a otras vías de señalización cruciales como el adenosindifosfato (ADP). Existen dos grupos de inhibidores del receptor de ADP: las tienopiridinas o inhibidores indirectos e irreversibles del receptor de ADP plaquetario P2Y₁₂, entre los que se encuentran el clopidogrel y el prasugrel, y los inhibidores directos y reversibles del mismo receptor como son el ticagrelor, cangrelor. La diferencia entre cada uno de ellos varía en la velocidad de acción de las drogas o sus metabolitos activos, con un impacto en la intensidad de agregación plaquetaria,³⁹ siendo los más potentes prasugrel y ticagrelor, pero con mayor número de eventos de sangrado, por lo que éstos se reservan para aquellos pacientes de alto riesgo (diabéticos, multivasculares) con bajo riesgo de sangrado (mujeres o pacientes con insuficiencia renal, por ejemplo).

La dosis de carga de clopidogrel en los eventos agudos es de 300 mg y en aquéllos sometidos a ICP 600 mg, con dosis de mantenimiento de 75 mg por un año después del episodio agudo. En el caso de prasugrel, la dosis de carga es de 60 mg y después 10 mg cada 24 horas únicamente en aquellos pacientes a quienes se planea realizar ICP.⁴⁰ Debido al alto número de eventos de sangrado reportado, su uso está contraindicado en pacientes mayores de 75 años, peso menor de 60 kg, antecedente de ACV o ataque isquémico transitorio.⁴¹ Para el ticagrelor la dosis de carga son 180 mg y después 90 mg cada 12 horas; en comparación con clopidogrel, no hay un mayor número de eventos de sangrado mayor, por lo que se uso es independiente a la estrategia prevista.⁴² Su principal ventaja es la de ser reversible, con desaparición de su efecto en dos o tres días, a diferencia de los anteriores, de cinco y siete días, respectivamente.

Todos los medicamentos antes mencionados deberán acompañarse con AAS, por un periodo de un año, después es plausible su suspensión y únicamente continuar AAS de forma indefinida.⁴³ En el contexto de una revascularización coronaria quirúrgica, la indicación será continuar con AAS y suspender clopidogrel, prasugrel de cinco a siete días, respectivamente y ticagrelor tres días previos al evento quirúrgico.

Los fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa son agentes desarrollados con el propósito de inhibir al máximo la agregación plaquetaria en pacientes tratados con ICP e impedir la unión del fibrinógeno a su receptor.⁴⁴ Actualmente existen tres tipos (abciximab, eptifibatide y tirofiban), todos intravenosos con un tiempo de administración breve (horas o días) y su eficacia se ha demostrado en pacientes con SCASEST y SCACEST; sin embargo, debido a la alta tasa de sangrados mayores, su indicación es precisa para pacientes de alto riesgo cuya anatomía coronaria con complicaciones trombóticas es bien conocida, por lo que se emplea como rescate en caso de presentarse estas complicaciones durante el cateterismo.⁴

Los anticoagulantes se utilizan para inhibir la activación o generación de la trombina y en combinación con inhibidores plaquetarios; su efectividad es mayor en comparación con estos dos tratamientos por separado.⁴⁵ La heparina no fraccionada en una dosis en bolo de 60-70 UI/kg con un máximo de 5000 UI seguido de una infusión de 12-15 UI/kg/hr con un máximo de 1000 UI/hr, debido a la variabilidad interindividual y ventana estrecha, es necesario pedir controles de TTP frecuentes, con objetivo óptimo de 50-70 seg. En el contexto de ICP la dosis de carga es de 70-100 UI/kg cuando no se prevea uso de inhibidor de GP IIb/IIIa y de 50-70 UI/kg cuando se prevea combinación con inhibidor de GP IIb/IIIa.

La evidencia indica que las heparinas de bajo peso molecular son al menos equivalentes, o incluso superiores (en especial enoxaparina), para eventos combinados.⁴⁶ La dosis es de 1 mg/kg vía subcutánea dos veces al día, no requiere de monitorización salvo en pacientes renales, quienes requieren dosis de 1 mg/kg cada 24 horas. Si el paciente es llevado a ICP, no deberá administrarse dosis adicional si la última aplicación del medicamento fue antes de ocho horas, en caso contrario se deberá administrar dosis de 0.3 mg/kg.⁴⁷ No se recomienda el cambio del tipo de anticoagulante durante la intervención.

La revascularización coronaria tiene como objetivo mejorar o restablecer el flujo coronario con sus implicaciones metabólicas a través de medios percutáneos o quirúrgicos y se

considera actualmente como la piedra angular en el tratamiento de los SCA, ya que dependiendo del número y la severidad de lesiones no revascularizadas impacta de manera negativa en el pronóstico de medianos y largo plazo.⁴⁷ Las estrategias no son excluyentes y pueden combinarse, dependiendo de las características del paciente y sus comorbilidades, con el propósito de buscar la estrategia de revascularización más completa.

El retraso para realizar el cateterismo cardiaco en ambos SCA incide en la evolución del paciente, ya que los pacientes de alto riesgo (SCACEST y SCASEST con GRACE mayor de 140 puntos) deben entrar a sala de cateterismo lo más pronto posible, tal como se describe más adelante.

En el contexto del SCACEST, la ICP primaria se denomina ICP emergente con balón, stent u otro dispositivo; se realiza en la arteria responsable del infarto sin tratamiento fibrinolítico previo, y se considera como el tratamiento de reperfusión preferido para los paciente con SCACEST en las primeras 12 horas tras el inicio de síntomas, siempre que pueda realizarse rápidamente (120 min desde el diagnóstico de SCACEST) por un equipo experimentado (cardiólogos y personal de apoyo con entrenamiento adecuado).

En algunas circunstancias, la ICP primaria no es una opción inmediata (por ejemplo, porque la sala de cateterismo cardiaco no está disponible física o funcionalmente), y la fibrinólisis, estrategia de reperfusión farmacológica, deberá realizarse inmediatamente en un tiempo menor de 10 min desde el diagnóstico de SCACEST. Tras la administración de fibrinolíticos (alteplase, teneckteplase o estreptocinasa), los pacientes deben ser trasladados lo antes posible a un centro con capacidad para realizar la ICP. Está indicada una ICP de rescate en caso de fracaso de fibrinólisis (resolución del segmento ST menor del 50% a los 60-90 min de la administración de fibrinolíticos) o cuando haya inestabilidad eléctrica o hemodinámica, empeoramiento de la isquemia o dolor torácico persistente, ya que la complicación trombótica y la ruptura de la placa aterotrombótica aún está presente,⁴⁸ mientras que la ICP temprana sistemática está indicada tras el éxito de la fibrinólisis (preferiblemente de dos a 24 horas tras la fibrinólisis), ya que la complicación trombótica fue resuelta con medicamentos, pero la placa trombótica aún está presente y es necesario sellarla especialmente con el uso de stents para evitar nuevos eventos isquémicos agudos inmediatos.

Existe un acuerdo en general de que la estrategia de ICP primaria está indicada en pacientes con síntomas de evolución > 12 horas y: a) evidencia electrocardiográfica de isquemia en curso, b) dolor torácico presente o recurrente y cambios dinámicos de electrocardiograma, o c) dolor torácico presente o recurrente y síntomas y signos de insuficiencia cardiaca, choque, o arritmias malignas.

No hay consenso sobre los beneficios de la ICP primaria en pacientes con evolución mayor de 12 horas desde el inicio de síntomas, en ausencia de evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia en curso, por lo que estos pacientes deberán ser referidos a centros especializados para su abordaje y determinar indicación para cateterismo cardiaco.

Los datos de estudios clínicos aleatorizados han demostrado que, en centros de alto volumen de cateterismos cardiacos, cuando los tiempos de retraso hasta el tratamiento son

similares entre ICP primaria y fibrinólisis, la ICP primaria es superior en la reducción de mortalidad, reinfartos o accidentes cerebrovasculares.⁴⁹

En el contexto de los SCASEST, la estratificación de riesgo identifica a los pacientes que pueden beneficiarse de una revascularización, sobre todo aquéllos con riesgo alto y acortar los tiempos para una estrategia invasiva precoz. A continuación se describen los distintos tipos de estrategias y tiempos de cateterismo.

Estrategia invasiva guiada por isquemia o selectivamente invasiva. Se define así a la estrategia que inicia tratamiento farmacológico agresivo (antitrombótico y antiisquémico) con el propósito de estabilizar el cuadro, posteriormente (al menos 72 horas de estabilización), y de acuerdo con los resultados, indicar coronariografía o estudio evocador de isquemia y buscar la indicación de coronariografía o únicamente tratamiento farmacológico.

Estrategia invasiva (sistémica) es cuando se indica coronariografía diagnóstica en todos los pacientes con muy alto, alto o moderado riesgo, e indicar revascularización de acuerdo con anatomía coronaria sin necesidad de realizar prueba evocadora de isquemia durante la fase hospitalaria, el momento de la coronariografía y revascularización debe basarse en el perfil de riesgo como se describe más adelante:

Estrategia invasiva de urgencia (menos de dos horas) en pacientes de muy alto riesgo isquémico como inestabilidad hemodinámica, certeza de bloqueo avanzado de la rama izquierda de reciente aparición y síntomas de isquemia, insuficiencia cardíaca de origen isquémico, inestabilidad eléctrica que induzca inestabilidad hemodinámica, angina post IAM asociado a cambios eléctricos a distancia, angina refractaria al tratamiento médico óptimo, postparo cardíaco de causa isquémica, electrocardiograma con elevación del segmento ST transitorio.

Estrategia invasiva temprana (< 24 horas) en pacientes con GRACE mayor de 140 puntos o con al menos uno de los criterios de alto riesgo antes descritos, se deberá realizar coronariografía en las primeras 24 horas. El beneficio impacta en puntos finales como isquemia recurrente, refractaria, duración de la estancia hospitalaria.

Estrategia invasiva diferida (< 72 horas) en pacientes de riesgo intermedio GRACE 109-139 puntos, estabilizados con fármacos, la coronariografía puede ser realizada dentro de las 72 horas desde el inicio del SCA.

Al egreso, la prevención secundaria es fundamental en todos los pacientes, con el objetivo de modificar los factores de riesgo y hábitos, cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico óptimo (medicamentos adecuados a dosis adecuadas), lo cual disminuye la tasa de riesgos de futuras enfermedades cardiovasculares y muerte hasta un 75% en los siguientes dos años.

Es más probable alcanzar lo anterior cuando a los pacientes se les da seguimiento en programas de rehabilitación cardíaca con abordaje multidisciplinario (psicología, nutrición, rehabilitación física, por mencionar algunos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En pacientes que llegan al servicio de urgencias con dolor torácico agudo, cabe esperar las siguientes prevalencias: SCACEST (5-10%), IAM SEST (15-20%), angina inestable (10%), otras cardiopatías (15%) y enfermedades no cardíacas (50%).^{41,50-53}

Las entidades que siempre deben considerarse en el diagnóstico diferencial del SCACEST por ser potencialmente mortales, aunque también tratables, son la disección aórtica, la embolia pulmonar y el neumotórax por tensión.

Debe realizarse urgentemente una ecocardiografía a todos los pacientes con inestabilidad hemodinámica de posible origen cardiovascular.²⁴

Se recomienda radiografía de tórax a todos los pacientes con probabilidad baja de SCACEST para detectar neumonía, neumotórax, fractura de costillas u otros trastornos torácicos. La mayoría de los pacientes que llegan a urgencias con dolor torácico agudo tienen alguna afección no cardíaca que lo causa. En muchas ocasiones, el dolor es reumático y, por lo tanto, benigno y autolimitado y no requiere hospitalización.

Las características del dolor torácico pueden ayudar en cierta medida a la pronta identificación de estos pacientes.⁷

FUENTES CONSULTADAS

1. OECD. OfEC-oad. Health Status: Causes of mortality, 2019. https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#
2. Geografía INDeY. Características de l^os defunciones registradas en México durante 2017, México 2019. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>
3. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2012;1(1):60-74.
4. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
5. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI et al. Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90(3):248-253.
6. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011;32(24):3107-3114.
7. Gimenez MR, Reiter M, Twerenbold R et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):241-249.
8. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96(22):1803-1808.
9. Gräni C, Senn O, Bischof M et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open* 2015;5(1):e007442.
10. Thiele H, Desch S, de Waha S. Acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: ESC guidelines 2017. *Herz* 2017;42(8):728-738.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40(3):237-269.
12. Kaul P, Fu Y, Chang W-C et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. *Am J Cardiol* 2001;38(1):64-71.
13. De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26(9):865-872.

14. Betriu A. *Manual de hemodinámica e intervencionismo cardiaco*. Rev Esp Cardiol 2014;67:50310. 1016/j.recesp.2014.02.003.
15. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol 2006;97(4):437-442.
16. Okamoto K, Takano M, Sakai S et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2004;109(4):465-470.
17. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003;24(20):1815-1823.
18. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Clinical perspective. Circulation 2009;119(14):1873-1882.
19. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2010;55(23):2556-2566.
20. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P et al. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. Eur Heart J 2012;1(3):222-231.
21. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J 2013;35(9):552-556.
22. Reichlin T, Schindler C, Drexler B et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med 2012;172(16):1211-1218.
23. Grenne B, Eek C, Sjöli B et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. Heart 2010;96(19):1550-1556.
24. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J-Cardiovascular Imaging 2014;16(2):119-146.
25. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. Circulation: Cardiovascular Imaging 2013;6(2):202-209.
26. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement-executive summary: european association of echocardiography (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009;30(3):278-289.
27. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. Circulation 2003;107(4):531-7.
28. Cury RC, Shash K, Nagurney JT et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. Circulation 2008;118(8):837-844.
29. Lockie T, Nagel E, Redwood S, Plein S. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes. Circulation 2009;119(12):1671-1681.
30. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288(21):2693-700.
31. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F et al. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. J Nucl Cardiol 2013;20(6):1002-12.
32. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. J Nucl Cardiol 2012;19(2):233-243.
33. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med 2013;20(9):861-871.
34. Stub D, Smith K, Bernard S et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation 2015;131(24):2143-2150.
35. Schwartz BG, Kloner RA. Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Circulation 2010;122(1):88-95.
36. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988;260(14):2088-2093.
37. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: Results from the American College of Cardiology's NCDR®. Am J Cardiol 2011;161(5):864-8670.
38. Trialists' Collaboration A. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324(7329):71-86.
39. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. Circulation 2015;131(23):2041-2050.
40. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without

electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol* 2011;107(2):161-167.

41. Than M, Cullen L, Aldous S et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *Am J Cardiol* 2012;59(23):2091-2098.

42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Eng J Med* 2009;361(11):1045-1057.

43. Pizzolato G, Bassand J, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes *NEJM* 2010;363(10):930-942.

44. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32(23):2922-2932.

45. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355(9219):1936-1942.

46. Magee K, Sevcik WW, Moher D, Rowe BH. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD002132.

47. Collet JP, Montalescot G, Lison L et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin

pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103(5):658-663.

48. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *New Eng J Med* 2013;368(15):1379-1387.

49. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.

50. Möckel M, Searle J, Hamm C et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2014;36(6):369-376.

51. Body R, Carley S, McDowell G et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *Am J Cardiol* 2011;58(13):1332-1339.

52. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;63(23):2569-2578.

53. Than M, Cullen L, Reid CM et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377(9771):1077-1084.

HEMOPTISIS. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Carlos Alberto Sánchez Soto, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Nathalie Martínez Luna, Valeria Ariadna Martínez Vázquez, Óscar Ubaldo Martínez Reyna, Yael Ramiro Gastélum Ayala

*Remendar las virtudes veniales,
condenar a galeras los archivos,
cuando al punto final de los finales,
no le siguen dos puntos suspensivos...*
Joaquín Sabina

RESUMEN

La hemoptisis es la expectoración de sangre que proviene de la vía aérea. Es una condición alarmante para el paciente y, dependiendo del grado, es potencialmente mortal. La atención sistematizada permite la estabilización del paciente, la identificación del origen y la etiología del sangrado, así como el tratamiento resolutivo que incluye la embolización con técnicas endovasculares y, en casos particulares, algún procedimiento quirúrgico, por lo que requiere de un abordaje conjunto de urgenciólogos, neumólogos, intervencionistas y cirujanos torácicos.

Las causas más frecuentes son tumorales, pulmonares y cardiovasculares, además de las debidas a procedimientos como biopsias y cateterismos, mientras que entre los estudios complementarios para su diagnóstico destacan, por su utilidad, la fibrobroncoscopia, radiografía de tórax y tomografía computarizada (CT) contrastada.

La tasa de éxito del tratamiento por hemodinamia para la embolización selectiva de arterias bronquiales es superior al 80% y cuando no es posible el control por este método, está indicada la resección quirúrgica.

INTRODUCCIÓN

La hemoptisis es un signo clínico alarmante tanto para los pacientes como para los médicos. La presencia de sangre en un episodio de tos tiene un amplio espectro, desde trazas sanguinolentas hasta hemoptisis masiva que en el 20% de los casos puede poner en riesgo la vida. Las tecnologías médicas actuales incluyen embolización de arterias bronquiales, broncoscopia y cirugía de mínima invasión que permiten un abordaje y tratamiento más específicos, con mejoría de los resultados clínicos de los pacientes.

DEFINICIÓN

La hemoptisis es la expectoración de sangre aislada o acompañada de moco proveniente del tracto respiratorio inferior, puede ser por sangrado pulmonar o bronquial.^{1,2}

Se considera hemoptisis masiva cuando por el volumen de sangre contenido o la frecuencia de las expectoraciones tiene el potencial de ser mortal; el llenado de los bronquios con sangre puede provocar asfixia.³ Aunque las múltiples definiciones se basan en el volumen expectorado en 24 horas, no hay aún un consenso universal en cuanto a la cantidad específica para considerarse hemoptisis masiva.^{4,5} A esto se suma que la cantidad percibida por el paciente suele ser sobreestimada, por eso se recomienda que la cuantificación se inicie una vez hospitalizado el paciente y diferenciar de la pseudohemoptisis en la que el origen del sangrado es el tracto digestivo o tracto respiratorio superior (boca, nariz, faringe).⁶⁻⁸

EPIDEMIOLOGÍA

La hemoptisis es una causa frecuente de atención en urgencias y servicios de neumología. La mayoría de los episodios ocurren en la edad adulta, con una media de 62 años y relación hombre:mujer de 2:1.⁹

En países endémicos de tuberculosis pulmonar (TBP), ésta es la causa más frecuente de hemoptisis y representa la causa de hemoptisis masiva más común en el mundo.⁴ Entre el 0.2 y el 5% de las broncoscopias diagnósticas se complican con hemoptisis, excepcionalmente con hemoptisis masiva.⁸ De los pacientes con cáncer pulmonar, el 20% tiene hemoptisis en alguna etapa de su enfermedad y es masiva en el 3% de estos casos.²

Una revisión en vías de publicación elaborada en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER), de los casos hospitalizados por hemoptisis entre 2015 y 2019, se encontraron 66 casos, de los cuales 34 estuvieron completos para análisis, de éstos 32 (94.1%) requirieron embolización. La causa más frecuente de la hemoptisis fue tuberculosis (45.4%) y en 10 de ellos (26.32%) la causa fue neoplásica. En seis casos (18.75%) se requirió una segunda embolización por recurrencia con una media entre ambos de 571 días (con un mínimo de cinco días).

La hemoptisis masiva tiene una mortalidad que va del 50 hasta el 85% cuando se maneja de forma conservadora.^{4,9,10}

ETIOLOGÍA

Son múltiples las causas de hemoptisis e incluyen desórdenes neoplásicos, infecciosos del sistema cardiaco o pulmonar, así como la manipulación durante procedimientos diagnóstico terapéuticos de la vía aérea, todas pueden ser potencialmente masivas.^{2,8,11} En la década de los años sesenta, el 90% de los casos de hemoptisis se debían a tuberculosis, bronquiectasias o absceso pulmonar; actualmente, aunque en menor proporción por una disminución en la prevalencia, la tuberculosis es aún una de las principales causas a las que se agregan bronquiectasias, cáncer, infecciones del tracto respiratorio inferior y micetomas.^{8,11}

En el 20% de los casos, la hemoptisis no tiene una causa identificable después de realizar broncoscopia y tomografía computada (TC), a ésta se le conoce como criptogénica y en pacientes fumadores puede ocurrir hasta en 42%.⁴ En la **Tabla 1** se muestran las patologías más frecuentes asociadas con la hemoptisis.

FISIOPATOLOGÍA

A nivel respiratorio existen dos sistemas vasculares principales, uno bronquial y uno pulmonar, el primero irriga al árbol traqueobronquial mientras que el segundo es el responsable de la oxigenación y excreción de dióxido de carbono (CO₂).^{11,12} El sistema arterial pulmonar es el responsable del 99% del flujo sanguíneo pulmonar^{10,13} y es de baja presión: la diastólica oscila entre 5-10 mmHg y la sistólica 15-20 mmHg; este sistema puede variar en flujo de 6 L/min en reposo a 25 L/min en actividad física intensa.^{11,14}

El sistema arterial bronquial nace en la aorta torácica descendente, irriga la tráquea, bronquios, esófago y pleura visceral, transporta sangre oxigenada a los pulmones a una presión seis veces mayor que las arterias pulmonares, pero en mínima cantidad, este flujo no participa en el intercambio gaseoso.¹³ La hemoptisis masiva es en el 90% de los casos secundaria a circulación bronquial (alta presión),^{9,15} 5% son causados directamente por la aorta (ruptura de aneurismas o fístula aorto-bronquial) o sistemas no bronquiales como arterias intercostales, ramas axilares o subclavias anómalas.^{11,13,15}

EVALUACIÓN INICIAL

Siempre que las condiciones del paciente lo permitan, debe realizarse un interrogatorio general y dirigido de los síntomas acompañantes y un examen físico detallado, pues aportan datos relevantes para identificar el origen del sangrado. En la sala de emergencias debe realizarse el mismo abordaje para pacientes con compromiso hemodinámico o respiratorio y considerar los pasos en la atención que se exponen en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Causas de hemoptisis más frecuentes e incidencia

Criptogénica (causa no identificable)* 20-50%
Tumores
Malignos: cáncer pulmonar/adenomas bronquiales/metástasis pulmonar o trequeobronquial (tiroides/mama/melanoma/colon) 17.4% Benignos: tumor carcinoide (típico/atípico) 0.2%
Pulmonar
Tuberculosis* 2.7% Infección respiratoria (bronquitis/neumonía/absceso) 22% Bronquiectasias/fibrosis quística 6.8% Edema pulmonar 4.2%
Cardiovascular
Embolismo de la arteria pulmonar 2.6% Malformaciones vasculares (aneurisma de arteria pulmonar/fístula aorto-bronquial/aneurisma aorto-bronquial/síndrome de Dieulafoy) 0.2% Hipertensión pulmonar ND
Yatrógenas (3.5%)
Biopsia pulmonar ND Cateterización cardiaca ND Anticoagulación / trombolisis ND
Otros
Trauma cervical o torácico 0.7% Aspiración de cuerpo extraño (0.1%) Coagulopatía ND Trombocitopenia ND

*Causas más frecuentes de hemoptisis masiva a nivel mundial.^{2,11,16,17} ND= incidencia no disponible.

Tabla 2. Abordaje de la hemoptisis en urgencias

<ol style="list-style-type: none"> 1.- Confirmar la presencia de sangre expectorada y diferenciar de hematemesis o epistaxis. La gastroscopia, rinolaringoscopia y la broncoscopia son útiles, aunque en la mayoría de los casos basta con la exploración 2.- Cuantificar la cantidad de sangre expectorada, ya que el rango de presentación es muy amplio 3.- Localizar el origen y etiología del sangrado. Esto se logra durante la estabilización y abordaje diagnóstico¹⁸

Durante el abordaje, deben realizarse estudios complementarios que ofrezcan información sobre la etiología, los que se muestran en la **Tabla 3**.

Al elegir el procedimiento diagnóstico, el propósito es localizar tanto el sitio de sangrado como la posible causa, identificar el sitio de sangrado es indispensable en la hemoptisis masiva, ya que lateralizar al paciente es una de las maniobras más importantes en su estabilización.^{11,18}

El abordaje de los pacientes con hemoptisis debe realizarse en un ambiente controlado, en el departamento de urgencias, terapia intensiva o quirófano, con disponibilidad de personal calificado y recursos materiales. En la **Figura 1** se resume el abordaje diagnóstico y terapéutico de un paciente con hemoptisis.

ESTUDIOS DE IMAGEN

La radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) simple o contrastada, angiotomografía (angio-TC) y aortografía torácica son métodos de imagen aceptados para la evaluación en hemoptisis.¹⁹⁻²¹

Se recomienda la realización de radiografía de tórax a todos los pacientes con hemoptisis;²⁰ a pesar de su limitada sensibilidad, en un estudio de 80 pacientes con hemoptisis masiva a quienes se realizó radiografía, fue posible identificar el lado del sangrado en 46% de los casos, aunque sólo en el 35% sugirió la posible causa.^{11,21}

La tomografía computarizada (TC) contrastada se recomienda para excluir la posibilidad de cáncer pulmonar en pacientes con radiografías normales, además, debe considerarse en pacientes adultos con hemoptisis (> 400ml) con adecuada función cardiaca y en episodios de hemoptisis de 30ml/24 h o con episodios recurrentes.^{2,8,20} Por TC la identificación del lado con hemorragia es correcta en el 63 al 100% de los casos, mientras que la probable causa es identificable en el 60 al 77%.^{2,16,18}

El sangrado activo rara vez puede ser identificado por TC contrastada por la extravasación del medio de contraste a la luz de la vía aérea, además puede ocultar otras lesiones como tumores endobronquiales y los coágulos pueden simular nódulos o masas, pero puede mostrar áreas en patrón de vidrio deslustrado o condensación alveolar que sugieren el sitio de sangrado.²²⁻²⁴

La tomografía contrastada antes de una embolización arterial permite conocer detalladamente la anatomía vascular bronquial y pulmonar, ofrece detalles para la planeación del procedimiento y reduce el tiempo intraoperatorio de la embolización,^{3,20} además, tiene mayor sensibilidad para localizar los sitios de sangrado de origen parenquimatoso o vascular.^{11,18} Cuando se combinan la TC y broncoscopia, es posible diagnosticar la etiología en 83.9% de los casos, mientras que los estudios por separado tienen una efectividad del 77.3% y 48.7%, respectivamente.^{3,10}

Tabla 3. Estudios complementarios sugeridos en el abordaje diagnóstico^{11,19}

Estudios complementarios sugeridos
<p>Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación; ante sospecha de enfermedad reumatológica solicitar anticuerpos y perfiles inmunológicos</p> <p>Oximetría y gasometría venosa y arterial para cuantificar el compromiso ventilatorio de la hemoptisis</p> <p>Espirometría una vez que el sangrado haya sido controlado (en hemoptisis activa es una contraindicación absoluta)</p> <p>Electrocardiograma, sobre todo ante sospecha de tromboembolia pulmonar</p> <p>Ecocardiograma transtorácico (ECOTT) en sospecha de endocarditis, estenosis mitral, hipertensión pulmonar, comunicaciones arteriovenosas</p> <p>Baciloscopia / prueba de Mantoux</p> <p>Hemocultivos, cultivos de aspirado bronquial</p>

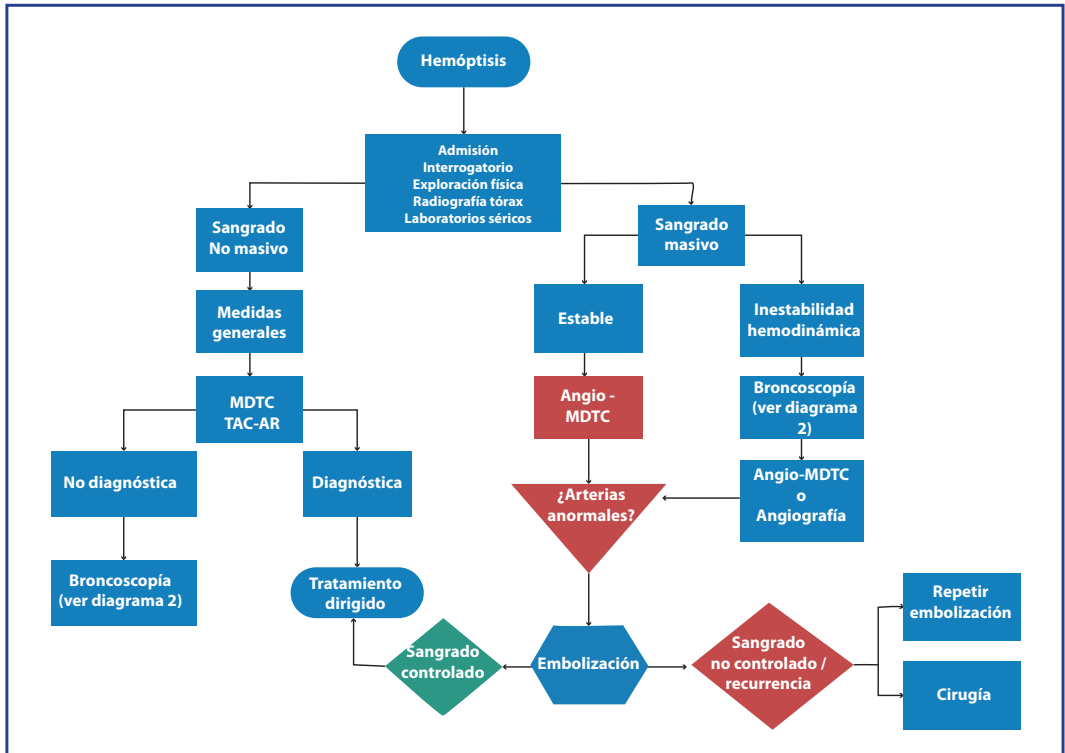


Figura 1. Abordaje diagnóstico y terapéutico para hemoptisis⁵

FIBROBRONCSCOPIA

La realización de una fibrobroncoscopia (FBC) es frecuente durante el abordaje de urgencia en hemoptisis,²⁴ una vez iniciada la administración de líquidos para manejo del choque hipovolémico y protección de la vía aérea, la FBC tiene vital importancia en la localización del sitio de hemorragia y aislamiento del segmento involucrado; sin embargo, no hay un consenso sobre en qué momento debe realizarse. Los datos indirectos de sangrado de la vía aérea son hiperemia de la mucosa o coágulos que ocluyen algún segmento, es preferible sólo considerar útil una FBC cuando se observa directamente el sitio de sangrado.^{24,25}

En un estudio con 486 pacientes realizada por Monondi y cols., se encontró que la broncoscopia tiene mayor sensibilidad para identificar el sitio de sangrado cuando se trata de hemoptisis masiva. Al comparar la TC y broncoscopia, se concluyó que la FBC es superior para identificar sangrados secundarios a lesiones intraluminales y la TC aporta información relevante para identificar la etiología y como preparación para una embolización arterial, procedimiento que puede ser útil en el tratamiento de la hemoptisis.^{18,25}

Existe evidencia que sugiere que la realización de FBC no aporta información que aumente la sensibilidad de la TC, aunque la identificación del sitio de sangrado y la posibilidad de favorecer algún tratamiento local es una ventaja, el número de procedimientos realizados puede generar, paradójicamente, complicaciones como hipoxemia, broncoespasmo o neumotórax.^{17,24}

Cuando no es posible identificar el sitio preciso de sangrado, pero se localiza el hemitórax del que proviene, puede evitarse el compromiso del pulmón contralateral mediante la colocación de un bloqueador bronquial, esto se logra a través de un tubo endotraqueal de calibre suficiente (#8 o #9) para el paso de un broncoscopio flexible, se realiza instilación de solución fría; si no cede, puede intentarse el lavado con epinefrina tópica, posteriormente se aspiran los coágulos en la vía aérea y se avanza el bloqueador a través del canal de trabajo, una vez en la posición deseada, se inflará el balón, lo que aislará el segmento sangrante.^{24,26} Puede dejarse temporalmente bloqueado como medida de contención; de hecho, se han descrito protocolos de 24 y 48 horas y broncoscopia de revisión, si continúa el sangrado dejar pinzado por otras 24 horas (72 horas en total). Si el sangrado aún persiste, una opción es la embolización arterial.^{3,16} En la **Figura 2** se observa la utilidad de la broncoscopia en hemoptisis, dependiendo la presentación.

EMBOLIZACIÓN DE ARTERIA BRONQUIAL

La embolización de arteria bronquial (EAB) fue descrita por primera vez en 1974 por Remy y cols. para el control de la hemoptisis.^{13,27} La EAB es utilizada frecuentemente para la hemoptisis que no se controla por otros métodos; entre las causas más comunes están la tuberculosis, bronquiectasias y aspergiloma.^{10,13} Las arterias a embolizar se eligen dependiendo de los hallazgos por TC, broncoscopia y angiografía.^{20,22}

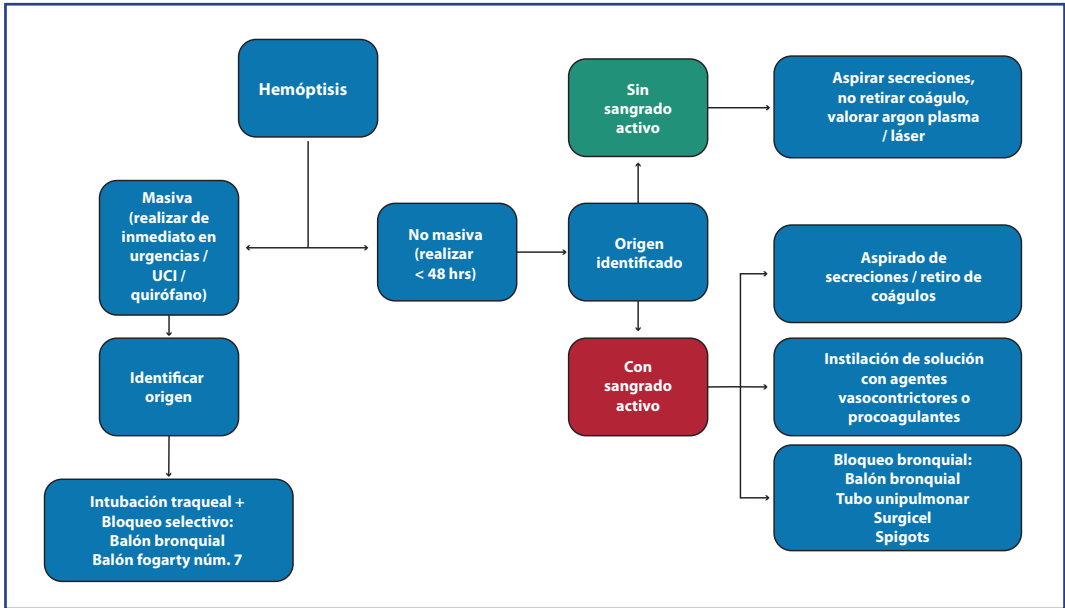


Figura 2. Manejo de la hemoptisis mediante broncoscopia⁵

Los datos sugestivos incluyen arterias bronquiales tortuosas, hipertróficas, áreas de hipervascularidad, neovascularización, corto circuitos entre circulación arterio-venosa pulmonar y aneurismas.^{13,22}

En la actualidad no existen recomendaciones establecidas respecto a la realización de broncoscopia o angiotomografía previas a la embolización y las decisiones se toman de forma individual dependiendo de las características del paciente, las habilidades del médico tratante y la disponibilidad de los recursos.^{4,13}

El 70% de las arterias bronquiales provienen de la aorta a nivel T5-T6, las variaciones anatómicas son frecuentes y representan el reto técnico más importante en una embolización, a éste se le suma la elección correcta del material de embolización, el cual no debe ser menor a 300 μ m.^{10,13}

No hay contraindicaciones absolutas para realizar una EAB en hemoptisis masiva. La alergia al medio de contraste, coagulopatía y falla renal o cardiaca son contraindicaciones relativas.^{4,28}

En la mayoría de los procedimientos se prefiere un abordaje percutáneo transfemoral, opcionalmente puede puncionarse de forma transaxilar o braquial e introducir un catéter 4F o 5F, procedimiento que se realiza con anestesia local y sedación endovenosa.^{9,13} Una vez

canulado, el hemodinamista puede realizar un aortograma^{4,15} para identificar alteraciones del flujo, una vez localizadas podrán ser ocluidas selectivamente. Entre el 40% y 62% de los casos se han descrito arterias colaterales no bronquiales, predominantemente ramas de arterias intercostales y de arteria mamaria interna.^{4,13,29}

El agente para embolización utilizado con mayor frecuencia es alcohol polivinil de 300 a 500 μm (PVA; rango de 150 a 1200 μm), tiene la ventaja de ser un material no absorbible que ocluye de forma permanente la luz arterial; utilizar PVA de menos de 300 μm tiene un riesgo de embolización de la vasculatura pulmonar e inducir microinfartos a este nivel.^{13,15,30}

Otro agente aún en investigación es el n-butil-2-cianoacrilato (NBCA), un material para oclusión completa que reduce el tiempo del procedimiento y permite el ajuste en su tiempo de polimerización, su reflujo durante la instilación puede inducir migración y oclusión de arterias no deseadas, por lo que es promisorio pero aún no para uso estándar.³⁰

La colocación de coils metálicos no debe ser de primera elección; si bien son útiles en el tratamiento de malformaciones arterio-venosas y aneurismas vasculares, en caso de requerirse una nueva canulación del ostium o del origen de las bronquiales, la presencia del coil dificultará el acceso.^{10,31}

Según Woo y cols., las complicaciones asociadas a EAB ocurrieron en el 33.3% de sus casos, el 13.6% fue dolor torácico y en hombro; 5.9% náusea; 5.7% urticaria; 5.9% fiebre y 0.2% hematoma en el sitio de punción. Se han reportado casos anecdóticos de ceguera y eventos isquémicos transitorios por manipulación de la arteria subclavia.^{9,20,29}

En el mismo estudio, con 379 pacientes sometidos a EAB, el seguimiento arrojó una recurrencia del 24.8% y mortalidad del 8.2%; 0.5% atribuibles directamente a la hemoptisis.²⁹ En otra serie de 341 pacientes con sangrado, el 9.6% tuvieron recurrencia del sangrado en los primeros 30 días de la embolización, el 8% mostraron recanalización de las arterias embolizadas y requirieron un segundo procedimiento.⁹ El éxito para detener la hemorragia mediante EAB va del 81% al 100% en el primer evento, la recurrencia es del 12 al 57% dependiendo del estudio revisado. La incidencia promedio de complicaciones mayores es del 0.1% (0% a 6.6%) y se sugiere buscar y embolizar tantas arterias colaterales no bronquiales como sea posible para reducir la posibilidad de un nuevo evento de sangrado.^{4,20}

Por lo anterior, la embolización de arterias bronquiales se considera el método de mínima invasión con mayor efectividad alterno a la cirugía en casos de hemoptisis masiva o recurrente.^{4,10,32}

En la **Tabla 4** se muestra un resumen de la sensibilidad para la localización del sitio de sangrado y para la identificación de una etiología.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HEMOPTISIS

En pacientes con hemoptisis masiva en quienes las medidas broncoscópicas o de hemodinamia no controlan el sangrado, se opta por realizar tratamiento quirúrgico de urgencia.³²

Tabla 4. Sensibilidad para diversos estudios en el abordaje de hemoptisis^{3,17}

Estudio	Localización del sangrado (%)	Identificación de etiología (%)
Fibrobroncoscopia (FBC)	73 a 93	2.5 a 8
Radiografía de tórax	33 a 82	35
Tomografía computarizada (CT) contrastada	70 a 88	60 a 77

Si bien la cirugía es efectiva en los casos de hemoptisis masiva, las tasas de mortalidad son altas, oscilan de un 10 a un 38% cuando el procedimiento se realiza de forma urgente.³³

Debido a que el sangrado de la vía aérea proviene de un sistema bronquial de alta presión, la embolización puede resolver entre el 75 y el 90% de los sangrados de forma inicial, pero con una recurrencia del 36% y, de acuerdo con datos de Knott y Craig, de una mortalidad de hasta el 45% en este grupo de pacientes.^{32,34}

En casos en los que el sitio de sangrado es plenamente identificado, la resección quirúrgica ofrece tratamiento definitivo; históricamente se ha reservado la cirugía para casos de sangrado incontrolable por otros métodos. En 2005, Metin y cols. reportaron una morbilidad del 27.5% y mortalidad del 11.5% en pacientes sometidos a resección pulmonar de emergencia.³⁵

Al comparar a los pacientes sometidos a cirugía de urgencia y cirugía planificada, se evidencia una mayor morbimortalidad en el primer grupo. Esto se atribuye a que, en el periodo agudo, la reserva pulmonar es menor por aspiración de sangre y secreciones.³⁶

Los pacientes con fístulas arteriovenosas complejas, ruptura de arteria bronquial iatrogénica, trauma torácico y hemoptisis que pongan en riesgo la vida, la cirugía es la mejor opción de tratamiento.³⁷ Dependiendo de la causa del sangrado, se acepta realizar segmentectomía, lobectomía y, en casos de daño pulmonar extenso, neumonectomía, siempre y cuando sea evidente el sitio de sangrado.

Las complicaciones transoperatorias pueden incluir sangrado, requerimiento de transfusión de hemoderivados, uso de amins, fístula broncopleurál, neumonía asociada a cuidados de la salud y muerte.^{37,38}

Andrékaj y cols. estudiaron a 813 pacientes durante un periodo de seguimiento de 11 años. De ellos, 111 fueron sometidos a cirugía, en 87 (78%) se intentó embolización radiológica y se logró en el 68%, pero sólo en un tercio de ellos se tuvo control del sangrado: en el 25% la causa del sangrado era un micetoma, en el 22% cáncer, en el 19% bronquiectasias y en

el 7% tuberculosis. Por su parte, 24 pacientes (22%) fueron directamente a cirugía sin intervención previa por considerarse una embolización técnicamente peligrosa; 28 pacientes se sometieron a una embolización no exitosa y en 40 casos hubo recurrencia o persistencia del sangrado. En los 48 pacientes operados (43%), la cirugía se realizó dentro de las primeras 48 horas de sangrado activo.

Del total de procedimientos quirúrgicos, 78 (72%) tuvieron lobectomía, 21 (19%) neumonectomía y nueve (8%) segmentectomía. Es notorio el incremento en la mortalidad; al operar pacientes con sangrado controlado y estabilizados en terapia intensiva alcanza el 4%, mientras que en pacientes operados durante el sangrado activo llega al 35%.³⁸

En resumen, el tratamiento quirúrgico en hemoptisis está reservado para pacientes que no sean candidatos a otra terapia o en aquéllos en quienes la embolización u otro método de control del sangrado fracasó y se prefiere un procedimiento planeado que uno de emergencia para el mejor pronóstico del paciente.

CONCLUSIONES

El sangrado proveniente de la vía aérea resulta en expectoración que puede consistir desde volúmenes muy bajos hasta causar inestabilidad hemodinámica, bloquear la vía aérea y poner en riesgo la vida.

El abordaje inicial es como en todo paciente que acude a urgencias, inicia con interrogatorio y exploración física detallados y se complementan con estudios paraclínicos.

En los casos donde exista inestabilidad cardiorrespiratoria, la realización de una broncoscopia permite aislar el lado con hemorragia; sin embargo, la tomografía contrastada, la angiografía y principalmente la embolización de arterias bronquiales son los procedimientos de elección para identificar y controlar el sitio de sangrado.

Sólo en los casos en que no se logra controlar la hemoptisis, debe realizarse resección del área pulmonar afectada, esto preferentemente una vez que el paciente ha sido estabilizado.

FUENTES CONSULTADAS

1. DiLeo MD, Amedee RG, Butcher RB. Hemoptysis and pseudo-hemoptysis: the patient expectorating blood. *Ear, Nose Throat J* 1995;74(12):822-830.
2. Ittrich H, Bockhorn M, Klose H, Simon M. The diagnosis and treatment of hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(21):371-381.
3. Davidson K, Shojaee S. Managing massive hemoptysis. *Chest* 2019;19(S0012-3692):31386-8.
4. Larici AR, Franchi P, Occhipinti M et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagnostic Interv Radiol* 2014;20(4):299-309.
5. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A, Cosano Povedano FJ, Herraes Ortega I, Jimenez Merchan R. Diagnosis and treatment of hemoptysis. *Arch Bronconeumol* 2016;52(7):368-377.
6. Ong ZYT, Chai HZ, How CH, Koh J, Low TB. A simplified approach to haemoptysis. *Singapore Med J* 2016;57(8):415-418.
7. McClary AC, Sacks LD, Purohit PJ, Hussain E. Toddler with hemoptysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2018;57(1):109-112.
8. Gagnon S, Quigley N, Dutau H, Delage A, Fortin M. Approach to hemoptysis in the modern era. *Can Respir J* 2017;2017.

9. Agmy GM, Wafy SM, Mohamed SAA, Gad YA, Mustafa H, Abd El-Aziz AE-S. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in management of hemoptysis: experience with 348 patients. *ISRN Vasc Med* 2013;2013:1-7.
10. Cody O'Dell M, Gill AE, Hawkins CM. Bronchial artery embolization for the treatment of acute hemoptysis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20(4):263-265.
11. Radchenko C, Alraiyes AH, Shojae S. A systematic approach to the management of massive hemoptysis. *J Thorac Dis* 2017;9:S1069-S1086.
12. Yendamuri S. Massive airway hemorrhage. *Thorac Surg Clin* 2015;25(3):255-260.
13. Panda A, Bhalla AS, Goyal A. Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review. *Diagnostic Interv Radiol* 2017;23(4):307-317.
14. Haddadin AS, Nyhan D. Physiology of pulmonary circulation and its relevance to the cardiac anaesthetist. *Ann Card Anaesth* 2002;5(2):209-20919.
15. Walker CM, Rosado-De-Christenson ML, Martínez-Jiménez S, Kunin JR, Wible BC. Bronchial arteries: anatomy, function, hypertrophy, and anomalies. *Radiographics* 2015;35(1):32-49.
16. Cardenas-Garcia J, Feller-Kopman D. POINT: should all initial episodes of hemoptysis be evaluated by bronchoscopy? *Chest* 2018;153(2):302-305.
17. Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: Evaluation and management. *Am Fam Physician* 2015;91(4):243-249.
18. Mondoni M, Carlucci P, Cipolla G et al. Bronchoscopy to assess patients with hemoptysis: Which is the optimal timing? *BMC Pulm Med* 2019;19(1):1-6.
19. Khalil A, Fedida B, Parrot A, Haddad S, Fartoukh M, Carrette MF. Severe hemoptysis: from diagnosis to embolization. *Diagn Interv Imaging* 2015;96(7-8):775-788.
20. Kang MJ, Kim JH, Kim YK et al. 2018 Korean clinical imaging guideline for hemoptysis. *Korean J Radiol* 2018;19(5):866-871.
21. Ketai LH, Mohammed T-LH, Kirsch J et al. ACR appropriateness criteria(R) hemoptysis. *J Thorac Imaging* 2014;29(3):W19-22.
22. Ramírez Mejía AR, Méndez Montero JV, Vásquez-Caicedo ML, Bustos García de Castro A, Cabeza Martínez B, Ferreirós Domínguez J. Radiological evaluation and endovascular treatment of hemoptysis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016;45(3):215-224.
23. Audett MC, Paquette IM. Intraoperative and postoperative diagnosis of anastomotic leak following colorectal resection. *Semin Colon Rectal Surg* 2014;25(2):54-57.
24. Torbiarczyk JM, Sobczak PA, Torbiarczyk KK et al. Is bronchoscopy always justified in diagnosis of haemoptysis? *Adv Respir Med* 2018;86(1):13-16.
25. Seon HJ, Kim YH, Kwon YS. Localization of bleeding sites in patients with hemoptysis based on their chest computed tomography findings: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2016;16(1): 13-16
26. Pitcher HT, Harrison MA, Shaw C, Cowan SW, Hirose H, Cavarocchi N. Management considerations of massive hemoptysis while on extracorporeal membrane oxygenation. *Perfus (UK)*. 2016;31(8):653-658.
27. Niazi G, Kader MAA, Elsabahy S et al. Transcatheter bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2019;68:416-422.
28. Cody O'Dell M, Gill AE, Hawkins CM. Bronchial artery embolization for the treatment of acute hemoptysis. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(4):263-265.
29. Woo S, Yoon CJ, Chung JW et al. Bronchial artery embolization to control hemoptysis: Comparison of N-Butyl-2-Cyanoacrylate and Polyvinyl Alcohol Particles 1. *Radiol n Radiol* 2013;269(2):463-707.
30. Yeong Phang L, Wong D, Agasthian T. Management of life-threatening hemoptysis. *Asian Cardiovascul Thoracic Ann* 2001;9(3):200-203.
31. Henroteaux D. Radiology and hemoptysis: key points. *J Belg Soc Radiol* 2013;96(5):273-274.
32. Ayed A. Pulmonary resection for massive hemoptysis of benign etiology. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2003;24(5):689-693.
33. Kiral H, Evman S, Tezel C et al. Pulmonary resection in the treatment of life-threatening hemoptysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015;21(2):125-131.
34. Knott-Craig CJ, Oostuizen JG, Rossouw G, Joubert JR, Barnard PM. Management and prognosis of massive hemoptysis: recent experience with 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(3):394-397.
35. Metin M, Sayar A, Turna A et al. Emergency surgery for massive haemoptysis. *Acta Chir Belg* 2005;105(6):639-643.
36. Yun JS, Song SY, Na KJ et al. Surgery for hemoptysis in patients with benign lung disease. *J Thorac Dis* 2018;10(6):3532-3538.
37. Worrell SG, DeMeester SR. Thoracic emergencies. *Surg Clin North Am* 2014;94(1):183-191.
38. Andréjak C, Parrot A, Bazelly B et al. Surgical Lung resection for severe hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 2009;88(5):1556-1565.

TUMORES DEL MEDIASTINO. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Alan Aldair Ibarra Fernández, Aimeé Janeth Flores Vargas, Arturo Orea Tejeda

*Se derramó el café sobre el poema,
apenas comenzada la lectura.
Los sentimientos encerrados en sus
versos se perdieron,
se disolvió la tinta como...
Tomás Uriarte*

RESUMEN

El mediastino anterior es la localización más común de los tumores del mediastino: timoma, teratoma de células germinales, linfoma y cáncer de tiroides. Para su diagnóstico diferencial deben tomarse en cuenta las patologías de la tiroides.

Las presentaciones clínicas que orientan para considerar patología mediastinal son el síndrome de vena cava superior, síndrome de Horner, síndrome febril y síntomas cardiovasculares y respiratorios. En las masas mediastinales que comprometen al corazón, el ecocardiograma transesofágico y el transtorácico permiten detectar masas mediastinales anteriores, pero este último es superior para evaluar el mediastino medio. Es necesario confirmar el diagnóstico histopatológico obtenido mediante biopsia percutánea guiada por tomografía.

INTRODUCCIÓN

El mediastino es el espacio ubicado entre los sacos pleurales, el cual está dividido en tres compartimientos anatómicos: anterior, medio y posterior. Al contener estructuras vasculares

y órganos vitales,¹ resulta de gran importancia localizar los tumores del mediastino en uno de estos espacios para poder hacer el diagnóstico diferencial, ya que no son patologías frecuentes.²

Dentro del compartimiento anterior se encuentran el timo, extensiones subesternales de la tiroides, ganglios linfáticos, vasos sanguíneos y pericardio. En el compartimiento medio se localizan el corazón, aorta ascendente y arco aórtico, vena cava, arteria y vena braquiocéfálicas, nervios frénicos, parte inferior de la tráquea, bronquios principales, nodos linfáticos, arteria y vena pulmonares. El mediastino posterior abarca desde atrás del pericardio hasta la columna vertebral y se extiende a las canaladuras vertebrales, contiene el esófago, aorta descendente, ganglios simpáticos, origen de los nervios intercostales, vena ácigos, grasa y nodos linfáticos³ (**Figura 1**).



Figura 1. División del mediastino de acuerdo con el International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG)¹

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 64 años de edad ingresa por el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas" de la Ciudad de México el día 14.02.2019. Procedente de la ciudad de Oaxaca, de ocupación chofer de taxi,

católico, con índice tabáquico (IT) de 30 paquetes/año, y diagnóstico de EPOC tres años antes del inicio de su padecimiento, bajo tratamiento con aclidinio/formoterol 340/12 mcg cada 24 h y oxígeno suplementario durante las noches, hospitalizado en clínica de su localidad siete meses previos a su ingreso por dolor torácico y disnea de pequeños esfuerzos, en donde se le diagnosticó derrame pericardio y se le realizó pericariocentesis, con resultado citológico aparente de células malignas.

Inicia su padecimiento 30 días previos a su ingreso con edema facial, ingurgitación de venas de tórax anterior acompañado de disnea de medianos esfuerzos y pérdida de 6 kg de peso en cuatro meses, por lo que acude a médico, quien inicia tratamiento con furosemida 20 mg/24 h, rivaroxaban 20 mg/24 h y lo refiere al INER.

Antes de acudir, se realiza de manera externa una tomografía por emisión de positrones (PET) (23.01.2019) que muestra irregularidades en orofaringe a nivel de paladar blando del lado derecho con calcificación puntiforme, hipermetabolismo focal y puntiforme en región supraclavicular derecha que corresponde a ganglio, imagen hipodensa (44-66 UH) en mediastino, que se extiende desde la vena cava superior hasta la aurícula derecha que presenta hipermetabolismo irregular de predominio periférico.

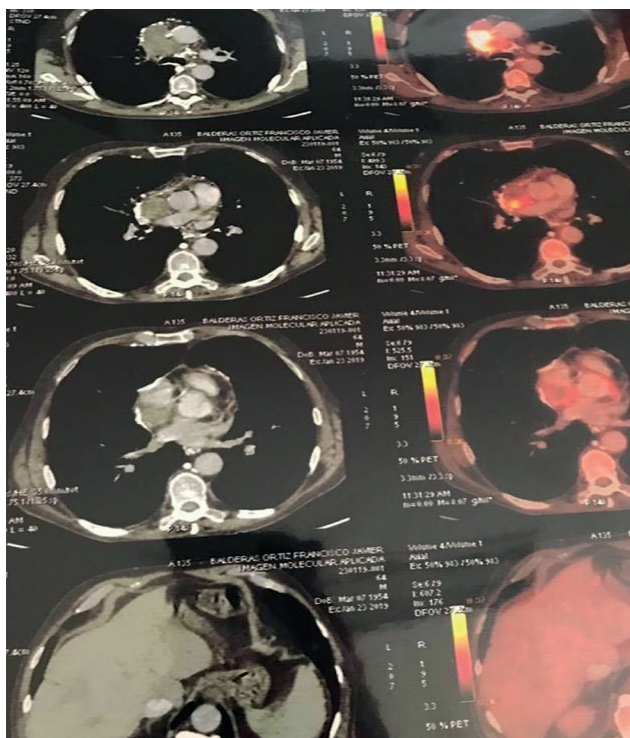


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones (PET) (23.01.2019)

A su ingreso, presenta una saturación de 88% aire ambiente con datos de síndrome de vena cava superior.

En la radiografía de tórax del 14.02.2019 se observó columna de aire central con ensanchamiento mediastinal de predominio parahiliar, silueta cardiaca sin alteraciones, ángulos costofrénicos y costodiafragmáticos libres, no se observaron alteraciones en parénquima pulmonar, pero sí una masa mediastinal.

El día 20.02.2019, el Servicio de Cardiología del INER sugiere que se realice intervención quirúrgica para su abordaje diagnóstico y así establecer tratamiento y pronóstico.

Sin embargo, durante su estancia tuvo deterioro clínico agudo, evidenciándose a la exploración física equimosis y sangrado, laboratorios de control con leucocitosis y trombocitopenia (21.02.2019), la biometría hemática con leucocitos $57.3 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, neutrófilos $53.9 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobina 10.4 gr/dl, hematocrito 30.9%, plaquetas $9 \cdot 10^3/\text{mm}^3$.

El día 23.02.2019, en el Servicio de Hematología del INER se descartó reacción leucemoide y se inició trasfusión plaquetaria para mantener la cuenta arriba de $20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ y poder realizar abordaje quirúrgico.

El día 12.03.2019, mediante toracoscopia se encuentra tumor de mediastino anterior localizado a nivel paratraqueal, grisáceo, heterogéneo, de consistencia blanda, friable, centro necrótico, escaso sangrado y se envía muestra a patología.

Posterior al evento quirúrgico, el paciente presenta evolución tórpida, por lo que requiere apoyo ventilatorio invasivo y aminérgico a dosis altas con pobre respuesta, persistiendo

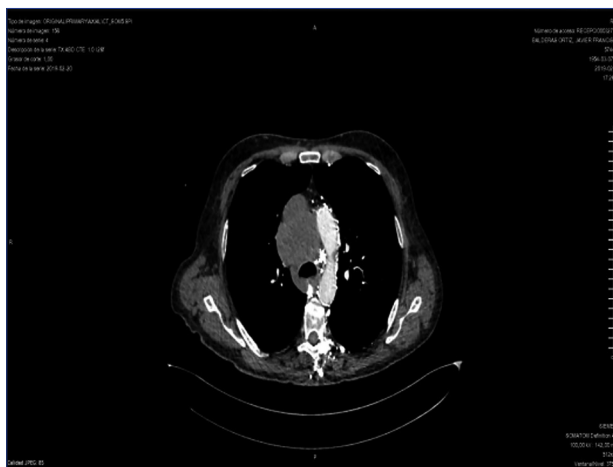


Figura 3. TAC de tórax con medio de contraste (16.02.2019). Se observa una tumoración de 59 x 43 mm adyacente y por detrás de la vena cava superior

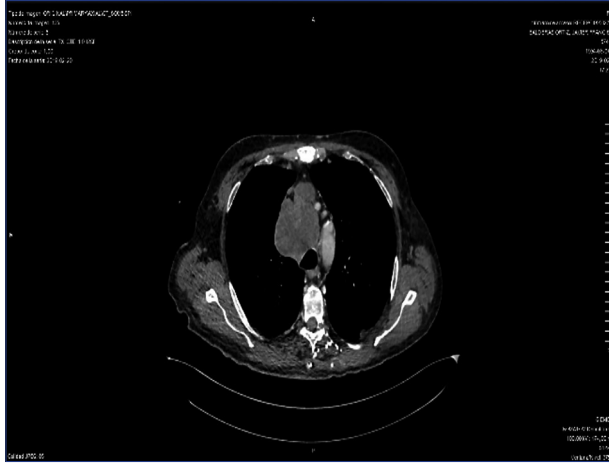


Figura 4. Ecocardiograma transtorácico (19.02.2019): FEVI de 62% PSAP 49 mmHg, sin evidencia de derrame pericárdico, se observa masa que abarca la totalidad de la superficie auricular derecha de 51 x 31 mm (con la razonable duda de tratarse de un trombo o una tumoración)

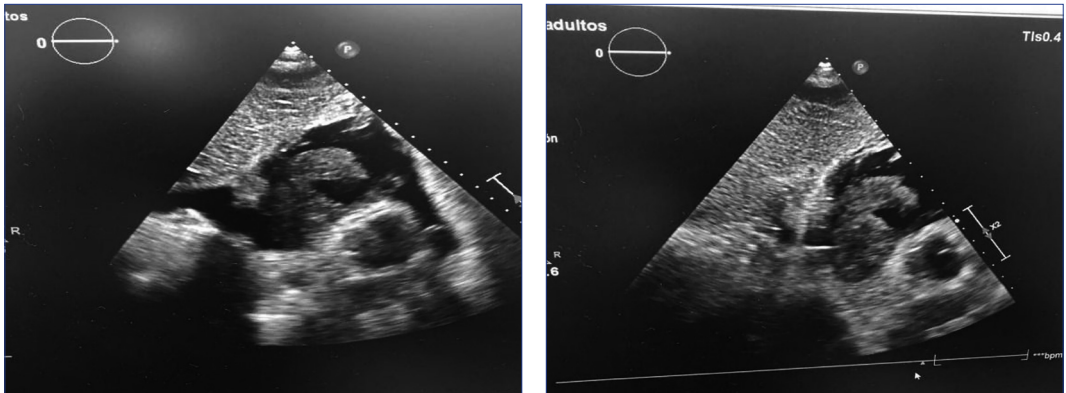


Figura 5. Ecocardiograma transtorácico con evidencia de masa vs. trombo.

deterioro hemodinámico hasta llegar al paro cardiaco, se realizan maniobras de reanimación cardiopulmonar sin respuesta y se determina su hora de defunción el 12.03.2019 a las 10:20 horas.

El estudio histopatológico reporta tejido necrótico y células epiteliales malignas, realizándose inmunohistoquímica con positividad a CQ AE1/AE3 (+++/+++) y TTF-1 (+/+++) y negativos CD4, p40 y P S-1004.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

TUMORES DEL MEDIASTINO ANTERIOR

El mediastino anterior es la localización más común de los tumores del mediastino en adultos, entre los que encontramos los denominados “las terribles Ts”: timoma, teratoma de células germinales, “terrible” linfoma y cáncer de tiroides.⁵

Para el manejo de las masas del mediastino anterior, entre las primeras decisiones a tomar son cómo obtener el diagnóstico específico y preciso. Se ha propuesto la biopsia percutánea guiada por tomografía computarizada como primera opción diagnóstica.⁶

TIMOMA

El timo es un órgano endocrino y linfoide, responsable de la estimulación adaptativa del sistema inmune, se encuentra localizado en la parte anterior y superior del mediastino.⁷ El timoma es el tumor más frecuente del mediastino anterior, la mayoría se presentan como masas sólidas de componente necrótico, hemorrágico o quístico. La mayoría suelen desarrollarse de forma asintomática; sin embargo, en cerca del 30% se generan síntomas como tos, disnea o dolor torácico, pudiéndose relacionar con desórdenes sistémicos y autoinmunes. El diagnóstico inicial suele ser casual, a través de radiografía en la mayoría de los casos, en donde se observa una tumoración lobulada, bien definida en el mediastino antero-superior.⁸

Actualmente el método diagnóstico de elección es la tomografía computarizada, la cual ayuda a determinar la distribución anatómica y el compromiso de órganos vecinos. La punción con aguja fina guiada por tomografía es el método que se considera como más específico para diferenciar si la estirpe histológica es maligna o benigna. El tratamiento definitivo es quirúrgico, coadyuvando, en algunos casos, la quimioterapia, la radioterapia o ambos.

LINFOMA

El linfoma de células B primario de mediastino representa el 3% de todos los linfomas no Hodgkin, su origen se encuentra en una pequeña población de células B del timo, se presenta como tumor bulky en el mediastino anterior con masas superiores a los 10 cm de diámetro en más del 75% de los pacientes. Afecta primordialmente a mujeres de la tercera y cuarta década de la vida.²

Los pacientes con linfoma del mediastino pueden desarrollar síntomas como fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, acompañado de dolor torácico, disnea, sibilancias, estridor, ronquera, disfagia o síndrome de vena cava superior secundario a la compresión.

Para el diagnóstico de linfoma generalmente se requiere biopsia mediante aspiración de aguja fina, el inmunofenotipo revela la presencia de antígenos de células B en todos los casos (CD19, CD20, CD22 y CD79a). El tratamiento para linfoma no siempre es quirúrgico, a menos que exista algún riesgo a complicaciones con quimioterapia o radioterapia.⁵

TIROIDES

En pacientes en quienes se detectan masas del mediastino anterior siempre se debe considerar como diagnóstico diferencial tanto las patologías benignas como malignas de la tiroides, que al igual que los timomas son los tumores más frecuentes en esta localización. La edad de presentación suele ser en la sexta década de la vida con prevalencia en mujeres.²

La sintomatología se debe a desviación o compresión del esófago que produce disfagia, disnea, estridor o irritación. En el abordaje diagnóstico debe solicitarse USG de cuello; de acuerdo a los hallazgos, se empleará biopsia con aguja fina para el diagnóstico de certeza.

Para el diagnóstico diferencial de los casos mencionados, deben considerarse varios factores, entre ellos las características clínicas, edad, sexo, antecedentes personales y familiares, así como el nivel de T4 y citología del material obtenido por punción, con aguja fina, guiada por ecografía y niveles de calcitonina, para poder determinar la terapéutica a emplear.⁵

TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES

El teratoma benigno es el más común de los tumores germinales, la mayoría de los pacientes suelen ser completamente asintomáticos. Para fines de clasificación histológica, se dividen los tumores germinales en seminomatosos y no seminomatosos.⁹

Existe la posibilidad teórica de que un tumor primario gonadal pueda enviar metástasis a distancia, y se acepta que los tumores germinales se localicen primariamente en el mediastino o retroperitoneo. Todos los germinomas comparten la capacidad de secretar marcadores tumorales α fetoproteína y fracción β de la gonadotropina coriónica, por lo que es importante realizar la medición de estos marcadores en todos los pacientes con masa mediastinal, mientras se obtiene la muestra de tejido confirmatorio. El tratamiento de elección es mediante quimioterapia con cisplatino.⁸

TUMORES DEL MEDIASTINO MEDIO

LINFADENOPATÍA

La linfadenopatía es la masa más común del mediastino medio, entre sus causas principales destacan linfoma, sarcoidosis y metástasis de cáncer de pulmón.³

QUISTE BENIGNO

Aproximadamente el 20% de las masas del mediastino son tumores quísticos benignos, el más común es el quiste broncogénico. En el abordaje de estos pacientes estables la resección quirúrgica puede guiar el diagnóstico y el tratamiento según la estirpe.⁹

ANEURISMA CARDIOVASCULAR

El aneurisma cardiovascular es una variedad de patología cardiovascular que puede presentarse como anomalía en el mediastino. La sintomatología se asocia con las estructuras afectadas (como aneurisma aórtico torácico, aneurisma de la arteria pulmonar, entre otras) y con síntomas de compresión de las estructuras adyacentes. La tomografía computarizada contrastada es el método de elección para el diagnóstico.²

TUMORES ESOFÁGICOS

Los tumores del esófago pueden manifestarse como disfagia, pérdida de peso y sangre oculta en heces; el diagnóstico debe iniciar con estudios de imagen y confirmar con endoscopia y biopsia.¹⁰

TUMORES DEL MEDIASTINO POSTERIOR

TUMORES NEURÓGENICOS

Los tumores neurógenicos representan más del 60% del mediastino posterior, estas lesiones se clasifican con base en su origen celular neuronal. Por lo general, la resección requiere un enfoque combinado con neurocirugía y cirugía de tórax.

MENINGOCELE

Un meningocele espinal es una hernia de las meninges a través de un defecto de columna vertebral o de un foramen. Éstos se localizan comúnmente en la parte posterior y en la región lumbosacra. Aunque es raro, un meningocele espinal anterior parecerá como una masa mediastínica posterior en la toma de imágenes. Debido a que estas anomalías son sacos llenos de líquido cefalorraquídeo, pueden aparecer como estructuras quísticas en comunicación con la columna vertebral.

LESIONES DE LA COLUMNA TORÁCICA

Las masas o lesiones de la columna torácica que se extienden ya sea en la forma anterior o lateral pueden verse como masas mediastínicas posteriores. Por lo general, la observación de imágenes transversales establecerá la etiología como consecuencia de la columna vertebral.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES DE MEDIASTINO

Para el diagnóstico de los tumores de mediastino, es importante saber que la presentación clínica es diversa, ésta ocurre desde pacientes asintomáticos con hallazgos radiográficos

incidentales, hasta síndromes relacionados con alteraciones mediastinales o síntomas aislados.

Las presentaciones clínicas que nos orientan a considerar alguna patología mediastinal son el síndrome de vena cava superior, síndrome de Horner y síndrome febril; síntomas cardiovasculares y respiratorios como tos, disnea, dolor torácico, palpitaciones y disfonía; síntomas sistémicos como pérdida de peso, hiperoxia y síntomas de miastenia. Se han reportado en México series como la de Ibarra-Pérez en 2001 con hasta 60% de asintomáticos y la de Santillan-Doherty de 2006 con 11%.⁹

La radiografía de tórax es importante (aunque de utilidad limitada) para valorar de primera instancia pacientes con las características clínicas ya mencionadas. Los hallazgos frecuentes son el signo de la silueta (consiste en la pérdida de los bordes de las estructuras de la misma densidad que se encuentran en contacto), zonas radiopacas de tejidos blandos acompañadas de la pérdida de los contornos o interfaces mediastínicas anormales, signo de la superposición del hiliom (en tumores anteriores), signo de la convergencia hiliar, signo cervicotorácico (encontrado en masas medio y posteriores pero también de cuello) ensanchamiento de la banda paratraqueal derecha, ensanchamiento mediastinal (en el 77% de los pacientes con tumores de mediastino) y linfadenomegalias (común en el linfoma primario mediastinal y en metástasis).¹²

Es útil realizar una biometría hemática ante sospecha de procesos hematológicos; los anticuerpos contra receptores de colinesterasa en la sospecha de masas de mediastino anterior o en zona prevascular, síntomas miasténicos suelen orientar al diagnóstico; la fracción β de la hormona gonadotropina coriónica humana se asocia en 10% con seminoma y entre el 30 y el 50% con tumores no seminomatosos; la α fetoproteína es positiva en el 60 al 80% de los disembrionomas.

Una vez establecida la sospecha de una masa mediastinal, vía radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior o por características clínicas, se deberá elegir una prueba de imagen que permita observar bien el mediastino y sus componentes. De acuerdo con el grupo internacional de malignidad tímica, el estándar de oro para la valoración del mediastino es la tomografía computada con contraste intravenoso.¹ Debido a que es una herramienta frecuente en el segundo nivel de atención, se le considera la prueba diagnóstica de elección en el abordaje del paciente. En caso de existir contraindicaciones o deba diferenciarse entre quiste y necrosis de un tumor sólido, será necesaria la resonancia magnética.¹

La utilidad de la tomografía computada con emisión de positrones (PET) para orientar la etiología de tumores mediastino anterior fue demostrada en los estudios de Wantanabe con un Standardized Uptake Value máximo (SUVmax) de 7.5 muestra, una sensibilidad del 77% y una especificidad del 100% para la diferenciación entre grupo de alto riesgo (timo carcinoide, linfoma difuso grande de células B, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Hodgkin, tumor de células germinales malignas) vs. grupo bajo riesgo (hiperplasia tímica, timoma, teratoma maduro) para malignidad de timomas,¹³ como lo reportado por Sung y otros grupos en la utilización para distinguir los timomas de bajo riesgo de los de alto riesgo (tipos B2 y B3 de la OMS) y el timo carcinoide, aunque se ha comentado su limitación en algunos casos de hiperplasia tímica y pacientes con enfermedad metabólica.

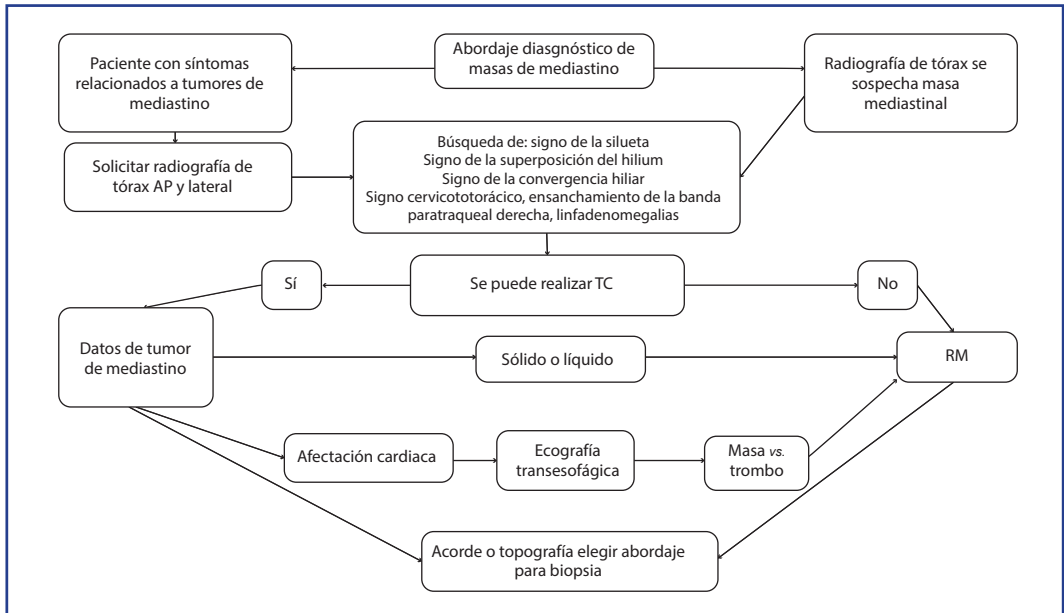


Figura 6. Abordaje de tumores de mediastino propuesta por el Servicio de Cardiología INER 2019

AP= antero-posterior, TC= tomografía computada, RM= resonancia magnética.

En un estudio realizado por Nensa y cols. se demostró la utilidad del PET para diferenciar masa vs. trombo con un SUVmax promedio en tumores benignos y trombos de 2.0 ± 0.9 vs. malignos, donde se encontraron resultados no concluyentes ya que sí existe significancia estadística de diferenciación de tumores raros de corazón y en algunos hubo solapamiento con valor de SUVmax 5.2. Este estudio podría replicarse para establecer valores de corte de SUVmax y aclarar estos hallazgos. Por otra parte, la cardiorresonancia puede ser empleada para la identificación de masa y trombo.¹⁴

Existe evidencia de que la utilización del ecocardiograma transesofágico y el transtórácico son capaces de detectar masas mediastinales anteriores que comprometen al corazón; sin embargo, el transesofágico es superior para evaluar el mediastino medio. Incluso el ecocardiograma transesofágico (ETE) es capaz de predecir malignidad en la presencia de tumores que se diseminan tanto dentro como fuera del corazón y por infiltración e invasión hasta en el 62% de los pacientes en el estudio de Zhou y cols. de 2015, que mostró una sensibilidad del 43% y una especificidad del 96.9% en neoplasias histológicamente probadas.¹⁶

Al conocer la topografía de la masa estudiada en el paciente, es necesario confirmar el diagnóstico histopatológico mediante biopsia. El medio del abordaje dependerá de la localización y el estado del paciente.

La técnica de aguja transbronquial en tiempo real (TBNA) en conjunto con la biopsia pulmonar transbronquial convencional / cepillo (C-TBLB / b) es más útil en masas de localización peribronquial, que el empleo de técnicas por separado.¹⁷

En pacientes con masas mediastinales anteriores y medias se podrá hacer biopsia percutánea con aguja gruesa guiada por tomografía. Se ha reportado la técnica con la guía virtual c-arm cone-beam en masas con medidas de 3.72-9.88 con rendimiento de 98.4% y con un perfil bajo de complicaciones (3.85%) por lo que podría ser útil.¹⁸

Cuando la biopsia transbronquial y la percutánea no estén indicadas o no sean determinantes, será necesario realizar cirugía.

DISCUSIÓN

El abordaje de los tumores de mediastino debe considerar datos clínico relevantes para lograr la orientación diagnóstica adecuada. El paciente del caso clínico contaba con algunos antecedentes relacionados con la probable etiología de su padecimiento, como tabaquismo, derrame pericárdico de origen neoplásico evaluado en una hospitalización previa en la ciudad de Oaxaca, pérdida de peso y síndrome de vena cava superior, datos que permitieron la sospecha de la presencia de una masa mediastinal.⁹

A su ingreso, la radiografía de tórax mostró ensanchamiento mediastinal de predominio parahiliar, un hallazgo común en tumores de mediastino anterior y medio.¹ Ya en la tomografía de tórax se observó una tumoración de 59 x 43 mm adyacente y por detrás de vena cava superior. Previo a la evaluación en el INER, una PET mostró ganglio supraclavicular, masa mediastinal e imagen hipermetabólica irregular que no podía diferenciar entre masa y trombo que comprendía desde vena cava superior hasta aurícula derecha, por lo que en aquel estudio se recomendó complementación diagnóstica.^{13,14}

La posibilidad de TEP crónica en pacientes con masas mediastinales es considerable cuando el origen es oncológico.¹⁸ Diferenciar entre masa y trombo tiene importancia en el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con masa mediastinal. Debido a que la tromboembolia pulmonar es una urgencia, diferenciarla de forma rápida evitará trombolisis innecesarias, exponiendo al paciente a sus efectos adversos.¹⁵

En el caso clínico, el ecocardiograma transtorácico demostró una masa o trombo desde la vena cava superior hasta el ventrículo derecho, así como un riesgo moderado de hipertensión arterial pulmonar, algo esperado tanto con la presencia de masas como con los trombos de arteria pulmonar.¹⁸ Sin embargo, como se ha comentado, existe limitación para la identificación de masas de mediastino medio, por lo que el eco transesofágico permite detectar hasta el 62% de infiltración de tumores de mediastino medio.¹⁶

En un estudio de revisión se consideró que la cardiorresonancia permitió la diferenciación entre masa cardíaca y trombo,¹⁵ pero nosotros sospechamos de masa cardíaca por la extensión y características del PET y la extensión tomográfica de la masa mediastinal.

En otros términos, el abordaje quirúrgico mostró abundante tejido necrótico y no logró establecer diagnóstico confirmatorio de la estirpe de malignidad, aunque la histoquímica se relacionó con adenocarcinoma primario de pulmón, en el cual existe expresión de TTF-1, que ha resultado ser el marcador de mejor valor diagnóstico, como también la expresión de CK7 y otros marcadores epiteliales como AE1/ AE34, lo que permite intuir que en el caso ilustrado el diagnóstico probable fue un adenocarcinoma primario de pulmón.

CONCLUSIONES

El abordaje de masas mediastinales suele complicarse al no contar con protocolos claros en escenarios clínicos específicos, por lo que deben incluirse, en los casos en los que se requiera, exploración con ecocardiograma transesofágico, PET y cardiorresonancia, sobre todo cuando es necesario diferenciar entre masa y trombo para el manejo del paciente con tumor mediastinal.

FUENTES CONSULTADAS

1. Brett W, Marcelo F, Godoy MC, Truong MT, Rosado-de-christenson ML, Marom EM. ITMIG classification of mediastinal compartments and multidisciplinary approach to mediastinal masses 1. *RadioGraphics* 2017;37.
2. Sallinas G, Basadre C, Carranza E, Gallo M, Montenegro X. Tumor de mediastino anterior en un paciente varón de 28 años. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Horiz Med* 2012;12(1):48-54.
3. Ibarra-Pérez C, Kelly-García J, Fernández-Corzo MA. Guía diagnóstico-terapéutica: Tumores y masas del mediastino. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir* 2001;14(3):172-177.
4. Río Ramírez MT. Actualización en el carcinoma broncogénico. Volumen XI, Madrid, 2012.
5. Berry M, Muller NL, Friedberg JS et al. Initial presentation. *Lit Rev Up To Date* 2019;1-19.
6. Petranovic M, Gilman MD, Shepard JO, Wu CC, Petranovic M, Muniappan A. Diagnostic Yield of CT-Guided percutaneous transthoracic needle biopsy for diagnosis of anterior mediastinal masses. *Cardiopulm Imaging* 2015;205:774-779.
7. Ct PPET, Gawande RS, Dnb M et al. Differentiation of normal thymus from anterior mediastinal lymphoma and lymphoma recurrence at pediatric PET/CT. *Pediatr imaging* 2012;262(2):613-622.
8. Kawahara K, Miyawaki M, Anami K et al. Case report. A patient with mediastinal mature teratoma presenting with paraneoplastic limbic encephalitis. *J Thorac Oncol* 2012;7(1):258-259.
9. Santillán-Doherty P. Tumores mediastinales. *Rev Invest Clin del Inst Nac Ciencias Medicas y Nutr Salvador Zubirán* 2006;58:245-253.
10. Domínguez-Moreno R, Bahena-López E, Neach-De LVD et al. Abordaje del dolor torácico. *Med Interna Mex* 2016;32(4):461-474.
11. Aroor AR, Prakasha S, Seshadri S, Teerthanath S, Raghuraj U. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res* 2014;8(2):77-80.
12. Salinas Miranda E, Cifuentes LK, Vélez JG, Pinzón A. Enfoque inicial de las alteraciones mediastinales: revisión de sus referencias anatómicas radiográficas. *Rev Colomb Cardiol* 2018;25(6):380-395.
13. Watanabe T, Shimomura H, Mutoh T, Saito R, Goto R, Yamada T. Positron emission tomography / computed tomography as a clinical diagnostic tool for anterior mediastinal tumors. *Surg Today* 2018;0(0):0.
14. Nensa F, Tezghah E, Thorsten D, Jensen C.C, Integrated18F-FDG PET/MR imaging in the assessment of cardiac masses: a pilot study. *J Nucl Med* 2015;56:255-260
15. Hoey, E. T. D., Mankad, K., Puppala, S., Gopalan, D., & Sivananthan, M. U. (2009). MRI and CT appearances of cardiac tumours in adults. *Clinical Radiology*, 64(12), 1214-1230.
16. Zhou WW, Wang HW, Liu NN et al. Diagnosis of malignancy of adult mediastinal tumors by conventional and transeophageal echocardiography. *Chin Med J* 2015;128(8),1047-1051.
17. Chen C, Mu CY, Su MQ et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration increases the yield of transbronchial lung biopsy for the evaluation of peribronchial lesions. *Chin Med J* 2017;130(1):11-14.
18. Kim H, Park CM, Lee SM, Goo JM. C-arm cone-beam ct virtual navigation-guided percutaneous mediastinal mass biopsy : diagnostic accuracy and complications. *Eur Radiol* 2015; 3508-3517.
19. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2008; 33(2); 325-331.

CARDIOONCOLOGÍA

Óscar Ubaldo Martínez Reyna, Arturo Orea Tejeda,
Yael Ramiro Gastélum Ayala, Luis Martínez Barrera

*Lo más terrible se aprende enseguida
y lo hermoso nos cuesta la vida.*
Silvio Rodríguez

RESUMEN

La cardiooncología es la rama de la medicina conformada por especialistas en cardiología, oncología y radiología para el estudio y tratamiento del paciente oncológico con experiencia particular en el tema de cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad se refiere al daño tóxico directo o indirecto sobre el corazón causado por los medicamentos y la radiación que se utilizan en terapias oncológicas. Este daño puede ser reversible o no, dependiendo de su efecto en el tejido cardíaco.

Esta especialidad se ha vuelto cada vez más importante en las áreas médicas debido al aumento exponencial del número de sobrevivientes de cáncer a lo largo de las últimas décadas, pero con más y mayores consecuencias sobre el corazón ocasionadas por los tratamientos empleados.

Hasta ahora, los diagnósticos son más bien inespecíficos, por lo que se recomienda la ecocardiografía rutinaria en pacientes que están, o estuvieron, bajo tratamientos oncológicos, además de exámenes de laboratorio rutinarios para cuantificación de troponinas de alta

sensibilidad y NT-proBNP para valorar un proceso agudo de cardiotoxicidad, siendo la disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo el dato más utilizado para valorar un daño cardíaco.

Los pacientes que reciben terapia oncológica y cuentan con factores de riesgo como infarto agudo del miocardio previo, hipertensión arterial por tiempo prolongado o insuficiencia cardíaca, tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, por lo que es importante administrarles fármacos cardioprotectores como betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas durante su manejo oncológico, así como mantener un seguimiento estrecho por la alta probabilidad que tienen estos pacientes de desarrollar enfermedad coronaria a largo plazo debido a la radioterapia.

¿QUÉ ES LA CARDIOTOXICIDAD?

La cardiotoxicidad es el término empleado para describir el daño tóxico directo o indirecto, estructural o funcional, ocasionado al corazón por medicamentos y radiación utilizados en las terapias oncológicas.

El efecto cardiotóxico de los fármacos oncológicos puede dividirse en dos tipos dependiendo del mecanismo fisiopatológico que ocasionan: el tipo I, generado por acción directa en las células miocárdicas, lo que provoca daño permanente y posiblemente irreversible y el tipo II, provocado inhibición de la función fisiológica de las células miocárdicas, y que da como resultado el desarrollo de un miocardio aturdido. Éste, a diferencia del tipo I, puede ser reversible¹ en unos dos o cuatro meses después de suspendido el manejo oncológico (Tabla 1).²

Tabla 1. Tipos de cardiotoxicidad

Tipo de toxicidad	Fisiopatología	Tipo de daño
Cardiotoxicidad Tipo I	Daño directo sobre células miocárdicas que ocasiona pérdida de su función	Irreversible, usualmente dosis dependiente
Cardiotoxicidad Tipo II	Efecto inhibitorio de las células miocárdicas que generan la presencia de un miocardio aturdido	Reversible, no dosis dependiente

¿QUÉ ES LA CARDIOONCOLOGÍA?

La cardiooncología es una disciplina recientemente conformada que incorpora la experiencia de especialistas en cardiología, oncología y radiología para el estudio y tratamiento del paciente oncológico de hoy, que será el paciente cardiópata de mañana. Implica las estrategias en el manejo y seguimiento de pacientes oncológicos que reciben o recibieron manejo con terapias inmunológicas, (ya sea quimioterapia o terapias biológicas) o radioterapia, las cuales han demostrado tener un efecto cardiotóxico a corto y largo plazos y ocasionan diferentes tipos de complicaciones, siendo la falla cardiaca la más común.

Este término ya era utilizado en 1970, refiriéndose a las complicaciones ocasionadas por el uso de antraciclinas, terapias combinadas y el uso de 5-fluoracilo. Actualmente, el concepto se ha ampliado para abarcar todos los cambios estructurales cardiacos ocasionados por estas terapias, sin enfocarse solo en el uso de antricitinas.

Hoy en día se ha iniciado la creación de equipos de cardiooncología con la finalidad de priorizar la terapia oncológica e identificar los factores de riesgo que puedan conducir a complicaciones cardiovasculares relacionadas con las terapias oncológicas utilizadas.

IMPORTANCIA E IMPACTO A FUTURO

Como resultado del aumento en la supervivencia de los pacientes oncológicos (en 2014 sumaron, en Estados Unidos, 14.5 millones,³ estimándose que para 2020 serían 18 millones,⁴ mientras que para el Reino Unido se estiman cuatro millones de sobrevivientes para 2040⁵) el desarrollo de esta disciplina se ha incrementado considerablemente, así como la literatura sobre el tema. En Europa el cáncer es la segunda causa de defunción más común, donde se esperan 23.6 millones de nuevos casos por año hasta 2030.⁶

El incremento en la supervivencia se atribuye a los nuevos métodos de detección temprana y a las nuevas terapias inmunooncológicas (antricitinas, trastuzumab y radioterapia), que han permitido observar el cambio de los pacientes oncológicos en etapas crónicas.

El efecto adverso más comúnmente observado en pacientes que utilizan quimioterapia (combinación de antricitinas y radioterapia a largo plazo) es la insuficiencia cardiaca izquierda con fracción de expulsión reducida. Esta disminución de la fracción de expulsión es una de las primeras manifestaciones de disfunción miocárdica predictora de toxicidad cardiaca, junto con la elevación de troponinas cardiacas.

El uso de antricitinas, específicamente, se ha relacionado con el desarrollo de insuficiencia cardiaca en etapa final, estadios C y D de la American Heart Association (AHA),⁷ con una prevalencia de 2.5%.⁸ Todavía no existe suficiente información epidemiológica para conocer la incidencia de este efecto cardiotóxico reportado por primera vez alrededor de 1970.

Con respecto a otros fármacos oncológicos, se ha reportado una incidencia del 3 al 26% con el uso de doxorubicina, del 2 al 28% con trastuzumab y del 2.7 al 11% con sunitinib.¹

Se han detectado efectos específicos como espasmo arterial coronario y cardiomiopatía por estrés debidos al uso de fluoroprimidinas, sunitinib, bevacizumab o rituximab, así como tromboembolismo venoso por el uso de nilotinib o talidomida, hipertensión pulmonar por dasatinib, enfermedad arterial periférica e infarto del miocardio por uso de nilotinib, desarrollo de hipertensión arterial sistémica por carfilzomib y sunitinib y miocarditis fulminante por uso de terapia con fármacos inhibidores de puntos de control.⁵

En aquellos pacientes que han recibido radioterapia, el riesgo de presentar alguna afectación cardíaca inducida por la radiación aumenta hasta un 40%, aproximadamente.⁹ La radioterapia favorece el desarrollo de arteritis y daño endotelial, normalmente valorable a nivel macrovascular en un periodo de 10 a 15 años, que a su vez puede generar enfermedad coronaria y aterosclerosis, lo que obliga a clasificar a estos pacientes como en alto riesgo de infarto al miocardio.⁹

En un estudio de prevalencia en este tipo de población se encontró un 2.7 % de enfermedad arterial coronaria severa en los tres vasos epicárdicos o enfermedad coronaria del tronco de coronaria izquierda en 7.5% con estenosis mayor del 50%;¹⁰ por lo tanto, la enfermedad cardiovascular representa uno de los retos más importantes para los sobrevivientes de cáncer en esta última década (en 2019 se registraron alrededor de 16.5 millones de sobrevivientes americanos), quienes corren un elevado riesgo de sufrir complicaciones cardíacas, vasculares o metabólicas (**Tabla 2**).

FACTORES DE RIESGO

En las últimas décadas se han publicado numerosas escalas de riesgo para falla cardíaca severa que consideran diversos factores, entre ellos la edad, peso, sexo, antecedente de infarto agudo del miocardio, enfermedad coronaria, hipertensión arterial y diabetes mellitus, identificados éstos como los principales factores de riesgo en la probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad de manera temprana.¹¹

Hasta el momento no existen escalas específicas para medir el riesgo que presentan los pacientes sometidos a terapias oncológicas para desarrollar complicaciones, por lo que se han implementado varios estudios que aún no ha reportado resultados sobre el peso de los factores de riesgo mencionados en los pacientes con cáncer que consumen fármacos oncológicos.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención de la cardiomiopatía inducida por quimioterapia aún no han sido validados de manera formal debido a la falta de suficientes estudios que puedan respaldarlas y, a la fecha, las recomendaciones de prevención se basan en la identificación de factores de riesgo, así como en los estudios bioquímicos y de imagen en la búsqueda de elementos que permitan la detección temprana de toxicidad.

Tabla 2. Cardiotoxicidad por terapias oncológicas comunes⁵

	DSVI	HAS	Angina	SICA	Takotsubo	ACV	EAP	HP	TVP/TEP
Antraciclinas	X								
5-FU	X		X	X	X				
Gemcitabina			X	X					
Paclitaxel		X	X	X					X
Cisplatino		X	X	X		X	X		
Bleomicina			X	X		X		X	
Vincristina		X	X	X					
Ciclofosfamida	X		X					X	
Inhibidores mTOR		X	X						X
Carfilzomib	X	X		X				X	
Bevacizumab	X	X	X	X	X	X			X
Sunitinib	X	X	X	X	X	X			X
Nilotinib			X	X		X	X		X
Dasatinib	X							X	
Thalidomida									X
Rituximab		X	X	X	X				

DSVI= disfunción sistólica ventricular izquierda, HAS= hipertensión arterial sistémica, ACV= accidente cerebrovascular, EAP= enfermedad arterial periférica, HP= hipertensión pulmonar, TVP/TEP= trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar, 5-FU= 5-fluoruracilo, mTOR= blanco farmacodinámico de la rapamicina.

Un estudio con pacientes a quienes se les administró una dosis acumulada de doxorrubicina de 550 mg/m² encontró una incidencia de falla cardíaca relacionada con el uso de este fármaco en el 26%, destacando la edad como un factor de riesgo mayor.¹¹

Las estrategias primarias de prevención de toxicidad cardíaca por exposición a antraciclinas que demostraron reducir el desarrollo de aquélla, han sido el uso de infusiones continuas en comparación con el uso de bolos;¹² sin embargo, en población pediátrica no existió diferencia en cuanto a ambos métodos de administración.¹³

El uso de antraciclinas con encapsulación liposomal ha demostrado tener un efecto cardiotoxico menor que otras presentaciones, sin disminuir su actividad antitumoral. El principal problema es su excesivo costo y los efectos adversos que pueden ocurrir, como mucositis y el síndrome de mano-pie.

El empleo de agentes con menor impacto cardiotoxico como la epirrubicina y idarrubicina, pertenecientes a la familia de las antraciclinas, también ha mostrado tener un menor efecto de toxicidad, no obstante, los estudios todavía no son concluyentes sobre su impacto en el efecto antitumoral.

El único agente aprobado por la FDA que ha demostrado reducir el riesgo de cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de mama que reciben dosis mayores o equivalentes a 300 mg/m² de doxorrubicina es el dexrazoxano,¹⁴⁻¹⁶ cuyo mecanismo de acción consiste en la quelación del hierro, lo que reduce el estrés oxidativo de radicales libres dependientes de este elemento, agregando su efecto antineoplásico gracias a su actividad inhibida de la topoisomerasa tipo II.

El dexrazoxano ha demostrado disminuir los eventos cardíacos adversos, evaluados mediante ecocardiografía y biomarcadores cardíacos tanto en poblaciones pediátricas como adultas. Este efecto se ha logrado sin disminuir su eficacia antitumoral ni relacionarse con un aumento significativo en la aparición de segundas neoplasias en poblaciones pediátricas que reciben terapia con doxorrubicina.¹⁷

Recientemente, la FDA aprobó el uso de medicamentos betabloqueadores para la prevención de falla cardíaca por el uso de antraciclinas. Se realizó un estudio clínico en 45 pacientes con cáncer de mama a quienes se les administró de manera aleatoria placebo vs. nebivolol, reportando que aquellos pacientes del grupo de nebivolol estuvieron protegidos contra la cardiotoxicidad de las terapias por control seguidos con ecocardiograma y marcadores cardíacos durante seis meses, a diferencia de lo ocurrido en el grupo placebo.

En 2016, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomendaron el uso de fármacos preventivos de falla cardíaca en aquellos pacientes con factores de riesgo o comorbilidades para ésta, como el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas.¹⁷

Debido a la alta probabilidad que tienen estos pacientes para desarrollar enfermedad coronaria a largo plazo con el uso de radioterapia, se ha propuesto el realizar un ecocardiograma,

así como controles con biomarcadores y así prevenir la enfermedad coronaria por arteritis del endotelio 10 o 15 años después de la exposición a la radiación terapéutica.¹⁹

ESTRATEGIAS ACTUALES EN PROCESO

En años recientes se han implementado diferentes maneras y tipos de quimioterapias con el fin de reducir la toxicidad cardíaca, teniendo presente la hipótesis de que la toxicidad cardíaca es dosis dependiente.

En un estudio aleatorio de 69 pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos se obtuvieron datos menores de disfunción ventricular izquierda en aquéllos a los que se administró quimioterapia por infusión continua, a diferencia de aquéllos en quienes se utilizaron bolos intravenosos.²⁰

En un estudio aleatorizado con 120 niños, se les administró doxorubicina sin encontrar diferencia en la incidencia de cardiotoxicidad en una media de ocho años de seguimiento, por lo que se concluyó que en la población pediátrica, a diferencia de la población adulta, el empleo de infusión no ha mostrado beneficio respecto al empleo de bolo.²¹

Se requiere mayor información sobre la forma correcta de administrar medicamentos oncológicos, así como sobre las estrategias para disminuir lo más posible los efectos tóxicos en el corazón sin comprometer el estado del paciente por la misma estrategia, por ejemplo, el uso de infusiones continuas, pues aunque éstas han demostrado una reducción en la incidencia de disfunción ventricular, su empleo requiere la colocación de catéteres venosos por tiempos prolongados, lo cual exige cuidados especiales y predispone a infecciones, trombosis y malestar general.

Una solución potencial a este gran problema mundial de salud es el desarrollo de una nomenclatura de cardiotoxicidad que clasifique los efectos adversos cardiovasculares en una taxonomía estructurada basada en su tiempo de evolución (aguda o crónica), población demográfica (adulta y pediátrica), por tipo fármaco utilizado en su terapia (antraciclinas, proteosomas y factores de crecimiento endoteliales), inmunoterapia sola o combinada con quimioterapia, quimioterapia sola o combinada con radioterapia, terapia biológica con anticuerpo monoclonal, dirigida a un blanco terapéutico o bien, por tipo de complicación desarrollada (arritmogénica o cardiomiopatía).⁵

Actualmente, una nomenclatura estructural sería de utilidad para la toma de decisiones cuando aparezcan indicios o signos de deterioro funcional o estructural cardíaco y así reducir o suspender las dosis de fármacos cardiotóxicos, dependiendo de la severidad de la complicación cardiovascular.

La literatura y la información sobre este tema se han incrementado en años recientes, desarrollándose cursos en vivo, nacionales, regionales e internacionales sobre cardiooncología, organizados por sociedades profesionales como la American College of Cardiology (ACC) y

la Sociedad Internacional de Cardiooncología, que se han enfocado en la capacitación de los trabajadores de la salud para mejorar el tratamiento y resolución de las complicaciones cardiovasculares como consecuencia de las terapias oncológicas.

La página oficial del ACC ofrece una colección amplia de temas sobre cardiooncología a proveedores de la salud y recibe más de 1,500 visitas mensuales;²² aunado a esto, se han creado varias plataformas en línea para la orientación de los pacientes oncológicos, por ejemplo, CardioSmart, que es un recurso en línea para la educación del paciente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

A todo paciente que será sometido a terapia oncológica es conveniente realizarle una historia clínica completa y detallada, un examen físico acucioso, exámenes de rutina, basales, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico de reposo para prever un riesgo potencial de cardiotoxicidad,²³ ya que las comorbilidades previas permiten suponer el riesgo potencial de toxicidad.

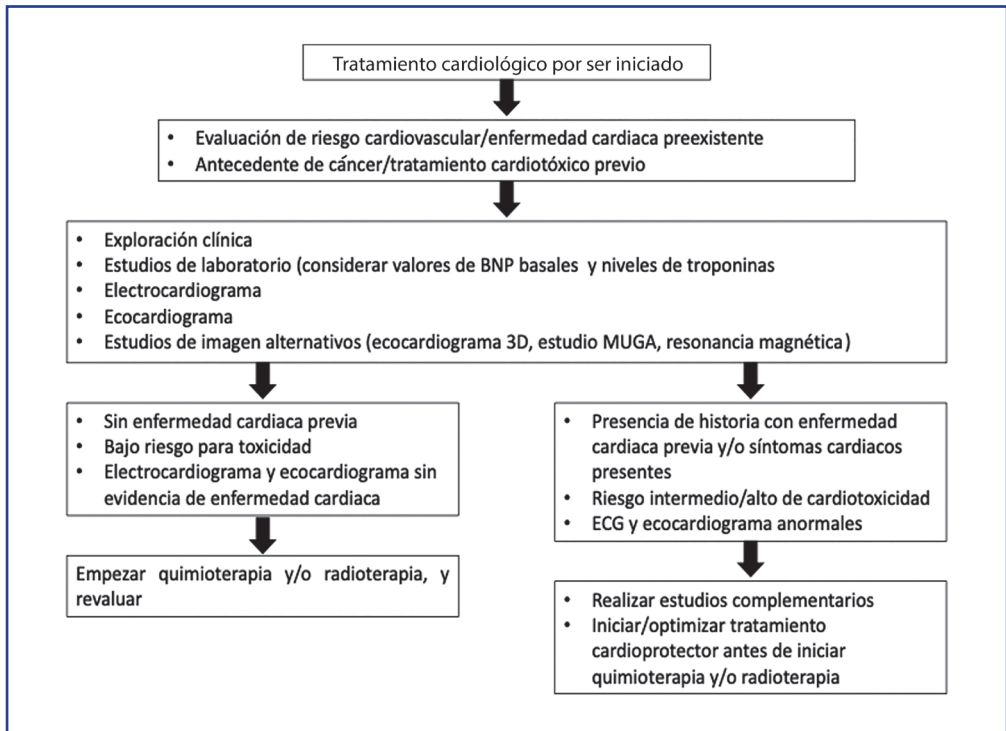


Figura 1. Algoritmo propuesto para la evaluación basal de un paciente candidato a recibir quimioterapia²⁵

Entre los estudios complementarios que pueden ser útiles se encuentran el electrocardiograma continuo de 24 h (Holter), monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 h, pruebas inductoras de isquemia con medicina nuclear o resonancia magnética nuclear e, incluso, cateterismo cardiaco derecho. Son también de utilidad la cuantificación de marcadores de daño cardiaco como la troponina I de alta sensibilidad, péptido natriurético cerebral y NT-proBNP.²⁴

El parámetro más utilizado para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo es la fracción de expulsión y se prefiere el empleo de métodos 3D para su cuantificación, ya que con el modo bidimensional puede haber variaciones de aproximadamente 10%, con respecto al 3D.²⁴

A la fecha, el estudio de imagen con mayor precisión para la detección temprana de cardiotoxicidad (inflamación, edema, entre otros), así como para cuantificar volúmenes y función ventricular es la resonancia magnética nuclear.²⁵

El empleo de fármacos con efecto cardioprotector, como los bloqueadores de receptores β adrenérgicos y los IECA ha generado interés en diversos estudios, aunque se ha destinado para aquellos pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad, entre ellos los que presentan fracción de expulsión de ventrículo izquierdo menor al 50%, antecedentes de cardiopatía previa o que hayan recibido previamente altas dosis de fármacos cardiotoxicos.²⁶

Para algunos pacientes oncológicos, como en el caso de pacientes con cáncer de mama, tratadas con doxorubicina, es cada vez más frecuente el empleo de dexrazoxano.²⁷

SEGUIMIENTO

No existe evidencia suficiente para recomendar normas o pautas para el seguimiento de esta población. Varios estudios realizados con diferentes características han recomendado tipos específicos de terapias sin que exista consenso o una guía oficial.

De acuerdo con una revisión de la literatura para el periodo comprendido entre enero de 1960 y febrero de 2014, se sugiere la realización de una evaluación clínica y ecocardiograma cada tres meses en el primer año de recibido el tratamiento oncológico en función de los buenos resultados para detectar signos tempranos de cardiotoxicidad.²⁸

A los pacientes que consumen antraciclinas a dosis acumulativas de 240mg/m² se les recomienda la realización de ecocardiograma de manera rutinaria, así como la cuantificación de troponinas cardiacas para identificar hallazgos tempranos de cardiotoxicidad. Incluso con el empleo de dosis mayores de antraciclinas se ha recomendado realizar un ecocardiograma antes de cada ciclo de terapia.²⁵

En cuanto a la determinación de troponinas cardiacas al inicio y al término de cada ciclo de tratamiento, ha demostrado tener una buena sensibilidad para identificar pacientes en alto

riesgo de cardiotoxicidad.²⁶ En este grupo de pacientes, cualquier aumento en los niveles de troponinas debe considerarse como una señal de alerta y se recomienda discutirlo con un equipo de cardioncología para definir la estrategia de tratamiento que proceda en cada caso.

Tanto el aumento en los niveles de troponinas como en la presión global del ventrículo izquierdo han demostrado ser los mejores predictores de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama, con una especificidad del 93% y un valor predictivo negativo del 91%; sin embargo, se requieren más estudios en otras poblaciones oncológicas para corroborar estos porcentajes de eficiencia.²⁶

FUENTES CONSULTADAS

1. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(20):2536-2551.
2. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2900-2902.
3. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *Cancer J Clin Oncol* 2014;64(4):252-271.
4. Mariotto AB, Robin Yabroff K, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *JNCI* 2011;103(2):117-128.
5. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open Heart* 2018;5(2):1-3.
6. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010;31(1):100-110.
7. Oliveira GH, Qattan MY, Al-Kindi S, Park SJ. Advanced heart failure therapies for patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2014;7(6):1050-1058.
8. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung transplant* 2012;31(8):805-10.
9. Jahangir E, Polin N. Cardiac follow-up of cancer survivors. *Eur Heart J* 2016;37(36):2745-2747.
10. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25(1):43-49.
11. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115(5):844-853.
12. Valdivieso M, Burgess MA, Ewer MS et al. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1984;2(3):207-214.
13. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1677-1682.
14. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-1332.
15. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol: ESMO* 2006;17(4):614-622.
16. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):950-961.
17. Asselin BL, Devidas M, Chen L et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed t-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-hodgkin lymphoma: a report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol* 2016;34(8):854-862.
18. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167(5):2306-2310.
19. Members ATF, McMurray JJ, Adamopoulos S et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in

collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803-869.

20. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer* 1991;68(6):1221-1229.

21. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR et al. Continuous vs. bolus infusion of doxorubicin in children with all: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics* 2012;130(6):1003-1011.

22. Hayek SS, Ganatra S, Lenneman C et al. Preparing the cardiovascular workforce to care for oncology patients: jacc review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(17):2226-2235.

23. Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol* 2016;32(7):900-907.

24. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):121-129.

25. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. *Eur Cardiol* 2018;13(1):64-69.

26. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions. *Circulation*. 2016;9(2):e002843.

27. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol: ESMO* 2012;23 (Suppl 7):vii155-66.

28. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-1306.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y SÍNDROME CARDIOMETABÓLICO

Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Viridiana Peláez
Hernández

*No tener razón para comprender
que me olvidaste,
ni sentir así,
la angustia de que te alejaste...
Gualberto Castro*

RESUMEN

En años recientes, la prevalencia de ansiedad y depresión ha ido en aumento a nivel mundial. En nuestro país, la tasa de incidencia ha crecido hasta en un 75%, siendo bastante más frecuente en mujeres.

Ambos padecimientos son comorbilidades observadas sobre todo en enfermedades crónicas como el síndrome cardiometabólico (SCM), enfermedades vasculares y pulmonares (EPOC y asma, principalmente). Los pacientes que sufren una o más comorbilidades, presentan doble riesgo de padecer depresión o ansiedad, condiciones que generan estragos no sólo en la vida cotidiana, social y familiar de los pacientes, sino también en la evolución de los padecimientos, reduciendo la efectividad del tratamiento médico y convirtiéndose en factores para desarrollar deterioro cognitivo.

Tanto los padecimientos crónicos ya mencionados, como la depresión y la ansiedad comparten ciertos procesos fisiopatológicos, como inflamación y alteraciones en el eje hipota-

lamo-hipofisiario-suprarrenal (HHA). Por lo anterior, la evaluación psicológica de la sintomatología ansiosa y depresiva es de suma importancia y debe complementarse con otras pruebas que contribuyan a optimizar la valoración y a establecer intervenciones efectivas para prevenir y tratar los síntomas.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, nuestro país ocupa el segundo lugar en obesidad a nivel mundial. Esta condición es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de síndrome cardiometabólico (SCM), también llamado síndrome metabólico o síndrome X.

El SCM se refiere al conjunto de alteraciones metabólicas que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial.¹ Este conjunto de padecimientos conforma, a su vez, un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).²

Los factores que predisponen la aparición del SCM incluyen aspectos como alta ingesta de calorías y bajo consumo de fibra, además de poca o nula actividad física;³ sin embargo, otros factores importantes son los genéticos y los cambios epigenéticos, respecto a estos últimos, por ejemplo, se ha observado que existe una asociación entre la nutrición intrauterina, patrones de nutrición postnatal, crecimiento y desarrollo de SCM en adultos.⁴

Dentro de los principales mecanismos fisiopatológicos del SCM se encuentran la obesidad, disregulación de adipocitocinas e inflamación.¹

Se ha detectado un vínculo entre el SCM y las enfermedades pulmonares. Este síndrome se ha caracterizado por ser un factor de riesgo independiente que no sólo empeora los síntomas respiratorios, sino que también genera un mayor deterioro de la función pulmonar, que favorece hipertensión pulmonar y asma.

Entre los principales mecanismos que explican el vínculo existente entre el SCM y las enfermedades pulmonares, están aquéllos asociados a la dieta, efectos de los adipocitos y la grasa que induce inflamación pulmonar. Dentro de las enfermedades pulmonares mayormente asociadas con el SCM se encuentran el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipertensión pulmonar (HP) y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).⁶

Adicional a lo anterior, estas enfermedades se asocian con comorbilidades psiquiátricas como depresión y ansiedad. Las consecuencias para los pacientes no sólo se observan en las actividades diarias y en su vida social y familiar, sino que también pueden afectar la efectividad del tratamiento médico,⁷ deteriorar la calidad de vida, incrementar la sintomatología del padecimiento^{8,9} e incluso ser un factor para el desarrollo de deterioro cognitivo.¹⁰ Por ello es importante conocer aspectos como la fisiopatología, la etiología y el tratamiento que conlleva la depresión y la ansiedad en estos pacientes.

DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que suele caracterizarse por síntomas como un estado profundo de tristeza, anhedonia, pérdida del apetito, inatención, culpabilidad y puede presentar ideación o intentos suicidas,¹¹ situación que puede ocurrir de manera transitoria o permanente. Con base en el número de síntomas referidos, su duración y su intensidad, algunos manuales como el DSM-V y el CIE-11 clasifican a la depresión en trastorno depresivo leve, medio, mayor o trastorno distímico.^{12,13}

Por su parte, la ansiedad se caracteriza por ser una respuesta adaptativa y fisiológica normal que se activa ante situaciones de estrés o peligro para el organismo e implica una hiperactivación simpática e incluye sudoración, taquicardia, náuseas, temblores y mareo, además de reacciones cognitivas y conductuales.¹⁴

Esta respuesta puede volverse patológica cuando ocasiona una alteración en el bienestar psicológico de la persona como consecuencia de una mayor intensidad y duración de los síntomas; además, la respuesta suele activarse sin alguna causa, estímulo o situación que represente una amenaza real identificable, y suelen aparecer como preocupación constante que incrementa con la presencia de ideas catastróficas y repetitivas.¹⁵

Con base en el DSM-V y CIE-11, los trastornos de ansiedad se pueden clasificar en trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, ataques de pánico y trastorno de ansiedad social.^{12,13}

La prevalencia de depresión y ansiedad a nivel mundial ha aumentado durante los últimos años. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹⁶ cerca de 300 millones de personas padecen depresión alrededor del mundo, es una de las principales causas de discapacidad, es más prevalente en mujeres y en jóvenes de 15 a 29 años y sólo alrededor del 50% de los pacientes recibe un adecuado tratamiento. Por otra parte, más de 260 millones de personas padecen de algún trastorno de ansiedad,¹⁷ convirtiéndola en la sexta causa de discapacidad a nivel mundial, y suele tener mayor prevalencia en mujeres.¹⁸ En nuestro país, datos del INEGI¹⁹ señalan que de 2012 a 2017 la incidencia de ansiedad y depresión aumentó 75%, y es más alta en adolescentes. Asimismo, reporta que el 9.2% de la población padece depresión y el 14.3% algún trastorno de ansiedad, con mayor prevalencia en mujeres (4.95 millones de mujeres), además de que sólo una de cada cinco personas con alguno de estos padecimientos tiene acceso a un tratamiento adecuado.

Como se mencionó, la depresión y la ansiedad suelen ser comorbilidades comunes de los padecimientos pulmonares, metabólicos y cardiovasculares, y constituyen un factor de riesgo importante para su desarrollo. Se ha observado que los individuos que padecen depresión tienen 1.5 más probabilidades de desarrollar SCM.²⁰ Del mismo modo, la ansiedad y la depresión son en sí mismas un factor que aumenta el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular (del 26 al 81%).²¹

La probabilidad de desarrollar depresión como comorbilidad en pacientes que presentan SCM, DM2 o ambas se incrementa al doble en comparación con sujetos sanos;²² además, se

observa sintomatología depresiva y ansiosa en el 80% de los pacientes con estos trastornos, y es más prevalente en mujeres.²³

Dentro de los padecimientos respiratorios crónicos, la depresión y la ansiedad suelen tener una alta prevalencia. El asma crónica es uno de los padecimientos crónico-pulmonares que sufre mayor prevalencia de estas alteraciones psicológicas; 44.5% ansiedad y 13-32% depresión.^{9,24} La presencia de estos padecimientos se ha asociado con mayores índices de exacerbación y menos control del asma. La EPOC en cambio muestra prevalencias que van del 8 al 80% en depresión y del 6 al 74% en ansiedad.⁹

Por otro lado una de las ECV comúnmente observada en EPOC y SCM es la insuficiencia cardíaca (IC), la cual también tiene altas tasas de prevalencia en comorbilidades de ansiedad (aproximadamente entre el 40 y 60% en grados severos)²⁵ y depresión (del 9 al 60% algún grado de depresión),^{25,26} cabe mencionar que la prevalencia tanto de ansiedad como depresión aumenta conforme incrementa la severidad de la enfermedad.

El vínculo fisiopatológico existente entre la IC y la aparición de depresión y ansiedad incluye aspectos bioquímicos como inflamación, disfunción autonómica, agregación de plaquetas y disfunción endotelial por un lado, y por otro aspectos conductuales como dieta pobre, baja adherencia a los tratamientos médicos, tabaquismo y sedentarismo.²⁷

La depresión y la ansiedad por sí mismas comparten una etiología multifactorial, siendo sus principales factores de riesgo de índole social, emocional, genético, epigenético y neuroquímico. A continuación se explica brevemente la fisiopatología de ambos trastornos.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD

La evidencia sugiere que en la depresión se encuentran alteraciones no sólo a nivel neuroanatómico, sino también a nivel funcional, lo que incluye alteraciones en algunas vías de comunicación y señalización bioquímica. Entre las principales estructuras anatómicas involucradas se encuentran corteza prefrontal, hipocampo, amígdala y núcleo accumbens, estructuras que forman parte del sistema límbico, relacionado con la regulación emocional.^{28,29}

Por otro lado, entre los mecanismos bioquímicos alterados se encuentran desequilibrio monoaminérgico, alteraciones en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), desregulación de citocinas, neurotrofinas y neurogénesis,²⁸ siendo los dos primeros los más estudiados y asociados con la depresión.

El sistema HHS es el encargado de modular funciones como el metabolismo, la inmunidad y la respuesta al estrés; el cual es activado por una estimulación inflamatoria, ya sea física o emocional, lo que genera una respuesta de estrés mediada por la liberación de distintas hormonas (hormona liberadora de corticotropina y vasopresina) que provocan la libera-

ción de cortisol en la corteza suprarrenal. Cuando hay alguna alteración en este eje, sobre todo a nivel hipofisario, existe mayor liberación de cortisol, lo que no sólo genera un estrés crónico y sintomatología asociados a éste, sino que también provoca una desregulación emocional y síntomas depresivos.²⁸

Además, la alteración en sistemas de neurotransmisión de serotonina, dopamina y noradrenalina, así como la disminución del volumen en áreas como hipocampo, corteza prefrontal y amígdala, también se asocian con la presencia de sintomatología depresiva.²⁹ Si bien ninguno de los aspectos fisiopatológicos por sí solo es el causante de la depresión, es la interrelación entre ellos la causa que la genera.

Uno de las principales explicaciones fisiopatológicas de la ansiedad se relaciona con la sobreactividad de los sistemas adrenérgico y serotoninérgico, además de la alteración a nivel del receptor GABA_A asociado con gran excitabilidad neuronal, lo que provoca la sobreactivación simpática observada en este trastorno.³⁰

También se han señalado alteraciones del sistema límbico, en específico en amígdala, cíngulo, hipotálamo e hipocampo. La amígdala es la principal estructura alterada en la ansiedad, es el centro de regulación y coordinación de reacciones de alarma, miedo y ansiedad, envía proyecciones a sistemas neurohumorales, autonómicos y músculos esqueléticos involucrados en los mecanismos de respuesta; además, se encuentra mediada por receptores de GABA_A, noradrenalina y serotonina.³¹

Otra estructura importantemente involucrada es el locus coeruleus, el cual recibe información tanto interoceptiva como exteroceptiva y envía información a la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, la corteza y la médula espinal, las que en conjunto se encuentran involucradas en las respuestas de miedo y ansiedad, actuando sobre el sistema nervioso simpático (SNS).^{30,31}

Aunque la ansiedad y la depresión ocurren dentro de los padecimientos crónicos aquí descritos y siguen algunos principios etiológicos y fisiopatológicos ya mencionados, en algunas ocasiones suelen diferir de acuerdo con el padecimiento, y muestran aspectos diferentes que dan pie al desarrollo de la ansiedad y la depresión como comorbilidades.

Una de las posibles y principales causas de depresión y ansiedad en los pacientes se relaciona con una mala adaptación, ya que el padecimiento de una enfermedad crónica o metabólica conlleva importantes cambios conductuales para los pacientes. En la mayoría de los casos, estas enfermedades implican limitaciones físicas y conductuales, favoreciendo el abandono de actividades o hábitos, lo que conlleva un cambio psicoemocional que podría generar sintomatología depresiva o ansiosa.⁷ Por ejemplo, para los pacientes que tienen triglicéridos elevados, obesidad o EPOC, el dejar de consumir alimentos altos en grasa o dejar de fumar, les incrementa los síntomas de ansiedad.

Otro aspecto a considerar es la expectación y la emoción en la percepción de los síntomas y cambios relacionados con su cronicidad,³² ya que, por ejemplo, un empeoramiento en los síntomas o un cambio abrupto en ellos suele generar depresión en los pacientes.

También se ha observado que el nivel de estrés percibido y las emociones negativas en la percepción de los síntomas pueden provocar un incremento en los niveles de marcadores inflamatorios,³³ los cuales son factores no benéficos para los procesos proinflamatorios y la energía almacenada, generando así mayor prevalencia de enfermedades crónicas inflamatorias y obesidad. La inflamación puede convertirse en una señal interna que provoque activación crónica relacionada a circuitos neuronales de estrés y regulación emocional, que tengan como consecuencia una representación excesiva de los trastornos del estado de ánimo y ansiedad en los pacientes.³⁴

Algunas investigaciones han relacionado el maltrato sufrido en la niñez con la aparición de enfermedades crónicas como EPOC, DM2 e hipotiroidismo,³⁵ padecimientos que se asocian con una mayor prevalencia de depresión, estados patológicos de proinflamación³⁶ y disrupción en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)³⁷ generado por una exposición prolongada a situaciones altamente estresantes y cuyas consecuencias se expresan durante la edad adulta.

Sin embargo, la mayoría de los padecimientos crónicos vinculan las comorbilidades como ansiedad y depresión a procesos inflamatorios que en ambos padecimientos suceden. Por ejemplo, dentro del SCM, la depresión se relaciona con alteraciones compartidas en el sistema de estrés, que llevan a un estado inflamatorio de bajo grado y estrés oxidativo que, además de dañar neuronas, dañan células pancreáticas y endoteliales.³⁸ Más aún, el SCM y la depresión comparten una etiología común; por ejemplo, un estado socioeconómico bajo.³⁹

También se ha encontrado una asociación entre depresión y obesidad mediado por la adiposidad visceral; un estudio realizado en Corea²² encontró que los síntomas depresivos se encuentran asociados con una mayor adiposidad visceral en las mujeres.

Una de las consecuencias del SCM es la DM2, la cual comparte un mecanismo fisiopatológico que puede llevar a padecer primero depresión y después este tipo de diabetes.⁴⁰ La sobreactivación de la inmunidad innata tiene como consecuencia una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, además de una desregulación del eje HPA, generando resistencia a la insulina y, por ende, incrementando la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares y depresión.

Adicionalmente, la depresión surge como comorbilidad cuando existe un exceso de citocinas inflamatorias en el cerebro, las que aumentan la descomposición del triptófano, actuando metabolitos como la quinurenina y reduciendo las concentraciones de serotonina. Por otra parte, existen distintas vías fisiopatológicas que vinculan los padecimientos pulmonares con el desarrollo de ansiedad y depresión, uno de ellos es el mecanismo que explica la presencia de ansiedad en pacientes con asma. De acuerdo con Rosenkranz y cols.,³⁴ se enfoca a la actividad de la corteza cingulada anterior (CCA). La interacción entre emoción, cognición y un señalamiento de diferenciación homeostática es integrada en la ínsula anterior, posteriormente sus eferencias son dirigidas a la CCA, la cual media la relación entre las emociones y la expresión de los síntomas asmáticos (inflamación y disnea). De este modo, la activación de todas las regiones insulares resulta en una percepción consciente de las dificultades respiratorias y del deterioro del bienestar, esto genera una hipervigilancia

y una mala atribución de amenaza a los estímulos externos, generando claros síntomas de ansiedad y afectos negativos.

En la EPOC, la probabilidad de desarrollar síntomas depresivos se ha asociado con el incremento en los niveles de biomarcadores de inflamación sistémica, como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) y la interleucina (IL) -6.^{41,2}

Los niveles elevados de TNF- α asociados con poca interacción social aumentan la desesperación, disminuyen la ingesta de alimentos y, por lo tanto, se genera una pérdida corporal que incrementa doblemente el riesgo de padecer depresión.⁴²

Finalmente, unas de las comorbilidades y consecuencias de padecimientos como EPOC y SCM son las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales a su vez muestran comorbilidades con depresión y ansiedad, incluso estas dos son un factor de riesgo para el desarrollo de ECV.

El vínculo existente entre ECV, ansiedad y depresión incluye alteraciones en distintos sistemas, como el inmunológico, neuroendócrino, hematológico y nervioso, además de un incremento en la respuesta inflamatoria. Otro aspecto importante es la desregulación del eje HPA, el cual incrementa la coagulación sanguínea y produce desbalance en el SNS.⁴³

EVALUACIÓN DE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN

En el ámbito hospitalario, las sintomatologías depresiva y ansiosa son evaluadas mediante distintas pruebas psicológicas con el objetivo de medir su existencia, intensidad y duración. Entre las pruebas que más se usan, se encuentran las descritas en la **Tabla 1**; cabe destacar que la aplicación de pruebas sólo reporta si el paciente presenta o no la sintomatología, no la diagnóstica, por lo que junto con la aplicación de las pruebas deben realizarse entrevistas breves en las que se indague más sobre los síntomas reportados, además de la observación de la conducta. En muchas ocasiones, durante la aplicación de las pruebas, los pacientes suelen comentar un poco más sobre alguno de los temas que se relacionan con los síntomas fisiológicos o cognitivos, lo que ayuda al psicólogo a detectar aquellos casos que requieran atención inmediata.

Junto con la aplicación de las pruebas psicométricas, existen otras que pueden ser utilizadas como evaluaciones auxiliares y que arrojan biomarcadores potenciales relacionados con depresión y ansiedad; por ejemplo, la prueba psicofisiológica denominada perfil de estrés,⁵⁵ la cual evalúa la respuesta y recuperación del organismo ante algún estímulo estresante, ya sea de índole emocional o cognitivo, a través de distintas respuestas fisiológicas como conductancia de la piel, variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), temperatura periférica, respiración, electromiografía y presión arterial.^{55,56}

Se ha encontrado que los pacientes que sufren sintomatología depresiva, cuando son expuestos a algún tipo de estresor, muestran baja reactividad psicofisiológica;⁵⁷ es decir, desarrollan pocos cambios fisiológicos respecto a la línea basal.

Tabla 1. Principales pruebas psicométricas para evaluar depresión y ansiedad

Prueba	Estandarización en población mexicana	Aspectos que evalúa	Características	Clasificación
Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS; Zigmond y Snaith, 1983) ⁴⁴	Estandarizada en pacientes de distintas patologías. La más reciente realizada por Noguera et al (2013) ⁴⁵ en pacientes con VIH, obteniendo un alpha de Cronbach de 0.90	Sintomatología cognitiva y conductual de depresión y ansiedad en pacientes con enfermedades crónicas que continuamente asisten a los servicios hospitalarios	Autoaplicable 14 reactivos divididos en dos subescalas: sintomatología depresiva (reactivos pares) y ansiosa (reactivos impares) Escala tipo Likert, de 0 a 3	0-7 ausencia de depresión o ansiedad 8-10 sintomatología leve que requiere de consideración 11-21 alta sintomatología, probable presencia de trastorno
Inventario de Depresión de Beck (BDI-II; Beck, Steer y Brown, 1996) ⁴⁶	Estandarizado para la población de 15 a 72 años, en población general y psiquiátrica por Jurado y cols., ⁴⁷ obteniendo un alpha de Cronbach de 0.87	Ampliamente utilizado, evalúa la presencia de síntomas cognitivos y fisiológicos presentes de depresión durante las últimas dos semanas	Autoaplicable 21 reactivos Escala tipo Likert, de 0 a 3, organizada en forma de afirmaciones	0-13 depresión mínima 14-19 depresión leve 20-28 depresión moderada 29-63 depresión grave
Inventario de Ansiedad de BECK (BAI; Beck y cols y 1988) ⁴⁸	Estandarizado en sujetos de 15 a 65 años por Robles y cols., ⁴⁹ obteniendo alpha de Cronbach de 0.84	Ampliamente utilizado, evalúa principalmente síntomas fisiológicos asociados con la ansiedad, durante las últimas dos semanas	Autoaplicable 21 reactivos Escala tipo Likert, de 0 a 3	0-21 ansiedad leve 22-35 ansiedad moderada 36-63 ansiedad severa
Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton, 1960) ⁵⁰	Estandarizada por Torres et al (2015), ⁵¹ obteniendo un alpha de Cronbach de 0.80	Síntomas psíquicos y fisiológicos asociados a la depresión, con mayor énfasis en los últimos	Administración por personal clínico durante entrevista clínica 14 reactivos (existe una versión de 21 ítems) Escala tipo Likert, de 0 a 4	0-7 sin depresión 8-13 depresión leve 14-18 depresión moderada 19-22 depresión grave > 23 depresión muy grave

Escala de Ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1969) ⁵²	Estandarización sólo disponible para población española por Lobo y cols., ⁵³ obteniendo un alpha de Cronbach de 0.89	Aspectos cognitivos; pensamientos y problemas cognitivos, fisiológicos, somáticos y fisiológicos presentes en ansiedad Ampliamente utilizada	Administración por personal clínico durante entrevista clínica 14 reactivos divididos en dos: ansiedad psíquica y ansiedad somática Escala tipo Likert, de 0 a 4	0-17 ansiedad leve 18-24 ansiedad moderada 24-30 ansiedad severa
Inventario Mexicano de Ansiedad, Depresión e Ideación Suicida (IMADIS; Jurado y cols.) ⁵⁴	Realizada especialmente para población mexicana Estandarizada por Jurado y cols. ⁵⁴ en población universitaria y pacientes psiquiátricos obteniendo un alpha de Cronbach mayor a 0.90 en los tres constructos	Aspectos cognitivos, fisiológicos y sociales presentes en la sintomatología de depresión y ansiedad, además de la presencia de ideas suicidas	Autoaplicable 48 reactivos divididos en tres partes: 21 para ansiedad, 15 para depresión y 12 para ideación suicida Escala tipo Likert, de 1 a 5	Ansiedad 1-29 poco 30-34 algo 35-41 bastante 42-93 mucho Depresión 1-23 poco 24-29 algo 30-35 bastante 36-75 mucho Ideación suicida 1-18 poco 19-24 algo 25-32 bastante 33-56 mucho

Dentro de esta prueba, una de las respuestas que mayormente se ha asociado con regulación emocional y depresión, mediada por el SNA, es la VFC.⁵⁸ En diversos estudios se han observado diferencias en la VFC entre sujetos con y sin depresión,⁵⁹ que ilustran una disminución en aquéllos con síntomas depresivos o el trastorno como tal. Esto también se ha observado en pacientes con ECV, quienes tienen disminuida esta respuesta, el cual se acentúa cuando existe comorbilidad con depresión.⁶⁰

La VFC también se ha mostrado como un biomarcador para ansiedad. En sujetos jóvenes con ansiedad, la VFC es significativamente baja en comparación con los sujetos control.⁶¹ De igual modo, los sujetos que reportan niveles más altos de ansiedad tienen la VFC más baja que quienes reportan niveles de ansiedad bajos.⁶² Además, la ansiedad muestra como característica una hiperreacción del SNS, por lo cual otras respuestas que se pueden ver alteradas, aportarían más información sobre el paciente como son temperatura, electrocardiografía y conductancia de la piel.⁶³

El mecanismo fisiopatológico de la depresión incluye alteraciones en el sistema inmune, que produce mayores niveles de inflamación sistémica, mediado por las interleucinas. Por lo que, como prueba auxiliar, se recomiendan estudios de laboratorio que permitan identificar el grado de inflamación e interleucinas, ya que altos niveles de leptina e interleucinas en plasma y bajos niveles de péptido C se asocian con depresión.¹¹

Finalmente, el tratamiento psicológico enfocado a tratar los síntomas de ansiedad y depresión en los pacientes con SCM o enfermedades pulmonares debe enfocarse en el cambio de pensamientos y conductas que reduzcan los síntomas, regulen las emociones y pensamientos y mejoren la calidad de vida. También es importante ofrecer herramientas de prevención a los pacientes que no tienen o refieren bajos niveles de sintomatología.

Uno de los enfoques terapéuticos con mayor efectividad es la terapia cognitivo conductual (TCC),^{64,65} que busca cambiar los patrones de pensamientos negativos e introducir modificaciones conductuales que generen conductas adaptativas para disminuir la sintomatología ansiosa o depresiva; además, es un enfoque eficiente, focal y objetivo.⁶⁵ Proporciona herramientas para disminuir las conductas evitativas, lo que a su vez ayuda a disminuir la resistencia al cambio, comprometerse en conductas psicosociales y lograr autocuidado. Incluso se ha observado que este enfoque es capaz de disminuir los niveles de biomarcadores asociados a inflamación.⁶⁵

La mayoría de las intervenciones de la TCC empleadas para tratar síntomas de ansiedad o depresión en pacientes crónicos emplean terapias grupales^{64,66} que incluyen de 10 a 12 participantes y en promedio de 9 a 20 sesiones. Las principales estrategias que se utilizan son reestructuración cognitiva, activación conductual y resolución de problemas.⁶⁷ En cada sesión se plantean distintos objetivos de acuerdo con el número de sesiones para abordar distintas herramientas. De acuerdo con Safren y cols.,⁶⁴ y Zabihyeganeh y cols.,⁶⁵ las principales consisten en:

- Brindar psicoeducación a los pacientes acerca de la depresión, la ansiedad, la TCC y cómo ésta puede ayudarlos.
- Identificar las situaciones problemáticas en la vida de los pacientes.
- Monitorear los pensamientos y la reestructuración cognitiva.
- Plantear la resolución de problemas como una herramienta que ayude en la toma de decisiones, especialmente en relación con el autocuidado.
- Entrenamiento en relajación.

Algunas herramientas que pueden darse al paciente de manera más próxima, susceptibles de entrenarse en poco tiempo y durante las visitas rutinarias, son las técnicas de relajación, entre las cuales se incluyen respiración diafragmática, imaginería guiada o relajación muscular progresiva.⁶⁸

CONCLUSIONES

Entre las principales comorbilidades observadas en padecimientos crónicos como el SCM, las enfermedades pulmonares y cardiovasculares destacan la ansiedad y la depresión. Los

pacientes que sufren una o más de estas enfermedades tienen una doble probabilidad de padecer depresión, ansiedad o ambas. Se ha observado que tanto los padecimientos crónicos ya mencionados como estas alteraciones psicológicas, muestran algunos mecanismos fisiopatológicos comunes, como inflamación y alteraciones en el eje HHA.

Las evaluaciones de los síntomas de depresión y ansiedad son de suma importancia para generar intervenciones enfocadas en la prevención y el tratamiento de los síntomas. Así, aunque las pruebas psicométricas son de gran ayuda, deben complementarse con otros estudios que complementen la evaluación psicológica dentro del ambiente hospitalario. Esta información permitirá establecer el tratamiento óptimo necesario, con el objetivo de brindar a los pacientes las herramientas que les permitan identificar y modificar aquellas condiciones y conductas que provocan la sintomatología depresiva o ansiosa y, así, mejorar su calidad de vida.

FUENTES CONSULTADAS

1. Toalson P, Saeeduddin A, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(4):152-158.
2. Lizaraburu Robles J. *Anales de La Facultad de Medicina*. Vol 74. Facultad de Medicina San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2013.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
4. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82(8):485-491.
5. Baffi CW, Wood L, Winnica D, et al. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest* 2016;149(6):1525-1534.
6. Talati M, Hennes A. Fatty Acid Metabolism in Pulmonary Arterial Hypertension: Role in Right Ventricular Dysfunction and Hypertrophy. *Pulm Circ* 2015;5(2):269-278.
6. Babenko AY, Mosikian AA, Lebedev DL, Khrabrova EA, Shlyakhto E V. Mental state, psychoemotional status, quality of life and treatment compliance in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Comp Eff Res* 2019;8(2):113-120.
7. Breyer M-K, Spruit MA, Hanson CK, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in COPD Patients and Its Consequences. *PLoS One* 2014;9(6):e98013.
8. Connolly MJ, Yohannes AM. The impact of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Maturitas* 2016;92:9-14.
9. Kim J, Shin M-S, Hwang SY, et al. Memory loss and decreased executive function are associated with limited functional capacity in patients with heart failure compared to patients with other medical conditions. *Heart Lung* 2018;47(1):61-67.
10. Takekawa D, Kudo T, Saito J, et al. Higher plasma leptin and lower C-peptide levels are associated with depression: A cross-sectional study. *J Affect Disord* 2019;243:70-74.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association, Estados Unidos, 2013.
12. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-11*. 11th ed. OMS, 2018.
13. Orozco WN, Baldares MJV. *Trastornos de ansiedad: Revisión dirigida para atención primaria*. Rev Médica Costa Rica y Centroamérica 2012;69(604):497-507.
14. Eguiluz I, Segarra R. *Introducción a La psicopatología*. Médica Panamericana, Madrid, 2013.
15. OMS. *Depresión*. OMS, 2018. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
16. OMS. OMS | Día Mundial de la Salud Mental 2017 – La salud mental en el lugar de trabajo. WHO. https://www.who.int/mental_health/world-mental-health-day/2017/es/.
17. NIMH. *Any Anxiety Disorder*. Archives of general psychiatry, 2017. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/any-anxiety-disorder.shtml>.
18. INEGI. *Salud mental*, 2017. <https://www.inegi.org.mx/temas/salud/>
19. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2014;44(10):2017-2028.
20. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJF, Penninx BJWH. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2015;78(2):123-129.
21. Cho SJ, Lee HJ, Rhee SJ et al. The relationship between visceral adiposity and depressive symptoms

- in the general Korean population. *J Affect Disord* 2019;244:54-59.
- 22.** Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:S8-S21.
- 23.** Labor S, Labor M, Jurić I, Vuksić Z. The prevalence and pulmonary consequences of anxiety and depressive disorders in patients with asthma. *Coll Antropol* 2012;36(2):473-481.
- 24.** Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail* 2005;11(6):455-463.
- 25.** Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1527-1537.
- 26.** Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26(4):175-184.
- 27.** Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuropsiquiatr* 2010;48(4):307-318.
- 28.** Cordero Andres S, Trías Jaime F, Revisión A DE. Neurobiología de la depresión, 2009.
- 29.** Carlson N. Fisiología de La conducta. Pearson Addison Weasley, Madrid, 2014.
- 30.** Ildefonso CB. Generalidades de la neurobiología de la ansiedad. *Rev Electrónica Psicol Iztacala* 2017;20(1).
- 31.** Rosenkranz MA, Busse WW, Sheridan JF, Crisafi GM, Davidson RJ. Are There neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma. *PLoS One* 2012;7(8):e40921.
- 32.** Pace TWW, Negi LT, Adame DD et al. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(1):87-98.
- 33.** Rosenkranz MA, Davidson RJ. Affective neural circuitry and mind-body influences in asthma. *Neuroimage* 2009;47(3):972-980.
- 34.** Sheikh MA. Child maltreatment, psychopathological symptoms, and onset of diabetes mellitus, hypothyroidism and COPD in adulthood. *J Affect Disord* 2018;241:80-85.
- 35.** Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry* 2016;21(5):642-649.
- 36.** Coates D. Impact of Childhood Abuse: Biopsychosocial Pathways Through Which Adult Mental Health is Compromised. *Aust Soc Work* 2010;63(4):391-403.
- 37.** Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr* 2014;19(4):293-304.
- 39.** Melchior M, Ziad A, Courtin E, Goldberg M, Zins M, van der Waerden J. Intergenerational socioeconomic mobility and adult depression. *Am J Epidemiol* 2018;187(2):260-269.
- 40.** Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(6):461-471.
- 41.** Al-Shair K, Kolsum U, Dockry R, Morris J, Singh D, Vestbo J. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res* 2011;12(1):3.
- 42.** Palin K, Bluthé R-M, McCusker RH et al. The type 1 TNF receptor and its associated adapter protein, FAN, are required for TNF α -induced sickness behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;201(4):549-556.
- 43.** Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67(5):446-457.
- 44.** Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-370.
- 45.** Noguera Orozco MJ, Pérez Terán, Casarrubias Barrientos V, Robles García R, Sierra Madero JG. Escala de Ansiedad y depresión hospitalaria (HADS). Validación en pacientes con infección por VIH. *Psicol Iberoam* 2013;21(2):29-37.
- 46.** Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck depression inventories-ia and-ii in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67(3):588-597.
- 47.** Jurado S, Villegas ME, Méndez L, Rodríguez F, Lopera V, Varela R. La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Ment* 1998;21(3):26-31.
- 48.** Beck A., Epstein N, Brown G, Steer R. Beck Anxiety Inventory (BAI). *J Consult Clin Psychol* 1988;6(56):893-897.
- 49.** Robles R, Varela R, Jurado S, Paéz F. Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Rev Mex Psicol* 2001;2(18).
- 50.** HAMILTON M. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6(4):278-296.
- 51.** Torres-Lagunas MA, Vega-Morales EG, Vinalay-Carrillo I et al. Validación psicométrica de escalas PSS-14, AFA-R, HDRS, CES-D, EV en puérperas mexicanas con y sin preeclampsia. *Enfermería Univ* 2015;12(3):122-133.
- 52.** Hamilton A. Diagnosis and rating of anxiety. *Br J Psychiatry Spec Publ* 1969;(3):76-79.
- 53.** Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)* 2002;118(13):493-499.
- 54.** Jurado Cardenas S, Campos Coy PE, Salazar Garza L et al. Inventario Mexicano de Ansiedad Depresión e Ideación Suicida. Mexico: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Psicología, 2017.
- 55.** Torres Montiel SC. Comparación de la respuesta autonómica ante estrés psicológico entre pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria y sus cuidadores primarios informales, 2018.

- 56.** Wang X, Liu B, Xie L, Yu X, Li M, Zhang J. Cerebral and neural regulation of cardiovascular activity during mental stress. *Biomed Eng Online* 2016;15(S2):160.
- 57.** Schiweck C, Piette D, Berckmans D, Claes S, Vrieze E. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychol Med* 2019;49(2):200-211.
- 58.** Bob P, Susta M, Vecerova-Prochazkova A et al. Depression, sensitization and chaos in autonomic response: Implications for anticonvulsant treatment. *Eur Psychiatry* 2008;23:S244.
- 59.** Morandi GN, Lin S-H, Lin C-W et al. Heart Rate variability is associated with memory in females. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2018
- 60.** Carney MR, Freedland, Kenneth E. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease | *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. *Clevel Clin Med* 2009;2(76):13-17.
- 61.** Shamar RS, Balhara YP, Sagar R, Deepak K., Mehta M. Heart rate variability study of childhood anxiety disorder. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2(2):115-122.
- 62.** Bornas X, Balle M, De la Torre-Luque A, Fiol-Veny A, Llabrés J. Ecological assessment of heart rate complexity: Differences between high- and low-anxious adolescents. *Int J Psychophysiol* 2015;98(1):112-118.
- 63.** Vila Castellar J, Guerrero Muñoz P. *Introducción a La psicofisiología clínica*. Pirámide, Madrid, 2009.
- 64.** Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(3):625-633.
- 65.** Zabihyeganeh M, Vafae Afshar S, Amini Kadijani A et al. The effect of cognitive behavioral therapy on the circulating proinflammatory cytokines of fibromyalgia patients: A pilot controlled clinical trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;57:23-28.
- 66.** Heslop-Marshall K, Baker C, Carrick-Sen D et al. Randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy in COPD. *ERJ open Res* 2018;4(4):00094-2018.
- 67.** Wenzel A. Basic Strategies of cognitive behavioral therapy. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40(4):597-609.
- 68.** Becerra Gálvez AL, Reynoso Erazo L, Mario F, Rodríguez G, Ramírez Ramírez A. Intervención cognitivo-conductual para el control de ansiedad ante la biopsia insicinal en pacientes con cáncer de mama. *Revista Interdisciplinar Psicooncología* 2016;13:85-99.

DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y CARDIOMETABÓLICAS

Lilian Victoria Pachicano Romero, Viridiana Peláez Hernández

*Perdón, no la quisiera lastimar,
tal vez lo que me cuenta sea verdad,
lamento contrariarla, pero yo,
no la recuerdo...
José José*

RESUMEN

Las enfermedades metabólicas son factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas. Resulta evidente que estos padecimientos afectan el estado físico mental y emocional de quien las sufre, además de provocar alteraciones en sus funciones cognitivas.

Si bien las funciones cognitivas disminuyen conforme las personas envejecen, no suelen alterar las actividades de sujetos sanos, pero si comienzan a observarse situaciones que impliquen fallas o quejas por parte tanto del propio paciente como de sus familiares o cuidadores, se recomienda valorar la presencia de deterioro cognitivo, el cual es considerado un estadio previo de diversos procesos neurodegenerativos que, junto con las enfermedades metabólicas y las crónicas no transmisibles, tienen una alta prevalencia en los adultos mayores.

En la valoración integral del paciente debe incluirse la evaluación del deterioro cognitivo y, de ser necesario, contemplar su abordaje dentro del tratamiento para brindar las herramientas adecuadas, destacando el trabajo multidisciplinario del equipo médico, psiquiátrico, nutricional y psicológico, pues el ser humano es un ser biopsicosocial.

Las enfermedades cardiorrespiratorias y metabólicas, junto con el deterioro cognitivo, afectan negativamente tanto el estilo de vida como el pronóstico y el tratamiento del paciente, por lo que debe recalcar la importancia de la prevención, del cuidado de la salud y la educación al paciente sobre su enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluye obesidad, hiperglucemia, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia, y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, diabetes, cáncer y mortalidad general,¹⁻³ además de asociarse con hiperuricemia, estados proinflamatorios y protrombóticos.⁴ Padecer SM incrementa, al menos, 1.5 veces el riesgo para la aparición de accidentes cerebrovasculares, en comparación con aquellos pacientes sin SM.⁴

El SM es considerado un factor de riesgo para desarrollar enfermedades respiratorias crónicas y se relaciona con el empeoramiento de los síntomas y las exacerbaciones por hiperglucemia, hipertrigliceridemia y elevación de la proteína C-reactiva.² También puede elevarse la prevalencia de hipertensión pulmonar, asma y deterioro de la función pulmonar, asociado este último con la obesidad abdominal.⁵

Específicamente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la presencia de SM intensifica la inflamación sistémica, responsable de múltiples comorbilidades. La prevalencia del SM en la EPOC alcanza hasta un 50% y es más alta que en personas con función pulmonar normal. La obesidad, poca activación física, tabaquismo, uso de corticoesteroides, inflamación, estrés oxidativo e hipoxia son algunos de los mecanismos responsables del desarrollo de SM en pacientes con EPOC.⁶

Todo lo anterior evidencia las implicaciones físicas, mentales y emocionales que las enfermedades cardiorrespiratorias y metabólicas tienen en los pacientes.⁷

DETERIORO COGNITIVO

Las funciones cognitivas son el resultado global de procesos como la memoria, lenguaje, orientación, pensamiento abstracto, habilidades constructivas, visuoespaciales y capacidad de aprendizaje.⁸ En un proceso de envejecimiento normal, las alteraciones o cambios no deberían conllevar repercusiones significativas en las actividades cotidianas, ocupacionales o sociales, quizá una leve alteración para actividades complejas.⁹ Pero cuando el rendimiento empieza a mostrar declive, reportando fallas y quejas de los pacientes, debe evaluarse la presencia de deterioro cognitivo (DC). Éste se concibe como la pérdida de facultades mentales, el deterioro en los procesos cognitivos¹⁰ o un estado intermedio entre el envejecimiento normal y los procesos demenciales.¹¹

Las alteraciones que ocurren en el DC van más allá que las propias del envejecimiento, por lo que se proponen ciertos criterios para detectar DC (Tabla 1). Se ha observado que la memoria es una función importante en el diagnóstico de DC, al diferenciar el fenotipo clínico (Tabla 2).¹²

Tabla 1. Criterios originales para el deterioro cognitivo¹²

<p>Quejas en la memoria, preferentemente corroborado por un informante Deterioro en la memoria acorde con valores de referencia Desempeño esencialmente normal en otras funciones cognitivas Actividades de la vida diaria generalmente preservadas Sin demencia</p>
--

Tabla 2. Clasificación de deterioro cognitivo¹²

Amnésico	Incluye alteración de la memoria
No amnésico	Se presenta la alteración de otros procesos cognitivos

DETERIORO ORGÁNICO Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

Las enfermedades metabólicas y crónico degenerativas tienen una mayor prevalencia en personas de edad avanzada. No sólo la esperanza de vida para la población mexicana va en aumento (se elevó casi 10 años en los últimos 50 años), también la presencia de estas enfermedades junto con la aparición de procesos neurodegenerativos.¹³

La incidencia de demencia en México es de aproximadamente 27.3 por cada mil personas al año,¹³ esto es importante debido a que el DC es considerado como un estadio previo para presentar algún proceso neurodegenerativo.¹⁴⁻¹⁷ Se sabe que, teniendo DC, el riesgo de progresión a demencia es cuatro veces mayor si existe SM o si se tienen tres o más factores de riesgo cardiovascular y dos veces más si se padece diabetes.^{14,18}

En la población mexicana la prevalencia estimada de DC es del 7.1 al 7.9%¹³ y se ha observado que con SM y tres o más de sus componentes (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión

y dislipidemia, factores de riesgo cardiovascular) existe un riesgo de 1.5 a dos veces más de desarrollar DC.¹⁴

En las personas con SM que padecen hipertensión arterial aumenta la probabilidad de desarrollar alteraciones cognitivas, la tasa de incidencia de demencia por mil años/persona es cuatro veces más alta en personas con SM que tienen hipertensión (72.21, IC 95% 36.11-144³⁹) en comparación con aquéllas que únicamente presentan hipertensión (17.49, IC 95% 4.37-69.92).^{18,19} Asimismo, en la dislipidemia, las tasas de incidencia de demencia por mil años/personas es más alta que en aquéllos con SM que tienen niveles elevados de triglicéridos 84.53 (95% IC 37.98-188.16) en comparación con quienes presentan niveles bajos de HDL 42.96 (16.12-114.46).¹⁸

El DC se asocia frecuentemente con factores como la edad, menor escolaridad, sexo femenino y residencia en zonas rurales, además de las comorbilidades ya mencionadas como diabetes, EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular cardiaca y cerebral.¹³

Las enfermedades crónicas generan discapacidad en la funcionalidad de los pacientes, afectan áreas tanto emocionales como cognitivas, junto con disminución en el rendimiento fisiológico y la calidad de vida.^{13,20} Factores de riesgo como sedentarismo, tabaquismo, depresión y bajo nivel educativo son factores modificables y prevenibles en el desarrollo de demencia, al igual que hipertensión arterial y diabetes, estos últimos vinculados posiblemente a los mecanismos de mayor inflamación y elevadas concentraciones de glucosa en la sangre que deterioran la cognición.²¹

Cuando se modifican o hay menos exposición a los factores relacionados con el estado de salud y el estilo de vida, disminuye el riesgo de desarrollar procesos neurodegenerativos. Una mayor actividad física mejora los componentes no neuronales del cerebro, como la vasculatura, y tiene un efecto protector significativo contra el DC, el cual aumenta conforme se incrementa la intensidad de la actividad ([HR] 0.62, 95% IC 0.54-0.70).²¹ Por otra parte, la asociación del tabaquismo con el DC podría deberse al vínculo con las patologías cardiovasculares y respiratorias, además que el humo del cigarro contiene neurotoxinas, lo que incrementa el riesgo a desarrollar problemas cognitivos.²¹

Respecto a los factores de riesgo psicosociales, la depresión puede ser parte de la evolución de la demencia ya que, fisiológicamente, altera las hormonas relacionadas con el estrés, los factores de crecimiento neuronal y el volumen del hipocampo.²¹ En el caso del bajo nivel educativo, la estimulación cognitiva aumenta selectivamente la sinaptogénesis en la edad adulta; en estudios de neuroimagen se ha observado que las personas con nivel educativo superior, mayor rendimiento ocupacional o niveles más altos de actividad intelectual, social o física pueden hacer frente al daño cerebral durante más tiempo.²² Contar con un nivel educativo menor a secundaria se ha asociado con el desarrollo de demencia (RR de 1.59, IC 95%, 1.26-2.01); ya que se puede generar vulnerabilidad al deterioro cognitivo debido a una menor reserva cognitiva.²¹

El mal estado físico y mental de las personas afecta el desarrollo de su vida social, laboral, y afectiva; los problemas de salud y sociales afectan el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.²¹

La relación entre SM y las enfermedades cardiovasculares está mediada por diversos mecanismos fisiopatológicos como estrés oxidativo, inflamación, rigidez arterial, disfunción endotelial y aumento del grosor de la íntima media, impactando y alterando el flujo sanguíneo cerebral debido a los cambios en la microcirculación a consecuencia de los cambios metabólicos que influyen tanto en la estructura como en la función de los vasos más grandes.⁴

Los cambios en el funcionamiento fisiológico del sistema vascular y el flujo sanguíneo en estas enfermedades interactúan con neuronas, astrocitos, pericitos y células gliales mediante células endoteliales de los vasos sanguíneos, así como con la barrera hematoencefálica, compuesta por estas células endoteliales especializadas reforzadas por pericitos, pies terminales de astrocitos y matriz extracelular, que controlan el paso en la barrera, generando daño neuronal y del funcionamiento cerebral.⁴

En la insuficiencia cardíaca (IC), el deterioro cognitivo se atribuye a dos mecanismos fisiopatológicos principales. Uno es el daño en la estructura cardíaca y su impacto en la perfusión cerebral (hipoperfusión cerebral crónica) y el otro es la formación de microémbolos en las cavidades cardíacas que obstruyen la circulación cerebral²³ ocasionando microinfartos.²⁴ Asimismo, la inflamación sistémica, característica de este síndrome, puede contribuir al desarrollo de DC mediante mecanismos de interacción entre las citocinas y las células cerebrales.²³

Las funciones como memoria, atención, funciones ejecutivas y velocidad psicomotora se ven afectadas,²⁴ así como el estado funcional de la persona, su adherencia al tratamiento, su autocuidado y, por ende, su pronóstico.^{23,24} De manera general, la salud cardiovascular está relacionada innegablemente con el DC.²⁵ Respecto a las alteraciones del ritmo, coinciden diversos mecanismos patológicos relacionados con el desarrollo de DC, como hipoperfusión cerebral, accidentes cerebrovasculares, estados protrombóticos, microsangrados cerebrales o isquemia cerebral silenciosa.²⁶

Uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos entre la IC y el DC es la disminución del gasto cardíaco. En casos normales, el flujo sanguíneo cerebral varía de acuerdo con los rangos de presión arterial sistémica gracias al proceso de autorregulación cerebral. En la IC congestiva, este proceso se ve afectado, disminuyendo la presión arterial media, que al estar por debajo de 60 mmHg reduce el flujo sanguíneo cerebral y altera la distribución sanguínea de los nutrientes y oxígeno que llegan al cerebro, lo que, por consiguiente, altera los procesos cognitivos.²⁴

En la IC ocurren, además, cambios neurodegenerativos irreversibles a nivel estructural, junto con disfunciones neuronales con progreso a muerte celular. De igual forma, el rendimiento cognitivo está relacionado con la perfusión cerebral, esto mediado por la reactividad cerebrovascular y el gasto cardíaco. Los pacientes también sufren incremento en la frecuencia de anomalías cerebrales focales.²⁷

En el caso de la EPOC, los mecanismos entre la enfermedad y el DC no se han establecido por completo,²⁸⁻³⁰ pero representa un factor de riesgo para desarrollar demencia, pues hay un

riesgo 1.27 veces mayor²⁹ debido a la limitación progresiva y persistente del flujo aéreo a los pulmones, que a su vez causa inflamación crónica con efectos sistémicos, teniendo como consecuencia la patología vascular y, a nivel cerebral, aumento de apoptosis, senescencia tisular acelerada y procesos neurodegenerativos, perfusión cerebral alterada y aumento de hipoxemia, uno de los principales mecanismos fisiopatológicos del DC en la EPOC, junto con el estrés oxidativo.^{28,29,31} Además, en pacientes con EPOC el riesgo de desarrollar problemas cardiovasculares como IC es 4.5 veces superior al de quienes no lo padecen.³²

En pacientes con EPOC la prevalencia de DC es importante, ocurre hasta en un 50% de los casos (IC del 95%: 33.8-66.3%).^{30,33,34} En pacientes hospitalizados con exacerbaciones se ha observado que al momento de ingreso existe DC,³⁵ y algunas habilidades cognitivas no mejoran con el tiempo, como funciones ejecutivas, aprendizaje verbal o memoria.³⁰

Durante la hospitalización de pacientes con EPOC, los principales componentes que contribuyen al desarrollo del DC son la disnea, infecciones, hipoxia, medicamentos, diferentes comorbilidades o el entorno en donde se encuentra el paciente.³⁰ Asimismo, el DC se asocia con mayor morbimortalidad, duración de estancia hospitalaria, necesidad de apoyo después del alta y alteraciones en sus habilidades para actividades diarias, así como en el manejo de su tratamiento, adherencia, y reconocimiento de sus síntomas.³⁰

Los cambios estructurales y metabólicos en las patologías respiratorias como la EPOC, se han descrito, mediante estudios de neuroimagen, como la disminución del volumen y densidad de la materia gris,³⁶ en regiones de la corteza frontal, corteza cingulada, la ínsula anterior y atrofia del hipocampo,³¹ así como disminución de actividad funcional en regiones como los giros cingulados posteriores bilaterales y el giro lingual derecho medida mediante resonancia magnética, debido posiblemente a la hipoxia, hipercapnia e inflamación, lo que se relaciona con alteraciones y habilidades cognitivas visuales.^{36,37} Estos cambios cerebrales son un factor importante para desarrollar DC con alteraciones en la memoria, por la disminución del volumen en el hipocampo, las alteraciones vasculares en los pequeños vasos cerebrales, que afectan arterias, vénulas y capilares, teniendo como consecuencia hipoperfusión crónica.³⁸

En la EPOC, la conectividad entre las áreas cerebrales se ve alterada; en algunos estudios funcionales se han observado anomalías en zonas como el giro lingual derecho, las áreas motoras suplementarias bilaterales y el lóbulo paracentral derecho.^{31,37}

EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

Para evaluar el deterioro cognitivo es necesario realizar diversas exploraciones. Ante su sospecha, es obligatorio elaborar una correcta estimación del estado mental de la persona, que incluye la valoración de las capacidades cognitivas y de las funciones ejecutivas, así como de su estado emocional. Obtener la historia clínica completa, con énfasis en la forma de inicio y progreso de las alteraciones cognitivas es básico, además de contar con el registro de las alteraciones conductuales.³⁹

De inicio, debe hacerse una valoración médica para detectar alteraciones fisiológicas que puedan ser la causa de las alteraciones neurológicas. Es necesario contar con estudios que apoyen la exploración, como los de imagen cerebral, para descartar que el origen del deterioro sea alguna patología modificable y no un indicio de demencia irreversible como la enfermedad de Alzheimer (EA).³⁹

Para la evaluación del DC es indispensable la aplicación de pruebas de tamizaje y valoraciones neuropsicológicas. Estas pruebas brindan información sobre qué áreas cognitivas están siendo afectadas (**Tabla 3**), incluso la posibilidad de realizar diagnósticos diferenciales entre DC o un síndrome demencial.

Tabla 3. Principales dominios cognitivos a evaluar ante la sospecha de DC³⁹

Dominio cognitivo	Capacidad	Área del cerebro
Atención/memoria de trabajo	Capacidad de retener información instantánea para ser utilizada en el mismo momento, relacionada con alguna tarea específica	Corteza prefrontal
Memoria (aprendizaje/evocación/reconocimiento)	Capacidad de almacenar (aprendizaje) y recordar información en un tiempo determinado	Lóbulo temporal medial: complejo hipocámpal y corteza entorrinal
Funciones ejecutivas	Incluye juicio, planificación y solución de problemas. Vale añadir la capacidad de tomar decisiones, hacer planteamientos y la secuencia de conductas complejas	Corteza prefrontal
Visuoconstructivas	Capacidad de organizar los elementos en el espacio con base en la información visual del entorno	Red entre los lóbulos occipitoparietal y corteza prefrontal
Lenguaje expresivo	Lenguaje espontáneo, fluidez, nominación, repetición, comprensión y lectoescritura	Áreas perisilvianas del hemisferio dominante
Razonamiento abstracto	Capacidad para poder deducir la esencia de un concepto o situación determinada	Corteza prefrontal

Existen diversas pruebas de tamizaje que brindan datos sobre el estado cognitivo de los pacientes de manera breve y eficaz; éstas buscan estandarizar y proveer la información de manera objetiva, fácil de aplicar y económica con ventajas y beneficios tanto para los pacientes como para el especialista.

La aplicación de las pruebas requiere preparación y capacitación adecuada para obtener datos con alta validez. Evaluar diferentes campos cognitivos permite detectar áreas con alteraciones mayores relacionadas con síndromes demenciales.⁴⁰ Para ello, destacan dos pruebas que cumplen con las características mencionadas:

Tabla 4. Ejemplos de baterías de evaluación neuropsicológica

Baterías de evaluación	Contenido
Batería Halstead-Reitan	Test de categorías, test ejecución táctil, test de ritmo de Seashore, test de percepción de sonidos y golpeteo, test de afasia Indiana Reitan, examen sensorio-perceptivo, dominancia lateral, test de trazado
Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-Test Barcelona	Evalúa orientación, lenguaje, lectura, escritura, reconocimiento visual, memoria abstracta
NEUROPSI	Evalúa orientación (nivel de conciencia y estado general de activación), atención y concentración (habilidad para enfocar y sostener la atención), memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo
Batería neuropsicológica de Luria-Nebraska	Evaluación motora, rítmica, táctil, visual, lenguaje receptivo, lenguaje expresivo, escritura, lectura, aritmética, memoria, intelectual, patognomónico, hemisferio derecho e hemisferio izquierdo

Montreal Cognitive Assessment (MOCA). Esta prueba de tamizaje se utiliza para detectar deterioro cognitivo leve y evalúa habilidades como funcionamiento ejecutivo, recuerdo diferido, atención, concentración, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación, lo que permite identificar estados preclínicos. El tiempo de aplicación es de 10 a 15 minutos, con punto de corte de menos de 26 puntos para la detección de DC, con un ajuste de acuerdo con el nivel educativo (menor a 12 años), aumentando un punto para evitar el sesgo.^{11,41}

Minimal State Examination (MMSE). De fácil y breve aplicación (< 10 min), evalúa los dominios cognitivos de orientación, aprendizaje-evocación, atención, lenguaje y construcción, con un puntaje total de 30 puntos; se considera un puntaje normal aquél igual o mayor a

27. Sin embargo, las funciones ejecutivas y de abstracción no son evaluadas en esta prueba, reduciendo la sensibilidad en deterioro de predominio disejecutivo.⁴¹

Si las pruebas breves de tamizaje sugieren DC, es indispensable una exploración neuropsicológica completa mediante entrevista y valoración clínica al paciente y familiares, extrayendo la información necesaria para establecer la conciencia mórbida y la capacidad de reconstrucción autobiográfica del paciente. El familiar o el informante proporcionará los datos necesarios para establecer la capacidad real de funcionamiento del paciente en sus actividades cotidianas.⁴² La evaluación neuropsicológica debe explorar la memoria y los diferentes dominios cognitivos mediante baterías que evalúen las diferentes funciones neuropsicológicas cognitivas, la **Tabla 4** muestra algunos ejemplos.

TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO

Tabla 5. Abordajes para el DC^{21,40}

Aspecto	Actividad
Estimulación cognitiva	Participar en actividades cognitivamente estimulantes tiene beneficios potenciales en la cognición, sugiriendo que la reserva cognitiva no es una propiedad estática, pudiendo ser manipulada por intervenciones cognitivas en la edad adulta, trabajando la atención, memoria o el razonamiento
Ejercicio físico	El ejercicio físico previene el deterioro cognitivo leve, potencialmente por los efectos indirectos sobre otros factores de riesgo modificables, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la salud cardiovascular general, y de los efectos neurológicos directos, como el aumento de la neurogénesis y el flujo sanguíneo
Dieta mediterránea	Ingesta elevada de pescado (preferentemente azul), verduras, legumbres, frutas, cereales y aceites de oliva y semillas. Disminución en la ingesta de carnes (especialmente rojas) y grasas saturadas. En pacientes con alto riesgo cardiovascular, pero sin enfermedad cardiovascular se ha observado mejora en evaluaciones cognitivas
Control de factores de riesgo vascular	Hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad
Interacción social	Las personas con alteraciones cognitivas suelen estar menos motivadas para involucrarse socialmente, les es más difícil organizar sus actividades, suelen sentirse avergonzadas por sus dificultades y se preocupan de que no poder realizar cosas que hacían con anterioridad. El mantener y promover actividades sociales y en grupo es benéfico a la reducción de la carga emocional que los pacientes tienen, a la par que estimula cognitivamente

En la actualidad no hay un tratamiento específico para el DC. Con base en los factores de riesgo modificables de las enfermedades metabólicas, cardiorrespiratorias y metabólicas se debe trabajar para mejorar los síntomas del DC, retrasar el progreso y el desarrollo de demencia.²¹ Existen propuestas para el abordaje y tratamiento del DC, desde farmacológicos, hasta los que van dirigidos al cambio del estilo de vida. En éste destaca la necesidad del enfoque multidisciplinario: médico, psiquiátrico, nutricional y psicológico (Tabla 5).^{21,40}

CONCLUSIONES

De manera general, debe tenerse presente al ser humano como un ente biopsicosocial. Las enfermedades cardiorrespiratorias y metabólicas impactan sustancialmente al desarrollo de alteraciones neuropsicológicas, con consecuencias en la calidad de vida de las personas, como es el caso del DC, que altera todas las esferas de la vida, además de aumentar las dificultades de comprender la enfermedad, el tratamiento y las limitaciones o incapacidad para apoyarse en intervenciones educativas para cambiar los hábitos de salud.

Por lo anterior, los tratamientos deben enfocarse en prevenir el desarrollo de los factores de riesgo, asumir el control en el estado de salud mediante la educación del paciente acerca de su enfermedad y sus consecuencias, así como la intervención oportuna del equipo de salud.

FUENTES CONSULTADAS

1. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014;43(1):1-23.
2. Baffi CW, Wood L, Winnica D et al. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest* 2016;149(6):1525-1534.
3. Tsai C-K, Kao T-W, Lee J-T et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome. *Med (USA)* 2016;95(36):1-5.
4. Mellendijk L, Wiesmann M, Kiliaan AJ. Impact of nutrition on cerebral circulation and cognition in the metabolic syndrome. *Nutrients* 2015;7(11):9416-9439.
5. Leone N, Courbon D, Thomas F et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(6):509-516.
6. Vujic T, Nagorni Obradovic L, Maric G, Popovic L, Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Lab Med* 2016;20(2):110-114.
7. Rodríguez T. Emotional factors in the present a topic of cardiovascular diseases. Updated assessment from Psychocardiology. *Rev Finlay* 2012;2(3):202-214.
8. Pérez Martínez VT. El deterioro cognitivo: una mirada previsor. *Rev Cuba Med Gen Integr* 2005;21:1-2.
9. Varela L, Chávez H, Gálvez M, Méndez F. Características del deterioro cognitivo en el adulto mayor hospitalizado a nivel nacional. *Rev Soc Per Med Inter* 2004;17(2):37-42.
10. Poblete-Valderrama FA, Matus Castillo C, Díaz Sandoval E, Vidal Silva P, Ayala García M. Depresión, cognición y calidad de vida en adultos mayores activos. *Ciencias Act Física* 2015;16(2):71-77.
11. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening. *Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-699.
12. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66(12):2227-2234.
13. Arjona-Villicaña R, Esperón-Hernández R, Herrera-Correa G, Albertos-Alpuche N. Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52(4):416-421.
14. Raffaitin C, Féart C, Le Goff M et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders. *Neurology* 2011;76(6):518-525.

15. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ et al. Metabolic syndrome and the risk of mild cognitive impairment and progression to dementia follow-up of the Singapore longitudinal ageing study cohort. *JAMA Neurol* 2016;73(4):456-463.
16. Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. *Neurol* 2014;29(9):567-572.
17. Singh-Manoux A, Czernichow S, Elbaz A et al. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: The Whitehall II cohort study. *Neurol* 2012;79(8):755-762.
18. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53(11):1149-11460.
19. Franco B, Alfonso G, Martino P, Cervigni M. Three explanatory hypotheses of the correlation between hypertension and cognitive impairment. Current data analysis and future prospects. *Panam J Neuropsychol* 2017;11(3):67-77.
20. Liu H-Y, Tsai W-C, Chiu M-J, Tang L-Y, Lee H-J, Shyu Y-I. Mild cognitive impairment in combination with comorbid diabetes mellitus and hypertension is negatively associated with health-related quality of life among older persons in Taiwan. *Qual Life Res* 2019;28(5):1281-1291.
21. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734.
22. Wang HX, MacDonald SWS, Dekhtyar S, Fratiglioni L. Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: a community-based cohort study. *PLoS Med.* 2017;14(3):1-17.
23. Cannon JA, McMurray JJ V, Quinn TJ. "Hearts and minds": association, causation, and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimer's Res Ther* 2015;7(22):1-18.
24. Ruiz SL, Dueñas RE, Gómez JC, García RG. Deciding factors of cognitive deficit in congestive heart failure. *Rev Colomb Cardiol* 2009;16(6):249-255.
25. Gildner TE, Ng N, Wu F, Guo Y, Snodgrass JJ, Kowal P. Ideal cardiovascular health and cognitive test performance: testing a modified index of life's simple 7 among older chinese adults. *Front Public Heal* 2018;6(352):1-8.
26. Abidi K, Benditt DG, Chen LY. Fibrilación auricular y su asociación con la declinación cognitiva, deterioro cognitivo y demencia en ausencia de accidente cerebrovascular clínico : revisión de la evidencia y posibles mecanismos. *Rev Uruguay Cardiol* 2015;30(3):397-403.
27. Morys JM, Pachalska M, Bellwon J, Gruchala M. Cognitive impairment, symptoms of depression, and health-related quality of life in patients with severe stable heart failure. *Int J Clin Heal Psychol* 2016;16(3):230-238.
28. Cherbuin N, Walsh E, Prina AM. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of dementia and mortality in lower to middle income countries. *J Alzheimer's Dis* 2019:1-11.
29. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia : a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J COPD* 2019;14:403-408.
30. Poot B, Travers J, Weatherall M. Cognitive function during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2019; 49(10):1307-1312.
31. Li H, Xin H, Jingjing Y et al. Abnormal intrinsic functional hubs and connectivity in stable patients with COPD: a resting-state MRI study. *Brain Imaging Behav* 2020;14(2):573-585.
32. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol* 2009;45(8):387-393.
33. Morris C, Mitchell JW, Moorey H, Younan H, Tadros G, Turner AM. Memory, attention and fluency deficits in COPD may be a specific form of cognitive impairment. *Eur Respiratory Soc* 2019;5(00229-2018):1-9.
34. Charbek E, Huynh K, Kim E, NAYak R. Assessment of cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease using the rapid cognitive screen. *J Nutr Heal Aging* 2018;15(3):306-314.
35. Bajaj M-PK, Burrage DR, Tappouni A, Dodd JW, Jones PW, Baker EH. COPD patients hospitalized with exacerbations have greater cognitive impairment than patients hospitalized with decompensated heart failure. *Clin Interv Aging* 2019;14:1-8.
36. Zhang H, Wang JL, Sun Y et al. Reduced regional gray matter volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based morphometry study. *Am J Neuroradiol* 2013;34:334-339.
37. Jiaying Z, Chen J, Qian Y et al. Alteration of spontaneous brain activity in COPD patients. *Int J COPD* 2016;11:1713-1719.
38. Cleutjens FAHM, Ponds RWHM, Spruit MA et al. The relationship between cerebral small vessel disease, hippocampal volume and cognitive functioning in patients with COPD : an MRI study. *Front Aging Neurosci* 2017;9(88):1-9.
39. Delgado C, Salinas P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2009;20:244-251.
40. Olivera-Pueyo J, Pelegrín-Valero C. Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría* 2015;5(2):45-55.
41. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validity and reliability of the spanish version of the montreal cognitive assessment (MoCA) for the detection of cognitive impairment in Mexico. *Rev Colomb Psiquiatr* 2018;47(4):237-243.
42. Lorenzo Otero J, Fontán Scheitler L. Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer: el concepto de deterioro cognitivo leve. *Rev Médica Uruguay* 2003;19(1):4-13.

ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS

Mónica Rivera Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández

*Para cuando la razón es capaz de entender lo sucedido,
las heridas en el corazón ya son demasiado profundas.*
Carlos Ruiz Zafón

RESUMEN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) han aumentado debido a los factores de riesgo que favorecen su aparición, como sedentarismo, estilos de vida poco saludables, consumo de drogas, sobrepeso y obesidad, entre otros.

El tratamiento más común para estas enfermedades es el farmacológico, pero la intervención multidisciplinaria es necesaria para atender a las distintas problemáticas de los pacientes, en quienes se vuelve necesario mantener una buena adherencia al tratamiento, pero si el paciente no sigue adecuadamente el tratamiento, aunque éste sea muy bueno, no se obtendrán los resultados esperados.

La adherencia terapéutica es el grado en que una persona sigue el tratamiento acordado con el profesional de la salud, resulta básico para el buen pronóstico de una enfermedad crónica e implica un papel activo y voluntario del paciente en el seguimiento de las indicaciones.

Para medir la adherencia se utilizan varios instrumentos, la mayoría enfocados en la medición de fármacos, pero para el tratamiento no farmacológico pueden emplearse cuestionarios

estandarizados. Debido a su complejidad, es importante abordar estas enfermedades de manera multidisciplinaria para lograr el cumplimiento cabal del tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles han aumentado dramáticamente en el ámbito mundial. Algunos de los factores de riesgo que favorecen la aparición de las enfermedades crónico degenerativas (ECD) son la urbanización, estilos de vida poco saludables, sedentarismo, envejecimiento de la población, tabaquismo, alcoholismo o consumo de otras drogas, sobrepeso y obesidad, entre otros.¹

Entre las ECD, las cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad en más del 75% de los países y son la principal causa de muerte, especialmente en América Latina, seguidas del cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas.² En México, de acuerdo con cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), durante 2015 se registraron más de 655 mil defunciones, las principales causas son enfermedades del sistema circulatorio (25.5%), endócrinas, nutricionales y metabólicas (17.5%) y tumores malignos (13%).³

Se ha observado que los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) presentan insuficiencia respiratoria crónica (IRC) entre un 20 a 30% debido a la fisiopatología del síndrome, destacando la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un 30% de los casos.⁴ Así mismo, los pacientes con IC presentan en altos porcentajes de comorbilidades como anemia (50%), dislipidemias (46%), diabetes mellitus (44%) y obesidad (36%), los cuales se asocian con mayor morbilidad.^{5,6} En sentido opuesto, los pacientes con EPOC tienen 4.5 veces más riesgo de desarrollar IC, en comparación con pacientes sin EPOC.⁷

TRATAMIENTO

Actualmente, el tratamiento más común para la IC y la EPOC es el farmacológico; sin embargo, las guías clínicas para el manejo de las enfermedades mencionan un trabajo interdisciplinario con intervenciones no farmacológicas junto con los medicamentos; por ejemplo, a pacientes con EPOC además de la oxigenoterapia crónica y el soporte ventilatorio no invasivo, se les recomiendan programas de rehabilitación respiratoria, actividad física, nutrición, estrategias de autocuidado, apoyo psicológico y, en última instancia, cirugía o trasplante pulmonar.⁸

Para la IC, el tratamiento no farmacológico se enfoca en los cambios de estilos de vida y el control de factores de riesgo, como dejar de fumar, consumir una dieta saludable, no ingerir bebidas alcohólicas, control del peso, actividad física, rehabilitación cardiaca, factores psicosociales, control de factores ambientales, actividad sexual, vacunación y adherencia terapéutica; es decir, apego al tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico.⁹

Para obtener mejores resultados en un tratamiento tanto farmacológico, como no farmacológico se requiere, desde luego, que sea eficaz y exista una adherencia adecuada.¹⁰

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la adherencia terapéutica como el grado en que una persona toma el medicamento, sigue un régimen alimentario y ejecuta cambios en su modo de vida, que corresponden con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria.¹¹ La adherencia implica un papel activo y voluntario del paciente en el seguimiento de las indicaciones del personal de salud, haciendo referencia a un comportamiento aceptado entre ambos, para obtener el resultado terapéutico deseado.¹²

La mayoría de los estudios sobre adherencia terapéutica toman como referencia la medicación para establecer los parámetros de los pacientes adherentes y no adherentes. Se considera a un paciente adherente cuando cumple con la prescripción del tratamiento farmacológico arriba de un 80%. Esto, junto con el cumplimiento de un tratamiento no farmacológico, disminuye el índice de hospitalizaciones y aumenta años y calidad de vida.^{6,13} La falta de adherencia terapéutica es un problema de impacto a nivel mundial, predomina más en los pacientes con enfermedades crónicas, con un porcentaje del 50% de adherencia en estas personas, teniendo como consecuencia mayores tasas de hospitalización, aumento de los costos tanto a los pacientes como a las instituciones de salud y la mortalidad en dichos pacientes.²

Una mala adherencia al tratamiento ocasiona del 5 al 10% de los ingresos hospitalarios, 2.5 millones de urgencias médicas y 125 mil fallecimientos al año, en tanto que los costos de hospitalización por una mala adherencia representan cerca de 13,350 millones de dólares, lo que constituye el 1.7% del gasto sanitario, de acuerdo con estadísticas en Estados Unidos.¹⁴ Así mismo, las estadísticas europeas reportan que la no adherencia provoca un gasto estimado de 125 mil millones de euros anuales, contribuyendo a 200 mil muertes prematuras de ciudadanos cada año.¹⁵

De acuerdo con las estadísticas europeas, 29% de los pacientes deja de tomar su medicamento una vez iniciado el tratamiento, 49% olvida tomar su medicamento, 24% toma una dosis menor de la que su médico le prescribió y sólo el 31% no retira su medicación prescrita.¹⁵

En México no se cuenta con datos estadísticos, pero se estima que del 15 al 50% de los pacientes abandonan el tratamiento durante el primer año.¹⁶ Las causas más frecuentes de la mala adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas son desconocimiento del tratamiento (32-39%), olvido (22-73%), desmotivación (14-16%), efectos adversos o miedo a sufrírselos (2-13%) y otras causas (0.35-8%).¹⁷

Cuando el tratamiento implica tomar medicamentos, programar y cumplir con las citas de atención médica o controlar otros comportamientos que influyan en el inicio, curso o pronóstico de una enfermedad, como el cuidado de la dieta y ejercicio, el éxito está determinado por el comportamiento de la adherencia.

Los pacientes, los profesionistas de la salud, investigadores y personas relacionadas con políticas públicas tienen un gran interés en garantizar que las terapias biomédicas y conductuales para enfermedades crónicas se sigan acorde con lo prescripto. Sin embargo, los

estudios empíricos han encontrado que los niveles de cumplimiento y la adherencia a menudo están lejos de ser óptimos, esto debido a que la mayoría de las enfermedades son crónicas y la complejidad de los regímenes de tratamiento y la duración son mayores.¹⁰

Para comprender un poco más acerca del porqué la adherencia puede ser baja en los pacientes, la OMS ha reportado cinco factores que intervienen en ella.

1. Relacionados con el paciente. Incluyen características propias de las personas, como presencia de trastorno psicológico o discapacidad, creencias y expectativas respecto a la enfermedad, la salud y el tratamiento, autoconcepto, autocuidado, entorno sociocultural, actitud pesimista o aceptación realista, historia previa de adherencia terapéutica, nivel educativo, situación socioeconómica, apoyo social percibido, entre otras.¹²
2. Relacionados con la enfermedad. Consideran aspectos como severidad, intensidad de los síntomas, grado de incapacidad, malestar físico y presencia de comorbilidades. Se ha observado que a menor grado de síntomas percibidos, la adherencia es menor.¹⁸
3. Relacionados con el tratamiento. Toman en cuenta condiciones como complejidad, costo y duración del tratamiento, cantidad de medicamento prescrito, forma de administración, horarios de las tomas, efectos secundarios y recurrencia con la que se debe acudir a las instituciones de salud para las revisiones. Contempla también el grado en el que los pacientes tienen que cambiar su estilo de vida, incluyendo la alimentación y el ejercicio.^{2,12,18}
4. Relacionados con la institución de salud. Tiempo de espera para las consultas, intervalos entre éstas, trato que otorga el personal administrativo, reputación de la institución y del personal, distancia con respecto al hogar del paciente y formas de acceso, higiene e instalaciones en donde se den las consultas, urgencias o la sala de espera.^{12,18}
5. Relacionados con la interacción del personal de salud. La relación entre el personal de salud y el paciente es un punto fundamental para una adherencia terapéutica exitosa. Esta relación debe ser formal, cordial, respetuosa, atenta por parte del profesional de salud, quien debe saber cómo lidiar con dificultades como preocupaciones, sentimientos o emociones negativas del paciente.

Existen varios métodos directos e indirectos para medir la adherencia, empero, se refieren más a la toma de medicamentos:

1. Objetivos-directos: nivel de fármaco en el organismo (sangre, orina, saliva) y la observación directa.
2. Objetivos-indirectos: recuento de comprimidos, monitorización por pastillero electrónico, asistencia a citas programas, presencia de efectos adversos, resultados terapéuticos, bases de datos de farmacias.
3. Subjetivos: entrevista al paciente y a la familia, informes subjetivos, cuestionarios estandarizados autoadministrados, juicio clínico, cuestionarios que evalúan comportamientos específicos (cuestionarios alimenticios).¹⁷

Para medir los tratamientos no farmacológicos, como dieta, ejercicio y aspectos psicológicos dentro de la enfermedad cardiaca y respiratoria, se ha desarrollado un cuestionario con validez y estandarización en México llamado cuestionario Martín-Bayarre-Grau (MBG) el cual es un instrumento sencillo y confiable que permite evaluar de manera rápida el tratamiento.¹⁹

Para la medición de la mejoría en pacientes con IC, se lleva a cabo la prueba de caminata de seis minutos (PC6M), la cual consiste en medir la capacidad funcional que tiene una persona para realizar las actividades de la vida diaria sin necesidad de supervisión, dirección o asistencia. Dentro de un rango amplio de complejidad, esto implica la toma de decisiones propias, asumir responsabilidades y reorientar acciones propias²⁰ del paciente al realizar un esfuerzo y su capacidad de recuperación posterior a la actividad física.^{21,22}

Con el objetivo de incrementar la adherencia terapéutica de los pacientes, desde una perspectiva psicológica, la intervención cognitivo-conductual trabaja con las respuestas físicas, emocionales, cognitivas y conductuales desadaptativas de carácter aprendido, que a la larga pueden generar consecuencias negativas para la salud. Sus estrategias han demostrado un impacto significativo con efecto a largo plazo.²³

Las intervenciones cognitivo-conductuales están basadas en evidencia científica, sustentada en tres principios fundamentales para su efectividad en enfermedades crónicas: 1) la cognición media la respuesta del individuo hacia el ambiente, 2) el cambio puede promoverse a través de la exploración del pensamiento desadaptativo, y 3) las estrategias cognitivo-conductuales son aplicadas para estimular el cambio.²²

Estas estrategias deben ir enfocadas de manera personal, buscando mejorar e impactar en alguno de los factores mencionados previamente. Se ha observado que las que presentan mayor beneficio al paciente son las dirigidas al sistema de atención de salud y al paciente, pero deben tomarse en cuenta todas para lograr un mejor resultado, ya que es un problema multifactorial. No existe una estrategia eficaz para todos los pacientes y todas las enfermedades, pero las que se ha observado que tienen un mayor efecto son:

Psicoeducación. Mediante información y estrategias cognitivo-conductuales se busca que el paciente reconozca su conducta y establezca cambios para lograr un manejo autoeficaz de la enfermedad.²⁴ Se involucra de manera activa un especialista para brindarle información clara, pertinente y comprensiva sobre la enfermedad y sus efectos secundarios, además de esclarecer las dudas que el paciente pueda llegar a tener durante el tratamiento. Se puede contar con material de apoyo audiovisual o visitas a domicilio, también sesiones grupales y recordatorios.^{2,24,25}

Apoyo familiar o social. El tratamiento debe tomar en cuenta a la familia y al cuidador primario informal para que sean un apoyo para el paciente.²⁴ El apoyo social se define como el número de contactos e interacciones mantenidas por una persona; algunos autores lo han definido como la percepción de pertenencia a un grupo de redes sociales de comunicación y obligación mutua, mientras que otros lo consideran como una protección frente al padecimiento de ciertas alteraciones de carácter psicológico, formulándolo en términos de

mecanismos a través de los cuales las relaciones interpersonales de un individuo pueden protegerlos de la patología inducida por el estrés.¹²

Respiración diafragmática. Éste es un proceso de regulación metabólica, cuyo objetivo principal es el intercambio de gases, aportando mayor oxigenación a las células y la expulsión de los gases que genera el organismo en dicha combustión. El entrenamiento en respiración profunda produce efectos de desactivación simpática y activación parasimpática en el sistema nervioso, útil para tratar enfermedades cardiovasculares o trastornos de pánico.²³ *Técnicas conductuales.* Existen varias técnicas de enfoque conductual, las más empleadas son el reforzamiento, reforzamiento diferencial, extinción, castigo, programa de economía de fichas y contratos conductuales.^{23,26}

Técnica de solución de problemas. Su propósito es que la persona aumente sus habilidades para solucionar problemas de manera racional, identificando las mejores y las más eficaces opciones de afrontamiento. Busca incrementar la orientación positiva hacia el problema, promover la aplicación y el desarrollo de estrategias de carácter racional, así como minimizar la solución no adaptativa.²³

Imaginación guiada. En esta técnica se realiza una descripción de ambientes que buscan evocar estados de paz, tranquilidad, relajación física y emocional; coincide con una profunda sensación de paz, característica de la meditación; sin embargo, se distingue de ésta por ser guiada, dirigida y visualizada.²⁷ Esta técnica y la respiración profunda pueden aplicarse al mismo tiempo, enseñando primero al paciente la respiración para luego desplazarse a un escenario mental. Estas técnicas son recomendables para los pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria debido a que son sencillas y pueden aplicarlas en cualquier momento del día.

Algunos pacientes pueden sufrir dolor en ciertas partes del cuerpo, por lo que no es recomendable la relajación muscular progresiva, donde se tensan y relajan los músculos de todo el cuerpo por partes para enseñarle al cuerpo cómo debe sentirse al destensar los músculos.

CONCLUSIONES

La adherencia es un problema multifactorial, por lo que en el abordaje de la IC es necesario conformar un equipo de salud multidisciplinario que esté integrado por médicos, enfermeras, fisioterapeutas, nutriólogos y psicólogos. Esto ha demostrado tener un impacto mucho más positivo para el éxito en el tratamiento de las enfermedades crónicas.

Como resultado, se ha observado la disminución del cansancio físico y el nivel de esfuerzo reportado al incrementarse la distancia recorrida en la PC6M, mejorando la calidad de vida en los pacientes.^{25,28}

Intervenciones cognitivo-conductuales recientes en pacientes con condiciones cardiorrespiratorias han demostrado que aumenta significativamente la adherencia terapéutica en los grupos experimentales, a comparación del grupo control.²⁹

FUENTES CONSULTADAS

1. Serra Valdés MA, Serra Ruíz M, Viera García M. Las enfermedades crónicas no transmisibles: magnitud actual y tendencias futuras. *Rev Finlay* 2018;8(2):140-148.
2. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, Rodríguez Miranda ÓA, Ortega Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2018;16(3):226-232.
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día de muertos (2 de noviembre) Datos nacionales. 2017:1-12.
4. Fisher KA, Stefan MS, Darling C, Lessard D, Goldberg RJ. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: The Worcester heart failure study. *Chest* 2015;147(3):637-645.
5. Toquero de la Torre F, Zarco Rodríguez J, González Mangado N. Guía de buena práctica clínica en insuficiencia respiratoria. *Igarss* 2014. 2014:1-102.
6. Ruiz-Laiglesia FJ, Garcés-Horna V, Formiga F. Abordaje terapéutico integral del paciente con insuficiencia cardíaca y comorbilidad. *Rev Clin Esp* 2015:1-8.
7. Richardson A, Tolley E, Hartmann J et al. Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and reduced ejection fraction heart failure (HrEF) discharge medication prescribing: Is drug therapy concordant with national guidelines associated with a reduction in 30-day readmissions? *Respir Med* 2016;119:135-140.
8. Grupo de Trabajo de GesEPOC, Neumología. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012;1(Supl 1):2-58.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic. *Eur Soc Cardiol* 2019:1-71.
10. Hotz S, Kaptein A, Pruitt S, Sanchez-Sosa JJ, Willey C. "Behavioural mechanisms explaining adherence: What every health professional should know", en *Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action*, 2003:135-149.
11. OMS. Enfermedades cardiovasculares, 2011. http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/es/
12. Vinaccia S, Quiceno JM, Fernández H, Milena A, Chavarría F, Orozco O. Apoyo social y adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial. *Inf psicológicos* 2006;8(8):89-106.
13. Corotto PS, McCarey MM, Adams S, Khazanie P, Whellan DJ. Heart failure patient adherence. epidemiology, cause, and treatment. *Heart Fail Clin* 2013;9(1):49-58.
14. Pfizer-pacientes. La adherencia al tratamiento: cumplimiento y constancia para mejorar la calidad de vida. Pfizer, 2009.
15. Antares Biofarma. Impacto económico de la no adherencia en los costes farmacéuticos. Antares. 2013.
16. Cabrera Jiménez M, López Molina J, Villaseñor Almaraz M et al. Adherencia terapéutica de los pacientes con hipertensión arterial sistémica y factores coadyuvantes, de la colonia "Juan Escutia", Del. Iztapalapa, México, DF. *Rev Espec en Ciencias la Salud* 2013;16(2):62-68.
17. Pisano González MM, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enferm Clin* 2014;24(1):59-66.
18. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Rev Clin Esp* 2014;214(6):336-344.
19. Martín Alfonso L, Bayarre Veja H, Grau Ábalo JA. Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. *Rev Cuba Salud Pública* 2008;34(1):1-10.
20. Giraldo Inés C, Franco María G. Capacidad funcional y salud: orientaciones para cuidar al adulto mayor. *Av en Enferm* 2008;26(1):43-58.
21. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cirugía Tórax* 2015;74(2):127-136.
22. Peláez-Hernández V. Intervención psicológica para la modulación de la respuesta autonómica ante estrés psicológico y físico de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica estable (Tesis doctoral), Universidad Autónoma de México, Ciudad de México, 2016.
23. Ruiz Fernandez MÁ, Díaz García MI, Villalobos Crespo A. Manual de Técnicas de Intervención Cognitivo Conductuales. 2012:608.
24. Orozco Gómez AM, Castiblanco Orozco L. Factores psicosociales e intervención psicológica en enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Colomb Psicol* 2015;24(1):203-217.
25. Peláez Hernández V, Orea Tejeda A, Domínguez Trejo B et al. Intervención psicológica como parte del tratamiento integral de pacientes con insuficiencia cardíaca: efecto sobre la capacidad funcional. *Rev Iberoam Psicol Cienc Tecnol* 2016;9(1):53-61.
26. Ojserkis R, Mckay D, Badour CL, Feldner MT, Arocho J, Dutton C. Alleviation of moral disgust, shame, and guilt in posttraumatic stress reactions: an evaluation of comprehensive distancing. *Behav Modif* 2014;38(6):801-836.
27. Aguilar G, Musso A. La meditación como proceso cognitivo-conductual. *Suma Psicológica* 2008;15(502):241-258.
28. Rocha-Nieto LM, Herrera-Delgado C, Vargas-Olano MO. Adherencia al tratamiento en rehabilitación cardíaca: diseño y validación de un programa de intervención biopsicosocial. *Rev Colomb Psicol*. 2017;26(1):61.
29. Rivera Rodríguez M. Intervención psicológica para el incremento de la adherencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria. 2019.

VALORACIÓN DE LA ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Janella Mora Gallegos

*Lo único en verdad importante
que me queda por hacer en la vida
es morirme.
Amada Córdova*

RESUMEN

El Modelo de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica establece, mediante estándares de calidad basados en la implementación de procesos seguros, métodos que ayudan a prevenir o minimizar la ocurrencia de eventos adversos en el paciente.

Para identificar las necesidades y factores de riesgos específicos en cada paciente que pudieran impactar negativamente en su atención, el modelo contempla el apartado “Evaluación inicial” del bloque de Atención Centrada en el Paciente. Esta evaluación incluye 12 elementos, pero el capítulo se centra en la descripción del elemento “Factores de Riesgo Psicológico” en el paciente hospitalizado, como la ansiedad y la depresión.

La ansiedad afecta los procesos mentales, distorsiona la percepción de la realidad, del entorno y de sí mismo, interfiere con la capacidad de análisis e interfiere con la funcionalidad del individuo, mientras que la depresión se caracteriza por el decaimiento del estado de ánimo, la disminución de la autoestima y de la capacidad de experimentar placer, dañando la capacidad para resolver problemas de la vida diaria.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” ha utilizado la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) para evaluar los síntomas cognitivos y conductuales de la ansiedad y la depresión, identificar la sintomatología descrita y brindar la intervención psicoterapéutica adecuada en cada caso.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) consideran a las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como uno de los mayores desafíos para la salud pública global en México.

Estas enfermedades han sido calificadas como una amenaza para el desarrollo económico de nuestro país debido a su alta prevalencia, elevada mortalidad, incapacidad prematura y elevados costos de tratamiento, lo que se traduce en pérdidas por siete billones de dólares calculadas a 2025, el equivalente al 4% del producto interno bruto mexicano.¹⁻³

De acuerdo con el Indicador de Ingresos Hospitalarios contemplado dentro de los Indicadores de Atención Médica de Alta Especialidad, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) reportó en 2018 un promedio de 371 pacientes ingresados al mes, quienes fueron admitidos por diferentes patologías clínicas que incluyeron tumores malignos, influenza, neumonías, enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e intersticiales, tuberculosis, estenosis traqueal y laríngea, así como un promedio de 10.9 días/hospitalización por paciente, periodo que se prolongó debido a las comorbilidades asociadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hábitos como tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías, edad, condición nutricional [desnutrición/obesidad]) y complicaciones en el manejo médico, terapéutico o quirúrgico.⁴

El Modelo de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica fue diseñado por el Consejo de Salubridad General de la Secretaría de Salud para efectuar, mediante estándares basados en la implementación de procesos seguros, métodos que ayuden a prevenir y minimizar la ocurrencia de eventos adversos para el paciente. Este Modelo utiliza un enfoque sistemático: la integración de toda la organización mediante un trabajo interdisciplinario para el análisis y la toma de decisiones.¹

Los Estándares para la Implementación del Modelo en Hospitales se organizan en cinco bloques (**Figura 1**).

Dentro del bloque de Atención Centrada en el Paciente, se encuentra la Evaluación Inicial, cuyo propósito es determinar el alcance y la trascendencia de las acciones y barreras de seguridad para el mantenimiento de los niveles seguros para el paciente, además de dar fundamentos sólidos para sugerir a la Institución por qué, para qué y de qué manera implementarlos.¹



Figura 1. Bloques del Modelo de Seguridad del Paciente

La Evaluación Inicial implica identificar en forma coherente las necesidades y factores de riesgos específicos en cada paciente que pudieran impactar en el curso y desarrollo de su atención médica. Esta evaluación incluye 12 elementos (**Tabla 1**) y su realización es fundamental, ya que proporciona la información necesaria para otorgar al paciente tanto la atención que necesita, como brindarle el mejor entorno de cuidados, establecer un diagnóstico inicial y, finalmente, comprender la respuesta del paciente ante el trato que recibe.

El capítulo se centra en la evaluación de factores de riesgo psicológico. Para esta evaluación, cada institución tiene plena autonomía en cuanto a definir los procedimientos de valoración que deberán estar en concordancia con el contexto de la población objetivo. Esta valoración debe realizarse por personal de salud con funciones específicas conforme a lo especificado en el Sistema de Competencias y Capacitación del Personal, en el cual se puntualizan las competencias, aptitudes, conocimientos, educación y demás requisitos necesarios para otorgar los servicios y cubrir las necesidades del paciente.¹

La importancia de esta evaluación radica en la existencia de estados emocionales negativos que influyen para mal en la evolución de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y la recuperación de los pacientes.

Tabla 1. Elementos de Evaluación Inicial en el paciente

Historia clínica	Factores de riesgo psicológico
Evaluación de enfermería	Evaluación nutricional
Evaluación del dolor	Evaluaciones especializadas adicionales
Evaluación del riesgo de caídas	Planeación temprana del alta
Factores de riesgo social	Necesidades específicas de educación
Valores, costumbres y creencias	Barreras para el aprendizaje

Enfermar supone enfrentarse a un mundo que puede ser desconocido, amenazante y lleno de incertidumbre. La ansiedad y la depresión conllevan respuestas emocionales y fisiológicas que alteran el funcionamiento general de los pacientes, la morbimortalidad y los costos de atención al prolongar la estancia en la Institución. Detectar oportunamente los estados de ánimo ansiosos y depresivos en pacientes hospitalizados permite mejorar su recuperación y disminuir tanto su vulnerabilidad como los riesgos a los que está expuesto.³

La ansiedad es un estado emocional displacentero que se acompaña de cambios somáticos y psíquicos que pueden ocurrir como una reacción adaptativa, síntoma o síndrome, y acompaña a diversos padecimientos médicos y psiquiátricos.

La ansiedad es patológica por su presentación irracional, ya sea porque el estímulo está ausente, la intensidad es excesiva, la duración es injustificadamente prolongada o la recurrencia inmotivada. Puede manifestar sensaciones somáticas como tensión muscular, mareos, sudoración, palpitations, taquicardia, temblores y molestias digestivas y psíquicas (cognoscitivas, conductuales y afectivas) como intranquilidad, inquietud, nerviosismo, preocupación excesiva, miedos irracionales, ideas catastróficas y sensación de muerte inminente. La ansiedad altera los procesos mentales, tiende a producir distorsiones en la percepción de la realidad, del entorno y de sí mismo, interfiriendo con la capacidad de análisis y afectando, evidentemente, la funcionalidad del individuo.⁵

Por otra parte, la depresión se caracteriza por el decaimiento del estado de ánimo, disminución de la autoestima e incapacidad de experimentar placer. En este sentido, la depresión tiene tres tipos de manifestaciones: 1) afectivas, prevalecen sentimientos de tristeza y melancolía, además de pérdida general del interés; 2) cognitivas, caracterizadas por un

patrón de pensamientos distorsionados sobre sí mismo y los demás y 3) conductuales, afectan la conducta alimentaria, el ciclo sueño-vigilia, el deseo sexual, las relaciones interpersonales y la capacidad para resolver problemas de la vida diaria.⁶

El Sistema de Atención Centrada en el Paciente pretende realizar la Evaluación Inicial de factores de riesgo psicológico dentro de las primeras 24 horas de hospitalización en cada paciente, lo que permitirá identificar la sintomatología descrita y brindar la intervención psicoterapéutica adecuada en cada caso.¹ La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) es el instrumento de elección en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER) para cumplir este objetivo.

Desarrollada por Zigmond y Snaith en 1983 para la evaluación de síntomas cognitivos y afectivos de la ansiedad y la depresión en ámbitos hospitalarios, la HADS omite aspectos somáticos como insomnio, fatiga y pérdida del apetito para evitar traslaparlos con los síntomas de la enfermedad orgánica.⁷ Su aplicación es sencilla por reporte o autoaplicación, solicitando al paciente que informe su estado durante la semana previa a la entrevista, incluyendo ese día.^{6,8,9}

La HADS está compuesta por dos subescalas de siete reactivos cada una. Los reactivos impares determinan la presencia de sintomatología ansiosa y los pares la depresiva. Los reactivos para ansiedad se dirigen a conocer si la persona ha estado tensa, preocupada o ha tenido sensaciones de temor. Los reactivos de la subescala de depresión se centran en la anhedonia (incapacidad de sentir o experimentar placer y pérdida de interés en las actividades cotidianas) como síntoma nuclear del cuadro clínico.^{6,8,9}

La puntuación de cada subescala puede variar entre 0 y 21 puntos, cada grupo tiene cuatro opciones de respuesta que van desde un puntaje de cero (ausencia/mínima presencia= 0), hasta un puntaje máximo de 3 (presencia= 3). Cuanto mayor sea el puntaje obtenido, mayor será la sintomatología observada. Las escalas de puntuación señalan los siguientes rangos: 0-7 puntos indica normalidad, 8-10 puntos se considera dudoso o con presencia de síntomas asociados, 11-21 puntos sugieren la existencia de un problema clínico.

Desde su publicación, la HADS ha sido traducida a más de 25 idiomas y utilizada en poblaciones con diferentes padecimientos crónicos, lo que ha permitido su uso en contextos hospitalarios no psiquiátricos y en atención médica primaria. Las versiones alemana y neozelandesa demostraron una buena consistencia interna ($\alpha = 0.81$ a 0.90), y en cuanto a los valores de sensibilidad y especificidad, los resultados obtenidos fueron superiores a 0.80 .⁶

En España, López-Roig y cols. utilizaron la HADS en 484 pacientes con cáncer. En sus resultados observaron buena consistencia interna (α de Cronbach= 0.85 a 0.87) y parámetros adecuados de sensibilidad y especificidad.¹⁰ Por su parte, Cabrera y cols. evaluaron la existencia de ansiedad y depresión en 131 pacientes ambulatorios con fibromialgia de un Hospital de Alicante. La fiabilidad encontrada fue adecuada (α de Cronbach= 0.80 a 0.85) y la sensibilidad y especificidad fueron superiores al 70% para cada subescala. En ambos estudios los autores concluyeron que la HADS es útil como instrumento de muestreo para determinar detectar sintomatología ansioso-depresiva.¹¹

En nuestro continente, Rico y cols. reexaminaron las propiedades psicométricas de la HADS aplicándola en 89 pacientes colombianos con problemas oncológicos. Obtuvieron una adecuada consistencia interna (α de Cronbach= 0.85) y concluyen que la HADS es confiable, válida y de fácil aplicación y útil como prueba de tamizaje en el contexto oncológico.¹²

En población quirúrgica, Williams y cols. evaluaron en cuatro centros de atención geriátrica de Estados Unidos y Canadá a 148 pacientes dos días antes de su intervención quirúrgica. Se concluyó que la aplicación de la Escala puede brindar una orientación diagnóstica fiable sobre los síntomas de ansiedad preoperatorios.¹³ En otro estudio, Rodrigues y cols. utilizaron HADS en una muestra de 75 pacientes prequirúrgicos del Hospital Universitario de Sao Paulo, Brasil, para evaluar la asociación entre ansiedad y depresión, así como las complicaciones postquirúrgicas en pacientes programados a cirugía cardíaca, en los resultados encontraron que los síntomas de ansiedad y depresión preoperatorios pueden actuar como estresores adicionales; los autores consideran útil identificar a los pacientes que sufren síntomas de ansiedad, depresión o ambas para poder brindar intervenciones psicoterapéuticas en el preoperatorio y, con ello, disminuir las cargas ansiosas que ocurre.¹⁴

Derivado de su validación, confiabilidad, propiedades psicométricas y utilidad demostrada en otros países, se consideró su uso también en México.⁸ Su reproducción en diferentes poblaciones mexicanas ha demostrado ser útil para los propósitos de investigación de una población específica.^{8,15}

Tejero y cols. tradujeron la escala al español y determinaron valores de consistencia interna con coeficiente α de 0.81 y de 0.82 para las subescalas de ansiedad y depresión respectivamente; concluyendo que es un instrumento corto y fácil de aplicar.¹⁶ El costo bajo y la facilidad en cuanto al tiempo invertido en su aplicación, son algunas ventajas que tienen los cuestionarios sobre la entrevista formal realizada por un psicólogo o psiquiatra en el ámbito clínico.¹⁵

Rojas aplicó la HADS en población geriátrica de hospitales generales de la Ciudad de México y los hallazgos mostraron su utilidad en este tipo de población.¹⁷ Asimismo, Whaley aplicó la HADS en 40 pacientes mexicanos hospitalizados en la Unidad de Quemados de un hospital general de la Ciudad de México, encontrando que la Escala era una herramienta diagnóstica adecuada.¹⁸

López-Alvarenga y cols., en un estudio sobre la exactitud y utilidad diagnóstica de la HADS en una muestra de 75 pacientes obesos mexicanos, concluyeron que la Escala es altamente reproducible en sujetos con obesidad, además de haber obtenido coeficientes de validez interna muy altos. Sin embargo, también recomendaron tener precaución en cuanto al uso de la HADS como un instrumento diagnóstico, señalando su utilidad sólo como indicador clínico de la posible existencia de ansiedad, depresión o ambas.¹⁵

Villegas Pérez aplicó la HADS a 927 mujeres internadas en el Hospital General de la Mujer; los resultados mostraron una adecuada consistencia interna, ser un instrumento confiable, válido y de utilidad clínica en mujeres hospitalizadas mexicanas.¹⁹ Ornelas-Mejorada y cols. evaluaron la prevalencia de ansiedad y depresión en 203 mujeres mexicanas con diagnóstico

confirmado de cáncer de mamá en estadios 0-III. La prevalencia encontrada indica la importancia de proporcionar apoyo psicológico a las pacientes durante todo el proceso.²⁰

Noguera y cols. probaron las propiedades psicométricas del HADS en 150 pacientes mexicanos con tratamiento antirretroviral de la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Los autores demostraron que la Escala era una herramienta útil para la detección de casos de ansiedad y depresión en la población evaluada, además de caracterizarse por una adecuada consistencia interna, lo que podría sugerir su utilización en grupos similares.⁸

Galindo y cols. determinaron las propiedades psicométricas de la HADS en una muestra con 400 pacientes oncológicos de entre 16 y 80 años de edad. Los autores concluyeron que la HADS también mostró en estos pacientes una consistencia y confiabilidad aceptables, en relación con la reportada por otros autores. En adición, una ventaja de la versión utilizada de la HADS para esta población fue que no incluyó síntomas somáticos que podrían explicarse por el cáncer y su tratamiento; por tanto, el haber identificado estas afecciones psicológicas permitió una oportuna derivación de los pacientes a los sistemas de salud mental.⁹ Finalmente, Barriguete Meléndez y cols. realizaron la validación de la Escala en población con trastorno de la conducta alimentaria en una muestra de 325 personas que acudieron a una clínica privada en la Ciudad de México. Los responsables de este trabajo concluyeron que la HADS es una escala confiable, válida y útil como prueba de tamizaje para evaluar en los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria la presencia de ansiedad y depresión.⁶

Sin embargo, antes de considerar el uso de la HADS como única herramienta diagnóstica, cabe subrayar que no debe reemplazar una aproximación clínica para llegar al diagnóstico final del paciente, pero auxiliarse de este tipo de instrumentos puede mejorar la detección de los síntomas ansiosos y depresivos que ocurren con frecuencia en la población en medios hospitalarios y que, lamentablemente, no se diagnostican con oportunidad.

FUENTES CONSULTADAS

1. Consejo de Salubridad General. Estándares para Implementar el Modelo en Hospitales del sistema Nacional de Certificación de establecimientos de Atención Médica. México, 2018;1-318. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/certificacion-establecimientos/modelo_de_seguridad/hospitales/Estandares-Hospitales-Edicion2018.pdf.
2. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Respuesta fundamental a las enfermedades no transmisibles para el cumplimiento de la Agenda 2030. https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=article&id=1349:fundamental-respuesta-a-enfermedades-no-transmisibles-para-el-cumplimiento-de-la-agenda-2030&Itemid=499.
3. Anguiano Serrano SA, Mora Miransa MA, Reynoso Erazo L, Vega Valero CZ. Prevalencia de ansiedad y depresión en docentes. *Eureka* 2017;14(1):24-138.
4. Salas Hernández J. Informe anual de autoevaluación del Director General del Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, 2018;1-150.
5. Secretaría de Salud. Guía práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el Adulto. México, 2010. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/392_IMSS_10_Ansiedad/EyR_IMSS_392_10.pdf.
6. Barriguete Meléndez JA, Pérez Bustinza AR, de la Vega Morales RI, Barriguete Chávez-Peón P, Rojo Moreno L. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Mexican population with eating disorders. *Rev Mex Trastor Aliment* 2017;8(2):123-130.

7. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-370.
8. Noguera Orozco MJ, Pérez Terán B, Barrientos Casarrubias V, Robles García R, Sierra Madero JG. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS): Validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicol Iberoam* 2013;21(2):29.
9. Galindo O, Benjet C, Juárez García F et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en una población de pacientes oncológicos mexicanos. *Salud Ment* 2015;38(4):253-258.
10. López Roig S, Pastor-Mira M, Terol Cantero M. Ansiedad y depresión. Validación de la Escala HAD en pacientes oncológicos. *Rev Psicol Salud* 2000;12(2):127-155.
11. Cabrera V, Martín-Aragón M, Terol M del C, Núñez R, Pastor M de los Á. La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en fibromialgia: análisis de sensibilidad y especificidad. *Ter Psicol* 2015;33(3):181-193.
12. Rico JL, Restrepo M, Molina M. Adaptación y validación de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD) en una muestra de pacientes con cáncer del Instituto Nacional De Cancerología de Colombia. *Av Medición* 2005;3:73-86.
13. Williams JB, Alexander KP, Morin J-F et al. Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2013;111(1):137-142.
14. Rodrigues HF, Furuya RK, Dantas RAS, Rodrigues AJ, Dessotte CAM. Association of preoperative anxiety and depression symptoms with postoperative complications of cardiac surgeries. *Rev Lat Am Enfermagem* 2018;26:e3107.
15. López-Alvarenga JC, Vázquez-Velázquez V, Arcila-Martínez D, Sierra-Ovando ÁE, González-Barranco J, Salín-Pascual RJ. Exactitud y utilidad diagnóstica del Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos. *Rev Investig Clin* 2002;54(5):403-409.
16. Tejero A, Guimera E, Farre J, Peri J. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depresión Scale) en población psiquiátrica: Un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev del Dep Psiquiatr Fac Med Barcelona* 1986;13:233-238.
17. Rojas G. Evaluar la validez de la escala de depresión geriátrica (GDS) y la escala de ansiedad y depresión para hospitales generales (HADS). Tesis de maestría. Facultad de Medicina, Depto de Psiquiatría, UNAM, México, 1991.
18. Whaley Sánchez J. Diagnóstico de ansiedad y depresión en pacientes quemados (Escala HAD como una herramienta diagnóstica). Tesis de maestría. Facultad de Medicina, Depto de Psiquiatría, UNAM, México, 1992.
19. Villegas Pérez G. Reporte de experiencia profesional. Facultad de Psicología, UNAM, México, 2004.
20. Ornelas-Mejorada RE, Tufiño Tufiño MA, Sánchez-Sosa JJ. Ansiedad y depresión en mujeres con cáncer de mama en radioterapia: prevalencia y factores asociados. *Acta Investig Psicol* 2011;1(3):401-414.

CUIDADORES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES. REPERCUSIONES

Casandra Pineda Sánchez, Viridiana Peláez Hernández

*Bésame, bésame mucho,
que tengo miedo a perderte, perderte después.
Piensa que tal vez mañana, yo ya estaré lejos...*
Consuelo Velázquez

RESUMEN

El incremento exponencial de las enfermedades crónicas evidencia la necesidad de personas que se hagan cargo del cuidado de aquéllos que las padecen; a estas personas se les llama cuidadores primarios y se dividen en formales e informales.

Los cuidadores primarios formales son profesionales que han recibido capacitación sobre las necesidades y cuidados que requieren los pacientes, tienen horarios establecidos, reciben una remuneración económica y establecen un menor vínculo afectivo. Sin embargo, esto puede traer afectaciones en su salud mental, principalmente ansiedad y depresión, disminución de la calidad de vida y mayor riesgo de padecer síndrome de burnout y mobbing.

Los cuidadores primarios informales son, generalmente, familiares que asumen la responsabilidad de cuidar al paciente sin haber recibido capacitación, tienen un vínculo afectivo y suelen estar disponibles en todo momento. Esto llega a sobrepasar la capacidad física y mental del cuidador, lo que favorece que sufra afectaciones como ansiedad, depresión, mala calidad de vida, baja autoeficiacia y altos índices de sobrecarga.

Por lo anterior, evaluar el estado de los cuidadores primarios es esencial para brindarles el apoyo multidisciplinario que requieran para evitar o reducir las consecuencias negativas que acarrea el exceso de trabajo.

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida pasó de 36.9 años en 1930 a 75.2 en 2016, lo cual tiene implicaciones sustanciales. Esta transición ha evidenciado el preocupante incremento del número de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT); las personas, al vivir más, tienen mayor riesgo de desarrollar y morir por estas causas. De hecho, hasta 2014, las principales causas de mortalidad corresponden a ECNT.¹

Lo anterior implica una demanda cada vez mayor de atención y cuidados sanitarios que han visto superada su capacidad, situación que ha obligado a pasar del esquema de atención hospitalaria a la atención en casa centrada en el paciente, lo que implica nuevas capacidades, colaboración interdisciplinaria y apoyo familiar,² así como la necesidad de personas que se responsabilicen del cuidado de los pacientes y les ayuden a realizar las actividades que no puedan hacer por sí mismos. A estas personas se les ha llamado cuidadores primarios³ y se clasifican en formales e informales.

LOS CUIDADORES PRIMARIOS

EL CUIDADOR PRIMARIO FORMAL

Los cuidadores primarios formales (CPF) son profesionales especializados que han recibido información y capacitación sobre los cuidados que requiere el paciente, dan atención con horarios establecidos y establecen un menor compromiso afectivo.⁴ Aun así, debido a su labor, sufren afectaciones en su salud mental, principalmente ansiedad y depresión.⁵ Atender a una persona, hasta en sus más simples necesidades, puede resultar una tarea difícil y absorbente.⁶

Una de las principales consecuencias del cuidado formal es la presencia del síndrome de burnout.⁷ Éste se caracteriza por agotamiento, despersonalización y baja realización personal, reflejados en un pobre desempeño laboral como consecuencia de factores de estrés prolongado, que incluye la esfera emocional y las relaciones interpersonales en el trabajo.⁸

En general, el factor central desencadenante del síndrome de burnout es el excesivo agotamiento emocional que gradualmente lleva a un estado de distanciamiento emocional y cognitivo de las actividades diarias, con la consecuente incapacidad de responder de manera adecuada a las demandas de servicio como resultado de la insatisfacción y de las pobres expectativas personales. Junto con el distanciamiento, ocurre una despersonalización caracterizada por indiferencia y actitudes cínicas hacia las responsabilidades o hacia las personas que demandan la atención del CPF.

Un estudio realizado en Líbano con residentes médicos arrojó que el 80% de éstos presentaron altos niveles de burnout, principalmente por agotamiento; las mujeres fueron las más afectadas al trabajar más de 80 horas por semana.⁹ Un metaanálisis realizado para encontrar la prevalencia de burnout en enfermeras de urgencias encontró que el 31% de ellas mostraba alto agotamiento (95% CI), 36% alta despersonalización (95% CI) y 29% baja realización personal (95% CI).¹⁰

Algunos de los factores de riesgo para desarrollar este síndrome son sobrecarga de trabajo, dificultades con otros miembros del personal, problemas sindicales, tratamiento en condiciones críticas de enfermedad, casos difíciles o sin esperanza, falta de tiempo, subutilización de habilidades, ambigüedad acerca del futuro, falta de autonomía, escasez de recursos y salarios bajos.¹¹ También se encontró que desempeñar el puesto de enfermera o auxiliar de enfermería, trabajar más de ocho horas diarias, no descansar ningún día a la semana o solamente uno, tener menos de 15 años de antigüedad en el puesto, tener estudios de secundaria, no tener pareja, pero sí hijos y tener una evaluación de sobrecarga leve del cuidador eran variables que predecían la aparición de burnout importante.

Además del síndrome de burnout se ha encontrado que el ser cuidador formal afecta otras áreas. Por ejemplo, Carta y cols. encontraron que la presencia de trastorno depresivo mayor es más del doble en el personal de salud que la muestra de la población normativa (33.3% vs. 14.1%, $p < 0.0001$). Respecto a la calidad de vida, encontraron que ser hombre (0.107), tener entre 50 y 70 años (0.187) y pertenecer al departamento de cardiología, oftalmología y oncología (0.532, 0.421 y 0.454, respectivamente) afecta negativamente la calidad de vida ($p < 0.05$).¹²

En el Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) se evaluaron las características psicológicas del personal de salud de todas las áreas. El estudio encontró que la calidad de vida, ansiedad, depresión, burnout, mobbing y deterioro cognitivo estaban afectados en el personal de salud.¹³ Los resultados preliminares se muestran en la **Tabla 1**.

Existe disminución en la calidad de vida, siendo la salud general, vitalidad y salud mental las categorías más afectadas. En relación con aspectos emocionales, el 17.5% padece depresión y el 55.3% ansiedad en algún grado.

Respecto al desempeño de su trabajo, 12% manifiesta burnout y 21.6% se encuentra en riesgo de desarrollar este trastorno, el síntoma más referido es la baja realización personal. Además de que el 37.8% reporta padecer mobbing en alguna medida. Finalmente, el 68.9% de los participantes tiene afectación de las funciones cognitivas, debido probablemente a los aspectos emocionales y cognitivos mencionados.

El cuidado de la salud física y mental del personal de salud requiere incluir medidas integrales contra los factores de riesgo colectivos e individuales. Los administradores y directivos de instituciones de salud, así como los familiares de pacientes deberían considerar la salud de los CPF para garantizar la atención adecuada del paciente.¹⁴ Desde el punto de vista institucional, contar con personal en condiciones emocionales alteradas deteriora el ambiente laboral y es generador de conflictos con los compañeros de trabajo y con los integrantes de su familia.¹⁵

Tabla 1. Resultados de la evaluación psicológica (n= 74)

Variable	
Edad	44.51 ± 9.27 años
Sexo	83.78% mujeres
Calidad de vida	76.51 ± 15.28
Función física	85.13 ± 24.45
Rol físico	83.10 ± 32.34
Dolor crónico	86.14 ± 23.46
Salud general	50 ± 24.48
Vitalidad	56.98 ± 31.38
Función social	90.54 ± 22.92
Rol emocional	80.40 ± 32.91
Salud mental	64.42 ± 22.09
Depresión	
Leve	11 (14.8%)
Moderada	2 (2.7%)
Ansiedad	
Leve	29 (39.1%)
Moderada	10 (13.5%)
Alta	2 (2.70%)
Burnout	
Presente	9 (12.1%)
En riesgo	16 (21.6%)
Agotamiento emocional	14 (18.9%)
Despersonalización	26 (35.1%)
Baja realización personal	56 (75.6%)
Moobing	
Alta	4 (5.4%)
Media	8 (10.8%)
Baja	16 (21.6%)
Deterioro cognitivo	57 (68.9%)

El Consejo Nacional de Población (CONAPO) estima que en México hay 42 millones de personas que requieren algún tipo de cuidado; 33 millones son menores de 15 años y nueve millones adultos mayores de 65.¹⁶ De los hogares urbanos mexicanos, el 52% tienen al menos un integrante en condición de dependencia, según la Encuesta Laboral y de Corresponsabilidad Social (ELCOS) de 2012 del Instituto Nacional de Estadística (INEGI).¹⁷

EL CUIDADOR PRIMARIO INFORMAL

El cuidador primario informal (CPI) es aquél que asume la responsabilidad total del paciente ayudándole a realizar todas las actividades que no puede realizar por sí solo; generalmente es un miembro de la red social inmediata (familiar, amigo o incluso vecino), que no recibe ayuda económica ni capacitación previa para la atención del paciente.¹⁸ En México, el perfil psicosocial del CPI corresponde a una mujer casada, entre 30 y 60 años, con nivel educativo bajo, dedicada al hogar y con parentesco directo con el paciente.^{19,20}

Los datos obtenidos en el Servicio de Cardiología del INER confirman lo anterior. Se encontró que alrededor del 70% de los CPI son mujeres con una edad promedio de 55 años y con un nivel de escolaridad predominantemente bajo (**Tabla 2**).

Tabla 2. Datos demográficos de cuidadores primarios informales (n= 62)

Variable	
Edad	55 ± 13.27 años
Sexo	70.96% mujeres
Escolaridad	
Analfabeta	4 (6.4%)
Primaria	11 (17.8%)
Secundaria	15 (24.2%)
Preparatoria	12 (19.4%)
Carrera técnica	6 (9.6%)
Licenciatura	11 (17.8%)
Posgrado	3 (4.8%)

En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) conceptualizó al CPI como la persona del entorno de un paciente que asume voluntariamente el papel de responsable de éste; en amplio sentido, este individuo está dispuesto a tomar decisiones por el paciente y a cubrir sus necesidades básicas, ya sea de manera directa o indirecta.³ Las tareas del cuidador se centran en tres acciones: las responsabilidades del cuidado mismo, participar en la toma de decisiones de manera conjunta con el paciente y fungir como apoyo emocional del paciente, dejando de lado al cuidador como persona.¹⁹

El cuidado puede llegar a prolongarse por varios años y ser fuente de múltiples repercusiones negativas en la vida de los CPI, tanto en su salud física como mental.^{21,22} Conforme transcurre el tiempo, aumenta la carga física y psíquica del CPI, se responsabiliza por completo

de la vida de su familiar y pierde paulatinamente su independencia.²³ En consecuencia, se desatiende a sí mismo, no toma el tiempo necesario para sus actividades y abandona sus pasatiempos. Esta atención sobrepasa la propia capacidad física y mental del cuidador, conformando un evento estresante crónico que genera sobrecarga.²⁴

La sobrecarga del cuidador es un estado psicológico que resulta de la combinación de trabajo físico, presión emocional, restricciones sociales y demandas económicas que surgen al cuidar a un enfermo crónico.²⁵

Una revisión sistemática realizada en 2018²⁶ mostró que en los cuidadores de pacientes en diálisis, el que sean más dependientes, el tener más tiempo en tratamiento de diálisis y el tener poco apoyo social fueron las variables más influyentes para la aparición de la sobrecarga.

Los datos encontrados en el Servicio de Cardiología del INER muestran presencia de sintomatología ansiosa y depresiva en los cuidadores. La mayoría de ellos perciben que son moderadamente autoeficaces para brindar el cuidado a su paciente. Además, más de la mitad relata algún grado de sobrecarga ocasionada por el cuidado (**Tabla 3**).

Tabla 3. Datos descriptivos de cuidadores primarios informales (n= 62)

Variable	
Depresión	
Leve	13 (21%)
Moderada	5 (8%)
Severa	1 (1.6%)
Ansiedad	
Leve	26 (41.9%)
Moderada	10 (16.1%)
Severa	2 (3.2%)
Autoeficacia	
Baja	20 (32.2%)
Moderada	24 (38.8%)
Alta	18 (29%)
Sobrecarga	
Leve	18 (29%)
Intensa	17 (27.4%)
Calidad de vida	68.79 ± 20.57

De igual forma, se ha encontrado que existe una relación negativa entre la autoeficacia percibida y la sobrecarga; es decir, un nivel bajo de autoeficacia aumenta el nivel de sobrecarga y viceversa (**Tabla 4**).²⁷

Tabla 4. Diferencias en sexo, edad y tiempo de cuidado respecto al nivel de sobrecarga

	Sobrecarga	Impacto del cuidado	Relación interpersonal	Expectativas de autoeficacia
Autoeficacia afectiva	-0.549*	-0.486*	-0.476*	-0.272*
Autoeficacia cognitiva	-0.383*	-0.296*	-0.315*	-0.318*
Autoeficacia conductual	-0.465*	-0.417*	-0.353*	-0.253*
Total global autoeficacia	-0.592*	-0.505*	-0.466*	-0.369*

*p < 0.05.

Un estudio realizado en cuidadores de pacientes con cáncer de cabeza y cuello reveló que el área de impacto del cuidado es la más afectada. También se demostró que, a menor conocimiento de los cuidadores sobre la enfermedad de sus pacientes, mayor es la carga.²⁸

El cuidado de un paciente crónico también puede tener repercusiones en diversas dimensiones de la calidad de vida del CPI. La OMS define calidad de vida como la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistemas de valores e intereses. De esta forma, el asumir el rol de CPI propicia que dejen de lado sus propias necesidades lo que afecta en su calidad de vida en algunas de las siguientes dimensiones:^{29,30}

Física: sedentarismo, menos horas de sueño y de descanso, fatiga, náuseas, falta de apetito, dolores y malestar en general.

Social: reducción del margen de participación social, aislamiento y retraimiento.

Psicológico: mala salud mental, ansiedad, depresión, sentimientos de culpa, angustia, ira, problemas de memoria, irritabilidad.

Espiritual: incertidumbre, desesperanza y pérdida de valores.

Aunque el hecho de cuidar a un paciente no repercute negativamente en la calidad de vida de los cuidadores formales e informales, sí existen ciertos factores de riesgo que favorecen su aparición,²⁹ entre ellos destacan el pasar la mayoría del tiempo al cuidado del paciente, llevar más de un año atendiéndolo, edad, enfermedad del familiar, esfuerzo dedicado, nivel socioeconómico, red de apoyo y tener que atender al mismo tiempo otras responsabilidades propias del cuidador.³¹

Por todo lo anterior, la evaluación del estado del CPI es esencial para brindar apoyo si se requiere. Existen diversos instrumentos para evaluar el estado físico y emocional de los cuidadores sin dejar de lado la entrevista y la observación clínica, entre los cuales se encuentran la entrevista de Sobrecarga del Cuidador Zarit, que mide la carga percibida por el cuidador,³² y el Apgar familiar, que muestra cómo perciben los miembros de la familia el nivel de funcionamiento de la unidad familiar de forma global.³³

Ahora bien, como el ser cuidador de un paciente con alguna enfermedad crónica es una situación compleja, es necesario diseñar e implementar programas de intervención que ayuden a mejorar los aspectos negativos del cuidado, ya que esto también impacta en la calidad que recibe el paciente.

En general, la terapia cognitivo conductual (TCC) es la que mejores resultados ha demostrado. Tiene como objetivo reducir los síntomas y conseguir un mejor funcionamiento para llegar a la remisión del problema. Se enfoca en las tareas que enfatizan el aquí y el ahora, en la racionalización y en la solución de problemas.³⁴

Algunas técnicas que se recomiendan para la ansiedad son respiración diafragmática, relajación muscular progresiva y relajación autógena. Estas técnicas buscan reducir el estado de activación fisiológica, facilitando la recuperación de la calma. Por tanto, sus efectos no sólo son a nivel fisiológico sino también a nivel emocional, cognitivo y conductual.³⁵

Para combatir la depresión puede utilizarse activación conductual y el modelo de solución de problemas. Esta última está dirigida a afrontar las experiencias estresantes de la vida y así identificar y llevar a cabo las opciones de afrontamiento más adaptativas y eficientes. Su objetivo es optimizar el funcionamiento de la persona previendo las recaídas y el desarrollo de nuevos problemas maximizando la calidad de vida.³⁵

En los últimos años, se ha visto que la terapia de solución de problemas es eficaz para tratar la depresión, la obesidad, el cáncer y la diabetes, también ayuda a aquéllos que buscan perder peso, así como a los cuidadores y a los adultos con alguna enfermedad mental.³⁶⁻³⁹

El común denominador debe ser la información; por ello, la psicoeducación es una herramienta básica que debe dejar bien en claro qué es un cuidador primario, cuáles son sus derechos, sus límites y las consecuencias de su actividad para ayudarle a evitar o reducir los aspectos negativos.

Finalmente, y considerando la importancia que ejercen los cuidadores formales e informales, es de suma importancia que el sistema de salud los aborde en forma multidisciplinaria

para planificar estrategias de prevención e intervención integral que permitan cuidar de su salud y la del paciente.

FUENTES CONSULTADAS

- Soto-Estrada G, Moreno-altamirano L. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Rev Fac Med UNAM* 2016;59(6):8-22.
- OMS. Colaboremos por la salud. Información sobre la salud en el mundo, 2006.
- López-Gálvis CR, Pinzón-Rocha ML, Romero-González E. Comparison between care taker's abilities among chronic illness caretakers in the city of Villavicencio, in the province of Meta. *Av Enfermería* 2004;XXII(1):4-26.
- Rodríguez-Rodríguez P. El apoyo informal a las personas mayores en España y la protección social a la dependencia. *Del familismo a los derechos de ciudadanía. Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005;40(Supl 3):5-15.
- Bell CM, Araki SS, Neumann PJ. The association between caregiver burden and caregiver health-related quality of life in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15(3):129-136.
- Hernández Zamora ZE, Ehrenzweig Sánchez Y. Percepción de sobrecarga y nivel de burnout en cuidadores formales del adulto mayor institucionalizado. *Enseñanza Investig Psicol* 2008;13(1):127-142.
- Elena H, Sandra C, Guadalupe LM. Estrategias de afrontamiento ante el estrés laboral en enfermeras. *Artemisa* 2007;15(3):161-166.
- Schaufeli WB, Maslach C, Marek T. Professional burnout: recent developments in theory and research. Routledge. 2017:57.
- Ashkar K, Romani M, Musharrafieh U, Chaaya M. Prevalence of burnout syndrome among medical residents: experience of a developing country. *Postgrad Med J* 2010;86(1015):266-272.
- Gómez-Urquiza JL, De la Fuente-Solana EI, Alben-dín-García L, Vargas-Pecino C, Cañadas-De laFuente GA. Prevalence of burnout syndrome in emergency nurses: a meta-analysis. *Crit Care Nurse* 2017;37(5):1-10.
- Menezes de Lucerna Carvalho VA, Fernández Calvo B, Hernández Martín L, Ramos Campos F, Contador Castillo I. Resiliencia y el modelo burnout-engagement en cuidadores formales de ancianos. *Psicothema* 2006;18(4):791-796.
- Carta MG, Preti A, Portoghese I et al. Clinical practice & epidemiology in risk for depression, burnout and low quality of life among personnel of a university hospital in Italy is a consequence of the impact one economic crisis in the welfare system? *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2017;13(13):156-167.
- Juárez-García A, Idrovo AJ, Camacho-Ávila A, Placencia-Reyes O. Síndrome de burnout en población mexicana: una revisión sistemática. *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz* 2014;37(2):159-176.
- Kandelman N, Mazars T, Levy A. Risk factors for burnout among caregivers working in nursing homes. *J Clin Nurs* 2018;27(1-2):e147-e153.
- Gil-Monte PR, Ma J. Perspectivas teóricas y modelos interpretativos para el estudio del síndrome de quemarse por el trabajo. *Ann Psicol* 1999;15(2):261-268.
- SEDESOL, SEGOB, INAPAM. Programa nacional gerontológico. 2018.
- La RDE, Individual E, El EN. Encuesta laboral y de Corresponsabilidad Social 2012. 2012 (hoja 5).
- Islas Salas NL, Ramos del Río B, Aguilar Estrada MG, García Guillén M de L. Perfil psicosocial del cuidador primario informal del paciente con EPOC. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(4):266-271.
- Herrera CR. Cuidador: ¿concepto operativo o prelu-dio teórico? *Enferm Univ* 2011;8(1):49-54.
- Flores Villavicencio ME, Fuentes Laguna HL, González Pérez GJ et al. Main characteristics of the informal primary caregiver of hospitalized older adults. *Nure Inv* 2017;14(88):1-16.
- Orea Tejeda A, González Islas D, Peláez Hernández V, Pineda Juárez J, Hernández Zenteno R. *Corazón-pulmón: una alianza indisoluble*. Porrúa, México, 2018.
- Barrón Ramírez BS, Alvarado Aguilar S. Desgaste físico y emocional del cuidador primario en cáncer. *Cancerología* 2009;4:39-46.
- Escudero B, Díaz E, Pascual O. Cuidadores informales. Necesidades y ayudas. *Rev Rol Enf.* 2001;24(3):183-189.
- Giraldo CI, Franco GM, Correa LS, Salazar MO, Tamayo AM. Cuidadores familiares de ancianos: quiénes son y cómo asumen este rol. *Rev Fac Nal Salud Publica* 2005;23(2):7-15.
- Andrews G, Poulton R, Skoog I. Lifetime risk of depression: restricted to a minority or waiting for most? *Br J Psychiatry* 2002;187:495-497.
- Priego EA, Arana Ruiz AI, Garrido Blanco R, Crespo Montero R. Análisis de la sobrecarga del cuidador del paciente en diálisis. *Enferm Nefrol* 2018;21(3):213-224.
- Pablo Santiago R, Domínguez Trejo B, Peláez Hernández V, Rincón Salazar S, Orea Tejeda A. Sobrecarga y auto-eficacia percibida en cuidadores primarios informales de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Clin Med Fam* 2016;9(3):152-158.

- 28.** Martínez DL, Lorenzo RA, Llantá AMC. Carga del cuidador en cuidadores informales primarios de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2019;18(1):126-137.
- 29.** Archury DM, Castaño Riaño HM, Gómez Rubiano LA, Guevara Rodríguez NM. Calidad de vida de los cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas con parcial dependencia. *Investig Enf Imagen Desarrollo* 2011;13(1):27-46.
- 30.** Larrañaga I, Martín U, Bacigalupe A, Begiristáin JM, Valderrama MJ, Arregi B. Impacto del cuidado informal en la salud y la calidad de vida de las personas cuidadoras: análisis de las desigualdades de género. *Gac Sanit* 2008;22(5):443-450.
- 31.** González Castro U, Reyes Luna AG. Algunos aspectos del proceso que viven los cuidadores primarios de un enfermo crónico degenerativo. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala* 2012;15(2):636-661.
- 32.** Alpuche Ramírez VJ, Ramos del Río B, Rojas Rus-sel ME, Figueroa López CG. Validez de la entrevista de carga de Zarit en una muestra de cuidadores primarios informales. *Psicol Salud* 2013;18(2):237-245.
- 33.** Suarez Cuba M, Alcalá Espinoza M. Apgar familiar: una herramienta para detectar disfunción familiar. *Rev Médica La Paz* 2014;20(1):53-57.
- 34.** Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy : a review of meta-analyses. *Cognit Ther Res* 2012:427-440.
- 35.** Ruiz Fernández MA, Díaz García MI, Villalobos Crespo A. *Manual de técnicas de intervención cognitivo conductual*. UNED, Bilbao, 2012.
- 36.** Malcarne V, Ko C, Roesch S, Banthia R, Robins Sadler G. Problem-solving therapy for spouses of men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2019;28(3).
- 37.** Cuijpers P, Wit L De, Kleiboer A, Karyotaki E, Ebert DD. Problem-solving therapy for adult depression: an updated. *Eur Psychiatry* 2018;48:27-37.
- 38.** Albert SM, Ph D, King J et al. Depression agency-based collaborative : effect of problem- solving therapy on risk of common mental disorders in older adults with home care needs. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019:1-6.
- 39.** Bell AC, Zurilla TJD. Clinical psychology review problem-solving therapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2009;29(4):348-353.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y REGULACIÓN EMOCIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIORRESPIRATORIA

Guadalupe Lizzbett Luna Rodríguez, Viridiana Peláez Hernández, Francisco Alejandro Figueroa Herrera

*...huelas a quererlo todo,
sin que importe el tiempo,
sin que importe el modo.
Huelas a tocar el cielo
en el estallido final del deseo...*
Alberto Cortez

RESUMEN

La insuficiencia cardiorrespiratoria (ICR) incluye diversas comorbilidades fisiológicas y emocionales como estrés psicológico, depresión y ansiedad que agravan los síntomas físicos y psicológicos.

Uno de los factores más importantes involucrados en el proceso de la salud y la enfermedad es la regulación emocional, asociada con diversas respuestas fisiológicas; entre ellas la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), que es el biomarcador empleado para estudiar la relación entre el estado fisiológico y la regulación emocional. Sin embargo, es poca la investigación que se ha realizado sobre la regulación emocional en pacientes con ICR.

Un estudio transversal con 25 pacientes ambulatorios que analizó sus patrones de VFC mediante un perfil psicofisiológico de regulación emocional encontró que aquéllos que padecen ICR tienen una mejor regulación emocional ante imágenes positivas con VFC alta, pero frente a imágenes negativas no alcanzan una adecuada recuperación, generando una

sobreactivación simpática asociada con una diferenciación en la regulación emocional y fomentando un estado psicológico que aumenta los factores de riesgo, por lo que son importantes las intervenciones interdisciplinarias para el manejo de emociones de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

Las emociones son factores importantes para la adaptación de los organismos a distintas situaciones y se vinculan con procesos cognitivos como la memoria, la toma de decisiones y el aprendizaje. También se asocian con el proceso salud-enfermedad, debido al tipo y frecuencia con que se manifiestan ciertas respuestas emocionales, las cuales son sometidas a un proceso modulador: la regulación emocional. Este proceso no sólo modifica las condiciones de la experiencia emocional, sino también sus componentes, todo en función de los objetivos o motivaciones de cada individuo.

Aunque la evidencia científica vincula la experiencia y la regulación emocional con el surgimiento y el curso de alteraciones psicológicas y enfermedades físicas,¹ es necesario profundizar y delimitar los mecanismos involucrados en esta relación.

En la actualidad, algunos de los elementos que mayores aportes han realizado al estudio interdisciplinario de estas variables son la psicofisiología, la psicología cognitiva y las neurociencias. En este capítulo se abordan aspectos generales de las emociones, su regulación y medición desde aspectos psicofisiológicos, así como su asociación con enfermedades crónicas no transmisibles.

LAS EMOCIONES

Desde una perspectiva multidimensional,² las emociones se describen como fenómenos de corta duración, originados por algún estímulo interno o externo valorado como relevante por el organismo, cuya respuesta posibilita el logro de una meta. También contienen un sustrato adaptativo y neuronal, ya que son reguladas por estructuras subcorticales y circuitos neuronales determinados genética y evolutivamente.³

Las emociones son generadas cuando se valora una situación intra o interpersonal, la cual funciona como mediadora entre un estímulo y el tipo de respuesta emocional del individuo, la cual es influenciada, también, por las características del estímulo y por factores individuales.^{2,4}

A partir del procesamiento emocional surge la categorización de las emociones en desagradables (miedo, tristeza e ira) y agradables (alegría). El asco, aunque se le considera una emoción desagradable, se diferencia debido a que mantiene un marcado origen evolutivo, aunque todas las emociones impliquen un proceso de adaptación al entorno.⁵

El modelo neurovisceral del fenómeno afectivo propuesto por Thayer y Lane,⁶ concibe la emoción como un indicador de la integración, sostiene que las respuestas emocionales conllevan aspectos centrales y elementos periféricos cuya estructura principal es la red

central autonómica (RCA), integrada por elementos de un sistema de regulación interna en el que se incluyen la ínsula, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, núcleo ambiguo, médula ventrolateral, médula ventromedial y campo medular tegmental.⁶

La RCA recibe información tanto visceral como de regiones de procesamiento sensorial y las integra para generar una respuesta aferente de las ramas simpáticas y parasimpáticas y así controlar las respuestas visomotoras, neuroendócrinas y conductuales implicadas en la respuesta adaptativa.

La regulación emocional (RE) es elegir cuándo y cómo manifestar cierta emoción, considerando que el proceso regulatorio puede llevarse a cabo antes, durante o después del evento.⁷ El objetivo final de la RE es modificar la dinámica de los componentes del fenómeno emocional para alcanzar una meta,⁸ y su eficacia está en función de la integración de la información interna y externa.

El modelo neurovisceral afirma que en la intercomunicación entre el corazón y el encéfalo, la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es vista como un biomarcador de regulación top-down^{6,9} y de modulación de conductas adaptativas, actividad cognitiva y RE.¹⁰ Cabe mencionar que con la edad disminuye el funcionamiento de diversas funciones físicas y mentales, entre ellas el funcionamiento psicofisiológico y la RE, por lo que la población adulta mayor tiende a expresar un nivel de bienestar más alto.

Se considera que la RE de los adultos es diferente, esto como resultado de los cambios observados a nivel de la corteza del cíngulo anterior (CCA) y la amígdala durante el envejecimiento.¹¹ En los adultos mayores, las respuestas fisiológicas asociadas con la presencia de emociones son diferentes a la encontradas en adultos jóvenes porque el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso autónomo (SNA) tienen una actividad menor. Este proceso modifica la propiocepción, la interocepción y la flexibilidad de la respuesta emocional,¹² así como una reducción en la actividad fisiológica frente a la exposición de estímulos emocionales en comparación con jóvenes, en especial si los estímulos presentan una valencia negativa.¹³

En la actualidad es posible valorar los efectos de los estímulos tanto en el aspecto conductual como en los cambios humorales y autonómicos asociados¹⁴ mediante distintos esquemas de inducción de estados emocionales. Se utilizan distintas estrategias de evaluación cuya aplicación dependerá del objetivo de cada investigación, destacándose entre éstas las implícitas y las explícitas.

En las evaluaciones implícitas, el objetivo principal es examinar y cuantificar la conducta relacionada con un evento emocional sin que los individuos estén conscientes de que sus respuestas conductuales registradas aportan información al experimentador sobre su estado emocional. Se miden principalmente tiempos de reacción y movimientos corporales, desde los gruesos hasta los cambios más sutiles de la expresión emocional. Por otro lado, la evaluación explícita analiza los sucesos conductuales ocurridos en un contexto de estimulación emocional determinado y toman en cuenta tres tipos de manifestaciones: informes verbales, conducta externa y respuestas fisiológicas.¹⁴

Uno de los métodos más utilizados de evaluación explícita es el International Affective Picture System (IAPS). Este sistema contiene una serie de fotografías de personas, objetos y eventos asociados con experiencias humanas que permiten al sujeto de estudio evocar diferentes emociones y valora tres dimensiones: la valencia afectiva, la activación o arousal y el control. Para el registro de la expresión conductual pueden emplearse herramientas como la videograbación y la electromiografía de superficie (EMG).¹⁵ El IAPS también puede evaluar las expresiones no verbales, pero éstas se encuentran influenciadas por la cultura y las normas sociales.^{4,16}

Una de las respuestas más empleadas en el estudio de las emociones es la actividad cardiovascular, registrada mediante un electrocardiograma (ECG) o fotopletimógrafo, para estimar los indicadores importantes de las respuestas emocionales a nivel psicofisiológico a través de la VFC.^{17,18}

La actividad cardiovascular es definida como el intervalo temporal existente entre las ondas R consecutivas,¹⁹ se origina por la actividad mediada por sistemas regulatorios interdependientes y de diversos factores respiratorios y circulatorios que actúan en diversas escalas de tiempo, causando oscilaciones en el latido cardiaco a través de las ramas del SNA, lo cual es necesario para que el organismo tenga flexibilidad y rapidez de respuesta frente a los cambios del ambiente, permitiendo su adaptación.¹⁰ Además, se considera un indicador relevante dentro de las actuales investigaciones psicofisiológicas.

El análisis de la VFC se lleva a cabo mediante distintos métodos, entre los que se incluyen aquéllos basados en dominios de frecuencia, empleando básicamente tres bandas:

- Altas frecuencias (AF): de 0.15 A 0.4 Hz, corresponde a la arritmia sinusal respiratoria.
- Bajas frecuencias (BF): de 0.04 a 0.015 Hz, refleja actividad barorrefleja y simpato-vagal.
- Muy bajas frecuencias (MBF): de 0.0033 a 0.04 Hz, relacionada con actividad vasomotora, temperatura, actividad del sistema renina-angiotensina y demás factores humorales.

Desde la psicología de la salud se estudian diversas características psicosociales que generan un impacto en el desarrollo de las enfermedades crónicas. Dentro de la regulación emocional, son dos estrategias las que han sido mayormente estudiadas y asociadas con la generación de bienestar o enfermedad: la reevaluación cognitiva (RC) y la supresión expresiva emocional (SE).²⁰ La primera es una de las estrategias más apropiadas para el manejo de emociones, ya que altera la forma en que se piensa o percibe una circunstancia para modificar la respuesta emocional, previo o posterior al procesamiento emocional, reduciendo el costo fisiológico y disminuyendo la actividad autonómica.

En cambio, la SE es una estrategia de evitación emocional que inhibe conductas de expresión emocional negativas y positivas con el objetivo de retirar las sensaciones, pensamientos o sentimientos asociados con la experiencia emocional, lo cual genera una sobreactivación fisiológica. La SE, al manifestarse de forma crónica, contribuye con la aparición de enfermedades mentales y al establecimiento, evolución y pronóstico de enfermedades

físicas.²¹ Suele afectar y disminuir el número de vínculos e interacciones sociales, evitando o anulando las relaciones cercanas. La SE de emociones negativas, como la hostilidad o la ira, incrementa el estrés y el desarrollo de padecimientos cardiovasculares.²²

En la comorbilidad de enfermedades respiratorias y cardiovasculares crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardiaca (IC), sobresalen desde eventos afectivos y emociones como la ira, hasta complejos trastornos como depresión y ansiedad, que suelen manifestarse conforme aumenta la gravedad de la enfermedad y contribuyen a la aparición y progresión de los padecimientos orgánicos.^{23,24}

La presencia de sintomatología depresiva se considera predictor de alteraciones cardiacas y mortalidad, además de que disminuye la adherencia del paciente a los diversos tratamientos que conlleva este padecimiento.²⁵ La ira, por su parte, es una emoción importante en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, asociada por lo común con el desarrollo de arritmias ventriculares debido a una elevada respuesta simpática, la cual aumenta la presión arterial y disminuye la actividad nerviosa parasimpática, elevando las probabilidades de exacerbaciones.

Kubzansky y cols.²⁶ realizaron una de las pocas investigaciones en las que se evaluó la relación entre la hostilidad y el deterioro en la función pulmonar, encontrando una relación positiva. La emoción tiene efecto sobre el estado funcional del pulmón, donde éste es el que afecta el proceso emocional del individuo.

El factor que interviene entre la experiencia emocional y el deterioro en el estado de salud físico es un mecanismo regulatorio emocional ineficiente, que significa un campo de estudio muy importante para los profesionales de la salud. En pacientes con alguna enfermedad cardiopulmonar aún no se abordan los aspectos sobre los posibles cambios fisiológicos al aplicarse algún tipo de estrategia de regulación emocional. Por ello, se evaluaron 25 pacientes ambulatorios atendidos en la Clínica de Insuficiencia Cardiaca y Respiratoria (CLIC) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER), quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: insuficiencia cardiaca estable, insuficiencia respiratoria crónica por EPOC, mayores de 40 años y que aceptaran participar y firmar el consentimiento informado.

La evaluación psicométrica se realizó mediante la aplicación de dos pruebas:

- a) Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HADS):²⁷ evalúa sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes con algún padecimiento médico (14 reactivos, puntuaciones de 0 a 3, mide aspectos cognitivos y afectivos).
- b) Cuestionario de regulación emocional: reevaluación cognitiva y supresión de la expresión emocional (10 ítems, puntuaciones de 1 a 7).

La evaluación psicofisiológica de la RE se realizó mediante el equipo de retroalimentación biológica ProComp Infinity Biograph, por medio de un sensor de fotopletimografía colocado en la falange distal del dedo pulgar de la mano dominante. Se emplearon dos perfiles psicofisiológicos de regulación emocional, uno con estímulos agradables y otro con estímulos

desagradables, aplicados de manera aleatoria. Cada uno consistió en cuatro fases de cinco minutos cada una, en donde se proyectaron bloques de imágenes distribuidas de la siguiente manera: Fase 1: imágenes neutras, Fase 2: estímulos (expresión), Fase 3: estímulos (inhibición) y Fase 4: imágenes neutras.

Se calculó el coeficiente de variabilidad de cada paciente con la siguiente fórmula:

$$V = \frac{(MBF + BF)}{AF}$$

A partir de los resultados, se categorizó a los pacientes de la siguiente manera: alta variabilidad ($v = 0-0.8$), variabilidad media ($v = 0.9-1.1$) y baja variabilidad ($v > 1.1$).

La **Tabla 1** muestra las características sociodemográficas y clínicas de la muestra, categorizándola también en función de su nivel de VFC.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Variable	Total n= 25	Alta VFC n= 11	VFC Media n= 5	Baja VFC n= 9	p
Edad	69.36 ± 11.18	70.91 ± 13.85	73.20 ± 7.98	65.33 ± 8.50	0.390
Sexo					
Hombre	11 (44%)	3 (27.3%)	5 (100%)	3 (33.3%)	0.018**
Mujer	14 (56%)	8 (72.7%)		6 (66.7%)	
NYHA					
I	2 (8%)	1 (9.1%)		1 (11.1%)	0.766
II	14 (56%)	7 (63.6%)	3 (60%)	4 (44.4%)	
III	8 (32%)	2 (18.2%)	2 (40%)	4 (44.4%)	
IV	1 (4%)	1 (9.1%)			

VFC= variabilidad de la frecuencia cardiaca.

En la **Tabla 2** se muestra que la mayoría de los pacientes presentó sintomatología leve de ansiedad (64%) y depresión (80%), comorbilidades características tanto de la IC como de la EPOC.²³ Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas respecto a la clasificación de la VFC, por lo que los cambios en la respuesta emocional no son atribuibles a estas variables.

Tabla 2. Presencia y clasificación de sintomatología ansiosa y depresiva

Variable	Total n= 25	VFC alta n= 11	VFC media n= 5	VFC baja n= 9	p
Ansiedad					
Leve	16 (64%)	7 (63.6%)	2 (40%)	7 (77.8%)	0.402
Moderada	5 (20%)	2 (18.2%)	1 (20%)	2 (22.2%)	
Severa	4 (16%)	2 (18.2%)	2 (40%)		
Depresión					
Leve	20 (80%)	8 (72.7%)	4 (80%)	8 (88.9%)	0.668
Moderada	5 (20%)	3 (27.3%)	1 (20%)	1 (11.1%)	

VFC= variabilidad de la frecuencia cardiaca.

De manera global (**Figura 1**), todos los pacientes mostraron un alto porcentaje de AF, mayor en la presentación de estímulos desagradables, lo que es consistente con la respuesta esperada en adultos mayores, independientemente de su estado de salud.

En un análisis más meticuloso, se comparó el porcentaje de las bandas de VFC ante imágenes agradables y desagradables, de acuerdo con la clasificación del coeficiente de variabilidad de los pacientes (**figuras 2 y 3**). Se encontró una mejor regulación ante imágenes desagradables en los tres grupos; sin embargo, el grupo de baja variabilidad fue el más vulnerable de los tres al no conseguir un incremento significativo de la VFC a lo largo del perfil ni al retirar los estímulos emocionales, independientemente de su naturaleza.

En los resultados arrojados por la calificación subjetiva de imágenes emocionales (**Tabla 3**), se observó que los pacientes con variabilidad alta obtuvieron un menor puntaje a las imágenes agradables y calificaron mejor las imágenes desagradables, en comparación con

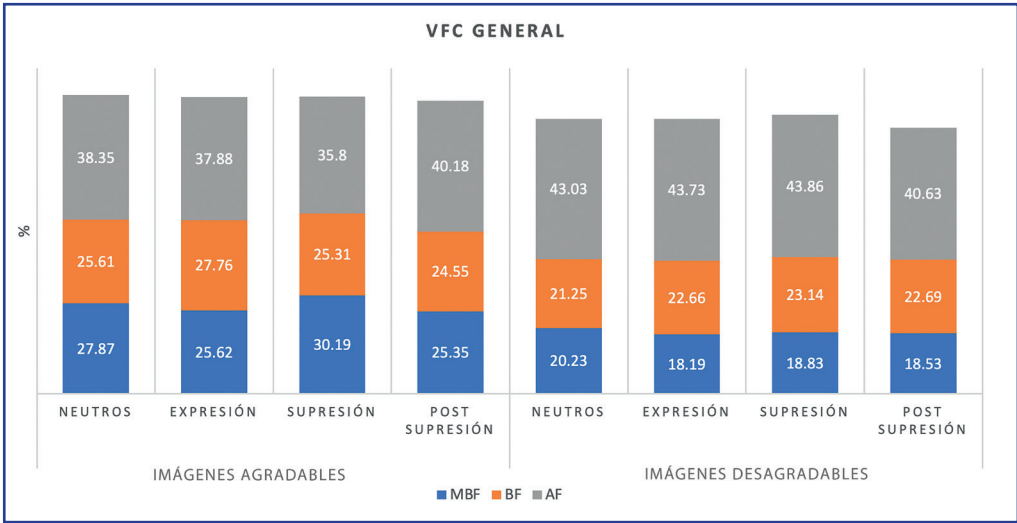


Figura 1. Porcentaje promedio de las tres bandas de frecuencia a lo largo del perfil psicofisiológico de regulación emocional

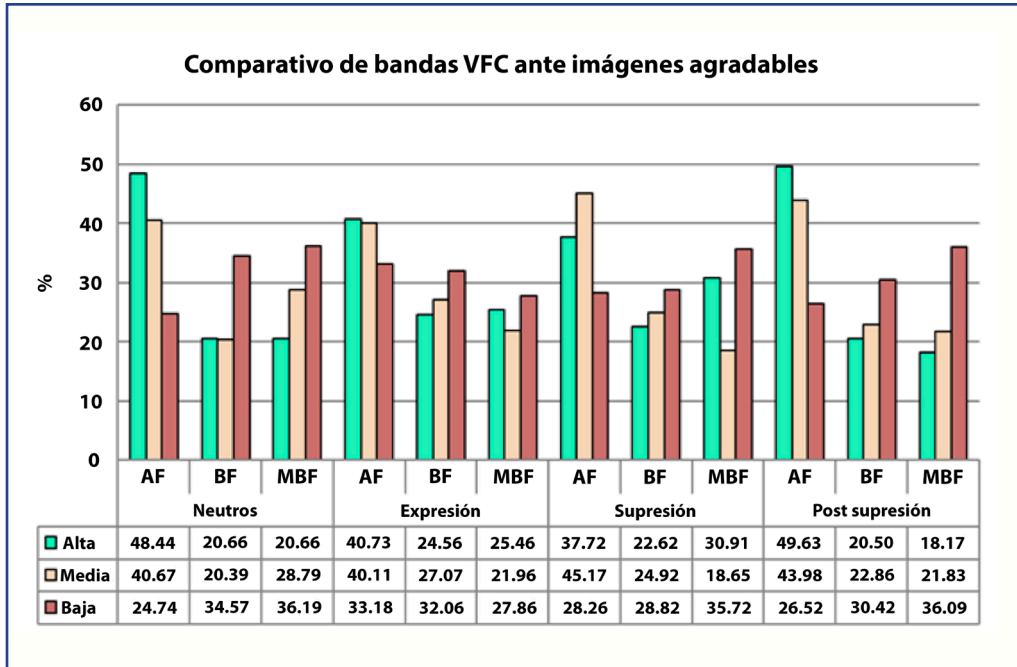


Figura 2. Porcentaje promedio de las tres bandas de frecuencia por clasificación de VFC ante imágenes agradables durante el perfil psicofisiológico de regulación emocional

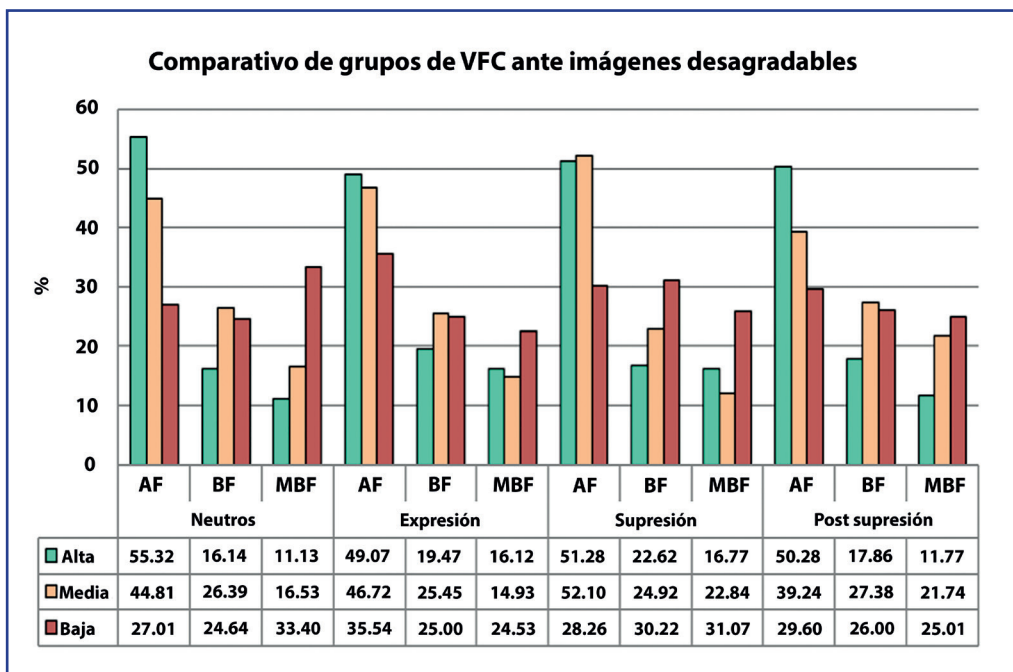


Figura 3. Porcentaje promedio de las tres bandas de frecuencia por clasificación de VFC ante imágenes desagradables durante el perfil psicofisiológico de regulación emocional

los pacientes con variabilidad media y baja, quienes puntuaron las imágenes como muy desagradables en ambas fases.

Lo anterior muestra la importancia de la percepción del estímulo y podría explicar que los pacientes con variabilidad alta tienen una mejor RE ante la evocación de emociones positivas, manteniendo un equilibrio simpatovagal adecuado reflejado en su puntuación de las imágenes y reaccionan de una manera “más positiva” ante las imágenes negativas. Esto se asocia con lo encontrado en otros estudios,¹³ en donde se observa una reacción emocional y fisiológica diferente en comparación con adultos jóvenes; además, estos pacientes presentan una mejor flexibilidad de la respuesta emocional reflejado en su VFC más alta.¹²

Los hallazgos en pacientes con VFC alta y media concuerdan con lo propuesto por el modelo neurovisceral⁶ de los estados afectivos, en el que la RCA modula las ramas simpáticas y parasimpáticas para lograr una adecuada respuesta adaptativa, mientras que lo observado en los pacientes con baja variabilidad se entiende como un desbalance entre ambos sistemas expresado en BF que refleja una sobreactivación simpática.

En los pacientes con VFC baja se mostró una sobreactivación simpática, explicada a través de las probables alteraciones autonómicas que muestran; sin embargo, logran una mejor recuperación emocional antes las experiencias negativas.^{13,6}

Tabla 3. Puntuación de la valencia de las imágenes durante las fases expresión y supresión emocional

Reporte subjetivo								
	Total		Alta		Media		Baja	
	Expresión	Supresión	Expresión	Supresión	Expresión	Supresión	Expresión	Supresión
Imágenes agradables	3.89 ± 0.49	3.92 ± 0.48	3.84±0.63	3.91 ± 0.58	4.01 ± 0.23	4.12 ± 0.38	3.89 ± 0.44	3.83 ± 0.41
Imágenes desagradables	1.91 ± 0.71	2.04 ± 0.86	2.09 ± 0.93	2.34 ± 1.09	1.79 ± 0.19	1.89 ± 0.43	1.75 ± 0.57	1.75 ± 0.63

La RE desadaptativa genera una sobreactivación simpática causada, quizá, por las alteraciones en el SNC y SNA asociados con la edad y a las enfermedades concomitantes; además, estos resultados también podrían estar ligados con la enfermedad y el desarrollo de comorbilidades físicas y psicológicas.

CONCLUSIONES

Es necesario continuar con el desarrollo de este tipo de investigaciones, ya que contribuyen a un mejor entendimiento de la interacción entre las variables psicosociales, psicofisiológicas y médicas para generar estrategias que mejoren el pronóstico y la calidad de vida en esta población.

FUENTES CONSULTADAS

1. DeSteno D, Gross JJ, Kubzansky L. Affective science and health: the importance of emotion and emotion regulation. *Heal Psychol* 2013;32(5).
2. Fernández-Abascal E, Jiménez-Sánchez MP. "Psicología de la emoción", en *Psicología de la emoción*, Centro de Estudios Ramón Areces, Madrid, 2010.
3. Reeve J. Naturaleza de las emociones: las cinco eternas preguntas", en *Motivación y emoción*. McGraw-Hill Interamericana, México, 2010.
4. Schirmer A. "What is an emotion?", en Hester R, Greenberg T (eds.), *Emotions*, SAGE, Estados Unidos, 2015.
5. Carpi A, Guerrero C, Palmero F. "Emociones básicas", en Cejudo J (ed.) *Motivación y emoción*. McGraw Hill Interamericana, Madrid, 2008.
6. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 2000;61(3):201-216.
7. Gross JJ. Emotion regulation in adulthood: timing is everything. *Curr Dir Psychol Sci* 2001;10(6):214-219.
8. Koole SL. The psychology of emotion regulation: an integrative review. *Cogn Emot* 2009;23(1):4-41.

9. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. *Rev Gen Psychol* 2006;10(3):229-240.
10. Holzman JB, Bridgett DJ. Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: a meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:233-255.
11. Suri G, Gross JJ. Emotion regulation and successful aging. *Trends Cogn Sci* 2012;16(8):409-410.
12. Mendes WB. Weakened Links between mind and body in older age: the case for maturational dualism in the experience of emotion. *Emot Rev* 2010;2(3):240-244.
13. Kaszniak AW, Menchola M. Behavioral Neuroscience of emotion in aging. *Curr Top Behav Neurosci* 2011:51-66.
14. Schirmer A. Methodological foundations II, en Hester R, Greenberg T (eds.), *Emotions*. SAGE, Estados Unidos, 2015.
15. Acosta-Mesas A. "Métodos de investigación en psicología de la emoción", en *Psicología de la emoción*, Centro de Estudios Ramón Areces, Madrid, 2010.
16. Mauss IB, Robinson MD. Measures of emotion: a review. *Cogn Emot* 2009;23(2):99-117.
17. Rodas G, Pedret C, Ramos J, Capdevila L. Variabilidad de la frecuencia cardíaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Arch Med Deport* 2008;XXV(123):41-47.
18. Vila J, Guerra P. "Actividad cardiovascular", en *Introducción a la psicofisiología clínica*. Piramide, Madrid, 2015.
19. Malik M, Bigger JT, Camm AJ et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-381.
20. John OP, Gross JJ. Healthy and Unhealthy Emotion Regulation: Personality Processes, Individual Differences, and Life Span Development. *J Pers* 2004;72(6):1301-1334.
21. Werner K, Gross J. "Emotion regulation and psychopathology. A conceptual framework", en Kring A, Sloan D (eds.), *Emotion regulation and psychopathology. A transdiagnostic approach to etiology and treatment*. The Guilford Press, Nueva York, 2010.
22. Panagopoulou E, Kersbergen B, Maes S. The effects of emotional (non-) expression in (chronic) disease: a meta-analytic review. *Psychol Heal* 2002;17(5):529-545.
23. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(9):918-923.
24. Repetto LP, Bernales SM, González TM. Aspectos psicológicos de la rehabilitación pulmonar en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Chil Enf Respir* 2011;27(2):144-152.
25. De Jong MJ, Chung ML, Wu JR, Riegel B, Rayens MK, Moser DK. Linkages between anxiety and outcomes in heart failure. *Hear Lung J Acute Crit Care* 2011;40(5):393-404.
26. Kubzansky LD, Sparrow D, Jackson B, Cohen S, Weiss ST, Wright RJ. Angry breathing: a prospective study of hostility and lung function in the Normative Aging Study. *Thorax* 2006;61(10):863-868.
27. Noguera Orozco MJ, Pérez Terán B, Barrientos Casarrubias V, Robles García R, Sierra Madero JG. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS): validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicol Iberoam* 2013;21(2):29-37.

MODULACIÓN AUTONÓMICA A PARTIR DE UNA INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Viridiana Peláez Hernández

*¿Qué hago contigo, amor
qué hago contigo,
qué puedo hacer si yo no puedo hacer nada conmigo?
Francisco Céspedes*

RESUMEN

En México, la insuficiencia cardiaca (IC) es una de las principales causas de mortalidad cardiovascular con una sobrevida menor a cinco años en la mitad de los casos. Existen diferentes factores de riesgo que favorecen la IC, incluyendo el estrés psicológico.

Los mecanismos fisiológicos de la IC guardan una estrecha similitud con aquéllos que responden al estrés psicológico, favoreciendo el mantenimiento y avance del síndrome, por ello, la cronicidad del estrés psicológico en pacientes con IC incide profundamente en su historia natural.

Se investigó el efecto de una intervención psicológica breve cognitiva conductual sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca ante el estrés psicológico de pacientes adultos ambulatorios con IC crónica estable, considerando la ansiedad y la depresión como covariables.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y experimental consistentes en el seguimiento, incluso ajustadas por las covariables.

El tratamiento psicológico aumenta la capacidad de estos pacientes para autorregularse e incrementar su actividad parasimpática y vagal, lo que favorece su pronóstico y su bienestar. Ante el estrés psicológico y la disregulación propia de la IC, la intervención propuesta podría disminuir el impacto de este factor de riesgo e incrementar de la capacidad funcional en esta población.

INTRODUCCIÓN

El enfoque reduccionista y el “dualismo cartesiano” adoptados por la comunidad médica han preservado la creencia de que el objetivo primordial de la atención médica es cuidar la salud física, curar el dolor corporal y el daño orgánico. Este concepto ocasiona la separación de las esferas biológica, psicológica y social, propiciando que los esfuerzos curativos se centren en el tratamiento de las enfermedades del cuerpo, sin considerar que estas esferas interactúan y se influyen mutuamente, por lo que los aspectos psicosociales influyen directamente en el proceso salud-enfermedad.¹ Un ejemplo de esto son las enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la población mexicana.² Cada año, de una a cinco de cada mil personas desarrollan insuficiencia cardiaca (IC), estadística que aumenta a 30 de cada mil habitantes después de los 75 años. La IC es una de las principales causas de mortalidad cardiovascular con una sobrevivida menor a cinco años en la mitad de los casos.^{3,4}

Existen diferentes factores de riesgo que favorecen el inicio, mantenimiento y severidad de la IC, incluyendo el estrés psicológico. La enfermedad cardiovascular relacionada con esa entidad es considerada la primera causa de morbimortalidad en el mundo occidental.^{5,6}

A nivel global, el estrés psicológico crónico duplica el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares,⁷ mientras que en Latinoamérica el riesgo casi se triplica (OR= 2.81).⁸ De este modo, el estrés psicológico se coloca muy por encima de otros factores de riesgo psicosociales como la depresión.

La IC es resultado de la combinación de varios factores que pueden exacerbarla. Algunos de éstos pueden desencadenar IC en un corazón dañado que lograba mantener un gasto cardiaco adecuado gracias a los mecanismos compensadores,^{3,8-10} que guardan una estrecha similitud con los mecanismos fisiológicos de respuesta al estrés psicológico, por lo que pueden favorecer el mantenimiento y avance de este síndrome.

En ambos procesos se encuentra implícita la secreción de minarelocorticoides, catecolaminas y vasopresina, entre otras, con la finalidad de preparar al organismo para hacer frente a una nueva situación. Por ello, la cronicidad del estrés psicológico en pacientes con IC desempeña un papel importante en su historia natural.^{6,9,11}

Ante una situación estresante, el cuerpo activa una secuencia de reacciones fisiológicas denominada Síndrome General de Adaptación, compuesta de tres fases:

- 1) Alarma, respuesta de “lucha o huida”, es la activación inicial a través del sistema simpático-adrenal para restaurar la homeostasis.
- 2) Resistencia, el estresor se mantiene y el organismo intenta adaptarse, la adaptación es sostenida por cortisol y permite el desarrollo de una estrategia de supervivencia.
- 3) Agotamiento o claudicación, las consecuencias orgánicas y psicológicas se tornan probables y puede ocurrir la muerte. Sin embargo, el retiro oportuno del estresor permite un periodo de regeneración y recuperación.^{11,12}

La homeostasis es puesta a prueba constantemente, y de la capacidad de adaptación que posea un individuo dependerá la posibilidad de sortear con el menor costo posible dichas situaciones. Esto depende de un conjunto de procesos fisiológicos que operan para mantener constantes la mayoría de las funciones del organismo, llamado alostasis. Después de una activación o inactividad perene de los sistemas psicofisiológicos, el organismo paga el costo de la adaptación: la carga alostática, debido a la cual desarrolla la enfermedad y, en el peor de los casos, la muerte.^{11,13,14}

La respuesta fisiológica de estrés sólo ocurre si el individuo percibe la situación como amenazante, dando cabida a la incorporación de factores psicosociales dentro de la concepción del estrés psicológico. Los organismos no funcionan de forma inespecífica y estereotipada, el mismo estresor puede tener varios desenlaces en función de la percepción de los individuos y los contextos sociales.¹⁵

Para explicar el proceso del estrés psicológico, el modelo transaccional del estrés lo define como la condición que resulta cuando las transacciones entre una persona y su ambiente la conducen a percibir una discrepancia (real o no) entre las demandas de la situación y sus recursos biológicos, psicológicos o sociales. De este modo, los eventos ambientales y cognitivos se combinan para determinar los resultados conductuales, fisiológicos y psicológicos.^{9,16,17}

Dentro de este modelo, el estrés es comprendido como un proceso psicológico complejo con tres componentes principales:

- 1) Estresor, que es la situación inicial potencialmente perjudicial o peligrosa. Durante la exposición al estímulo estresante, el filtro de las informaciones sensoriales se lleva a cabo por el tálamo.
- 2) Evaluación cognitiva, que es el proceso mental mediante el cual la persona “interpreta” como irrelevante el acontecimiento, benigno-positivo o estresante, esto de acuerdo a si las exigencias de la situación amenazan su bienestar (evaluación primaria) y si los recursos internos o externos son suficientes para responder a tales demandas (evaluación secundaria);¹⁸ la respuesta va en función de la experiencia, estimulando el córtex prefrontal y el sistema límbico.
- 3) Activación, si el sujeto evalúa la situación como estresante se inicia un proceso que implica la experiencia afectiva, la activación fisiológica y la conducta asociada. Vía la amígdala (memoria emocional) y el hipocampo (memoria explícita), esta respuesta pone a funcionar el complejo hipotálamo-hipofisiario-adrenal, la formación reticular y el locus coeruleus.^{11,18}

Para reducir el estado afectivo asociado con el estrés psicológico, las personas utilizan dos tipos generales de procesos de afrontamiento, el enfocado al problema, en el que el individuo intenta activamente mejorar o cambiar la fuente de estrés, y el enfocado a la emoción, sin dirigirse directamente a la causa inicial del estrés. La mayoría de las personas pueden alternar entre ambas. Dependiendo de la efectividad de la estrategia utilizada, el proceso de estrés puede exacerbarse o moderarse. La efectividad del proceso de afrontamiento es un predictor significativamente mayor de salud y enfermedad que la frecuencia e intensidad aparente del estímulo.¹⁸⁻²⁰

En un nivel fundamental, la relación estrés psicológico-salud-enfermedad está mediada por procesos fisiológicos. Durante el proceso de estrés psicológico, en el organismo se produce una activación mayor de la que éste es capaz de reducir con sus estrategias de afrontamiento psicológicas y conductuales. La activación se produce en el sistema nervioso central, involucrando las dos divisiones del sistema nervioso autónomo (SNA): simpática (SNS) y parasimpática (SNP).^{5,9,21}

Se pueden distinguir tres ejes de actuación fisiológica en la respuesta de estrés (**Figura 1**):²²

Eje I neural. Es una respuesta inmediata que provoca activación simpática e incremento en la activación del sistema nervioso somático. Su actuación no suele provocar trastornos psicofisiológicos, pues este sistema no puede mandar señales de manera continua por mucho tiempo.

Eje II neuroendócrino. Su activación es más lenta y requiere condiciones de estrés más prolongadas. Implica la activación de la médula de las glándulas suprarrenales y la secreción de catecolaminas con un resultado más lento y duradero; es el eje más directamente relacionado con la puesta en marcha de las conductas motrices de afrontamiento, por lo que su activación mantenida facilitará sobre todo la aparición de problemas cardiovasculares.

Eje III endócrino. Requiere de un estrés prolongado, ya que se activa más lentamente y con efectos más duraderos; implica activación del eje adrenal-hipofisario, secreción de hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y vasopresina.

A diferencia del eje II, el eje III parece dispararse selectivamente cuando la persona no dispone de estrategias de afrontamiento; es decir, cuando sólo resiste o soporta el estrés. Sus efectos más importantes se relacionan con inmunosupresión, sintomatología gastrointestinal y trastornos psicológicos, debido a que uno de los órganos activados específicamente por el eje endócrino es el propio cerebro.²¹⁻²⁴

Por su parte, el SNP está vinculado con las reacciones ante el estrés y sus consecuencias a largo plazo. Las fibras vagales cardioinhibitorias mielinizadas que se originan en el núcleo ambiguo y terminan en el nódulo sinoatrial cardiaco contribuyen a desacelerar la frecuencia cardiaca, inhibir la influencia simpática sobre el corazón y promover conductas de serenidad y autorregulación.^{9,25}

En la actualidad, la naturaleza de los estresores que enfrentan los seres humanos en la vida

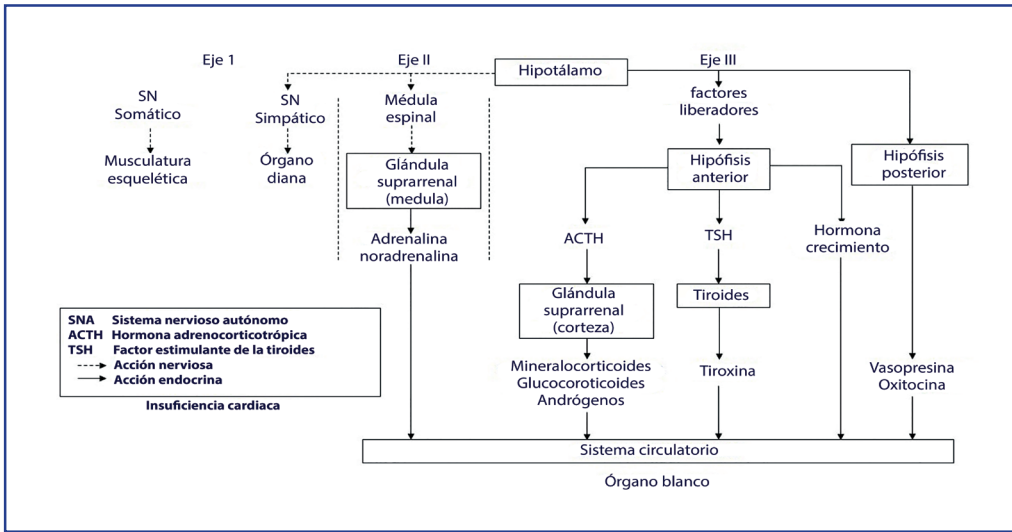


Figura 1. Ejes de activación de la respuesta fisiológica de estrés²³

cotidiana se ha modificado sustancialmente, hoy en día los estímulos amenazantes son, sobre todo, de índole psicológica.²⁶ Por ello, es importante considerar factores psicológicos y sociales en la evaluación de parámetros fisiológicos, en concordancia con la concepción del ser humano como un ente biopsicosocial.²⁷

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) representa una ventana óptima para estudiar la modulación autonómica del corazón ante el estrés psicológico,^{25,28} además de ser el parámetro más importante para una evaluación precisa de la vitalidad funcional, la salud y el bienestar.⁵

La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el SNS y el SNP, la determinación adecuada de este equilibrio proporciona información muy útil y valiosa de pronóstico, patogénesis y estrategias de tratamiento en casos de patología cardiovascular, diabetes mellitus, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica.^{29,30}

El método más ampliamente usado para el análisis de la VFC es el de la densidad del espectro de poder o análisis espectral. La Task Force of European Society of Cardiology y la North American Society of Pacing and Electrophysiology establecieron un estándar para la categorización de los rangos de frecuencia o bandas en que se descompone el espectro, las cuales tienen una correlación fisiológica específica:

Banda de alta frecuencia (HF) 0.15 a 0.4 Hz. Se relaciona con procesos de modulación de intercambio gaseoso, arritmia sinusal respiratoria, actividad del SNP y acción del nervio vago.

Banda de baja frecuencia (LF) 0.04 a 0.15 Hz. Está mediada por el SNS con componente parasimpático; además, muestra la actividad de la función barorrefleja.

Banda de muy baja frecuencia (VLF) 0.0033 a 0.04 Hz. Refleja el retiro del freno parasimpático, además de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Existe evidencia de que las perturbaciones cognitivas en interacción con el estrés pueden disminuir la VFC y predecir eventos cardiovasculares, así como la mortalidad cardiaca por todas las causas.³¹ El desarrollo de un trastorno psicofisiológico como consecuencia del estrés psicológico depende en gran parte de las respuestas fisiológicas activadas y los órganos implicados. Mayor frecuencia, intensidad y duración de la respuesta fisiológica al estrés psicológico puede hacer que los órganos afectados se desgasten demasiado, sin darles tiempo para recuperarse, produciendo agotamiento de los recursos y la aparición de un trastorno psicofisiológico.^{22,32}

La incorporación de intervenciones psicológicas a los procedimientos estándares de rehabilitación cardiaca ha demostrado reducir la morbilidad, recurrencia de episodios coronarios, hospitalizaciones, mortalidad y estrés psicológico, también aumenta la adherencia terapéutica y modifica algunos factores de riesgo biológico, como hipertensión arterial, frecuencia cardiaca y colesterol elevados y disminución de la VFC.³³⁻³⁶ Los psicólogos en este campo trabajan con problemas conductuales, cognitivos, emocionales y sociales asociados con disfunciones cardiacas agudas o crónicas. Las intervenciones psicológicas deben involucrar también a los miembros de la familia y del equipo médico.³⁷

El modelo cognitivo-conductual es el más estudiado en pacientes con enfermedades cardiovasculares y se ha convertido en el modelo de referencia. La psicoterapia cognitivo-conductual es directiva, flexible y otorga al paciente las herramientas necesarias para resolver conflictos, estabilizar el afecto y el nivel cognitivo, controlar síntomas ansiosos o depresivos y permitir el adecuado manejo del estrés psicológico. El objetivo final es restablecer su funcionamiento físico y mental, su independencia y autonomía, así como sus actividades y relaciones interpersonales.^{23,38}

Este enfoque se centra en los cambios “aquí y ahora” de las disfunciones conductuales. Las intervenciones cognitivo-conductuales están construidas en tres principios fundamentales:

- 1) La cognición media la respuesta del individuo hacia el ambiente.
- 2) El cambio puede promoverse a través de una exploración del pensamiento desadaptativo.
- 3) Con base en estos hallazgos, las estrategias cognitivas y conductuales son aplicadas para estimular el cambio. En el tratamiento de las enfermedades crónicas, la terapia cognitivo-conductual se centra en los esquemas cognitivos del paciente sobre su enfermedad con la intención de enseñar nuevas estrategias y técnicas para adoptar conductas saludables.^{24,37}

Este tipo de terapia es generalmente bien recibido por los pacientes con enfermedades cardiacas porque se adapta a las necesidades del sistema de salud como una alternativa

efectiva, de corta duración y bajo costo, con objetivos fáciles de entender y un enfoque colaborativo, además de lograr impactos positivos como disminución de estrés psicológico, inflamación y ansiedad, reforzar el sistema inmunológico, modular el dolor, disminuir los síntomas depresivos y mejorar el sistema cardiovascular.^{9,24,38}

La adopción de comportamientos saludables implica el desarrollo o fortalecimiento de habilidades personales, lo que puede conseguirse a través de varias estrategias de intervención psicológica; técnicas como psicoeducación, respiración diafragmática, relajación muscular progresiva y entrenamiento en solución de problemas, son efectivas para el control del estrés psicológico.³³ Existen múltiples investigaciones relacionadas con el manejo psicológico de diversos trastornos cardiovasculares, reportando reducciones significativas de factores de riesgo psicosociales, como estrés percibido, y biológicos, como presión arterial y VFC; así como el incremento de variables protectoras como adherencia al tratamiento en poblaciones que padecen enfermedades cardiovasculares.^{36,39-42}

Sin embargo, las investigaciones realizadas específicamente en pacientes con IC no son abundantes ni consistentes, creando la necesidad de profundizar en este campo dadas las características particulares de este síndrome.⁴³⁻⁴⁵

Derivado de lo anterior, en México los procedimientos de evaluación psicofisiológica e intervención psicológica no están incluidos en las instituciones de salud dentro de los protocolos de atención de pacientes con este síndrome, ni se encuentran contemplados en las recomendaciones de tratamiento no farmacológico de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca emitida por la Secretaría de Salud.⁴⁶ Con base en todo lo antes expuesto, fue realizado un estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER), cuyo objetivo fue investigar el efecto de una intervención psicológica breve, no invasiva, de tipo cognitivo-conductual sobre la modulación de la actividad autonómica ante estrés de pacientes ambulatorios adultos con insuficiencia cardíaca crónica estable que reciben tratamiento farmacológico óptimo, en comparación con quienes reciben únicamente este último tratamiento. Se trató de un estudio experimental con diseño pretest/postest con grupo control, con la estructura que se observa en la **Figura 2**.

Participaron 53 pacientes ambulatorios adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica estable, seleccionados de manera no probabilística. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos:

G1: Pacientes que además de tratamiento farmacológico óptimo, asistieron a las sesiones del Programa de Intervención Psicológica Breve Cognitivo Conductual.

G2: Pacientes que únicamente recibieron el tratamiento farmacológico óptimo. Este grupo permaneció en lista de espera para asistir al Programa de Intervención Psicológica Breve Cognitivo Conductual.

Se utilizó la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) para controlar el efecto de otras variables psicológicas en los resultados.⁴⁷ Además, en una sesión única se llevó a cabo la aplicación del Perfil Psicofisiológico de Respuesta al Estrés (PPE). La evaluación se

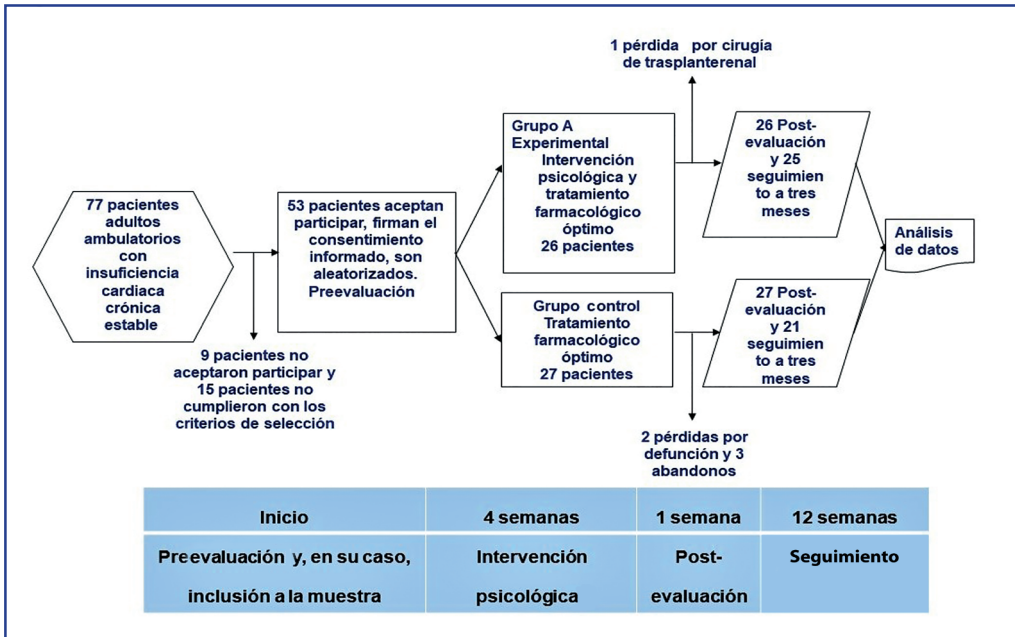


Figura 2. Estructura del estudio

realizó mediante un registro continuo de la VFC utilizando un equipo de retroalimentación biológica Procomp Infiniti, marca Thought Technology. El PPE tuvo una duración de 10 minutos repartidos en cinco fases de dos minutos cada una:

1. Línea base 1, el paciente permanecía en estado de reposo.
2. Estresor aritmético (reactividad), se solicitaba al paciente la realización de una serie de operaciones aritméticas acordes con su nivel académico, con la mayor rapidez posible y evitando cometer errores, dando los resultados en voz alta.
3. Línea base 2 (recuperación), relajación natural.
4. Estresor emocional (reactividad), se pedía al paciente la evocación de una situación estresante del pasado próximo, al tiempo que el evaluador le ayudaba verbalmente a hacerlo más vívido.
5. Línea base 3 (recuperación), relajación natural. Para inducir al estado de relajación, se daba la instrucción “relájese” verbalmente.

La evaluación contemplaba estos estresores dado que la tarea aritmética requiere un afrontamiento activo, de trabajo mental y concentración, mientras que el segundo estresor conlleva un componente emocional,²⁶ los cuales tienen diferentes procesos de activación a nivel del SNC.⁴⁸

La intervención psicológica constó de cuatro sesiones grupales de 90 minutos cada una, diferidas semanalmente y organizadas como se muestra en la **Tabla 1**.

Se realizó una postevaluación al término de la intervención y un seguimiento a 12 semanas; posteriormente, a los pacientes se les aplicaron de nuevo las evaluaciones psicológicas y psicofisiológicas efectuadas en la etapa de evaluación.

Con respecto a las características sociodemográficas y médicas, se trató de grupos estadísticamente equivalentes (**tablas 2 y 3**).

Tabla 1. Cronograma del Programa de Intervención Psicológica

Sesión	Actividades	Objetivos	Tarea	Material
1	Presentación Relajación (RD) Psicoeducación I (Insuficiencia cardiaca: principios básicos)	Presentación de la psicoterapeuta, los participantes y explicación general del programa de intervención Que el paciente aprenda la técnica de RD Psicoeducar al paciente sobre las características de su enfermedad	Autorregistro de la práctica de relajación Discusión de lo aprendido con familiares y cuidadores	Registro diario de adherencia al tratamiento (anexo 7) Parte I de la "Guía para pacientes con insuficiencia cardiaca" (anexo 9)
2	Relajación (RD y RMP) Psicoeducación II y III (Cambios en el estilo de vida y Manejo de la IC en casa) Solución de problemas	Repaso de la práctica de la RD Que el paciente aprenda la RMP Psicoeducar al paciente sobre los cambios en el estilo de vida y su autocuidado Identificar y solucionar los principales problemas cotidianos relacionados el estilo de vida y el autocuidado	Autorregistro de la práctica de relajación Autorregistro conductas de autocuidado Discusión de lo aprendido con familiares y cuidadores	Registro diario de adherencia al tratamiento (anexo 7) Guía de ejercicios de RMP (anexo 8) Partes II y III de la "Guía para pacientes con insuficiencia cardiaca" (anexo 9)
3	Relajación (RD y RMP) Psicoeducación IV (Planeando el futuro) Solución de problemas	Práctica de relajación Psicoeducar al paciente sobre la planificación del futuro hacia la etapa final de la IC Identificar y solucionar los principales problemas cotidianos relacionados con la IC	Autorregistro de la práctica de relajación Autorregistro conductas de autocuidado Discusión de lo aprendido con familiares y cuidadores	Registro diario de adherencia al tratamiento (anexo 7) Guía de ejercicios de RMP (anexo 8) Parte IV de la "Guía para pacientes con insuficiencia cardiaca" (anexo 9)
4	Relajación (RD y RMP) Cierre de la intervención	Práctica de relajación Repaso y solución de dudas acerca de la intervención Integración de la carpeta "Guía para pacientes con Insuficiencia cardiaca" Cierre y despedida	Aplicación de lo aprendido a la vida cotidiana, el paciente contará con el material para consultarlo cada vez que lo requiera	Registro diario de adherencia al tratamiento (anexo 7) Guía de ejercicios de RMP (anexo 8) "Guía para pacientes con insuficiencia cardiaca" (anexo 9)

RD= respiración diafragmática, RMP= relajación muscular progresiva, IC= insuficiencia cardiaca.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la muestra total y por grupos

Variables	Control (n= 27)	Experimental (n= 26)	χ^2	p
Edad*	\bar{x} = 61.07±15.96 (34-86)	\bar{x} = 58.42±16.42 (24-80)	t= 0.596	0.55
Género			1.57	0.21
Masculino	15 (55.6%)	9 (34.6%)		
Femenino	12 (44.4%)	17 (65.4%)		
Ocupación			4.77	0.57
Ama de casa	12 (44.4%)	9 (34.6%)		
Empleado	4 (14.8%)	2 (7.7%)		
Comerciante	1 (3.8%)	3 (11.6%)		
Profesionista	2 (7.4%)	2 (7.7%)		
Estudiante	0 (0%)	1 (3.8%)		
Oficios	3 (11.1%)	1 (3.8%)		
Desempleado/jubilado	5 (18.5%)	8 (30.8%)		
Escolaridad			3.78	0.58
Sabe leer y escribir	1 (3.8%)	1 (3.8%)		
Primaria	9 (33.3%)	6 (23.2%)		
Secundaria	6 (22.2%)	5 (19.2%)		
Bachillerato o Carrera Técnica	5 (18.5%)	5 (19.2%)		
Licenciatura	6 (22.2%)	9 (34.6%)		

*Nota: para determinar las diferencias en el promedio de edad entre grupos se realizó una prueba t de student para muestras independientes.

En relación con la evaluación psicológica, no hubo diferencias significativas en el nivel de ansiedad ($z = -1.264$, $p = 0.206$) y depresión ($z = -0.947$, $p = 0.344$) entre ambos grupos durante la preevaluación. Cabe destacar que, aun cuando no fue el objetivo del estudio, el GE

Tabla 3. Evaluación médica de la muestra total y por grupos

Variables	Control (n=27)	Experimental (n=26)	χ^2	p
Periodo de evolución*	$x=3.35\pm 0.98$ años	$x=3.01\pm 1.28$ años	$t=1.09^*$	0.28
Clase funcional			0.00	1.0
I	18 (66.7%)	18 (69.2%)		
II	9 (33.3%)	8 (30.8%)		

* Para determinar las diferencias en el periodo de evolución entre grupos se realizó una prueba t de student para muestras independientes.

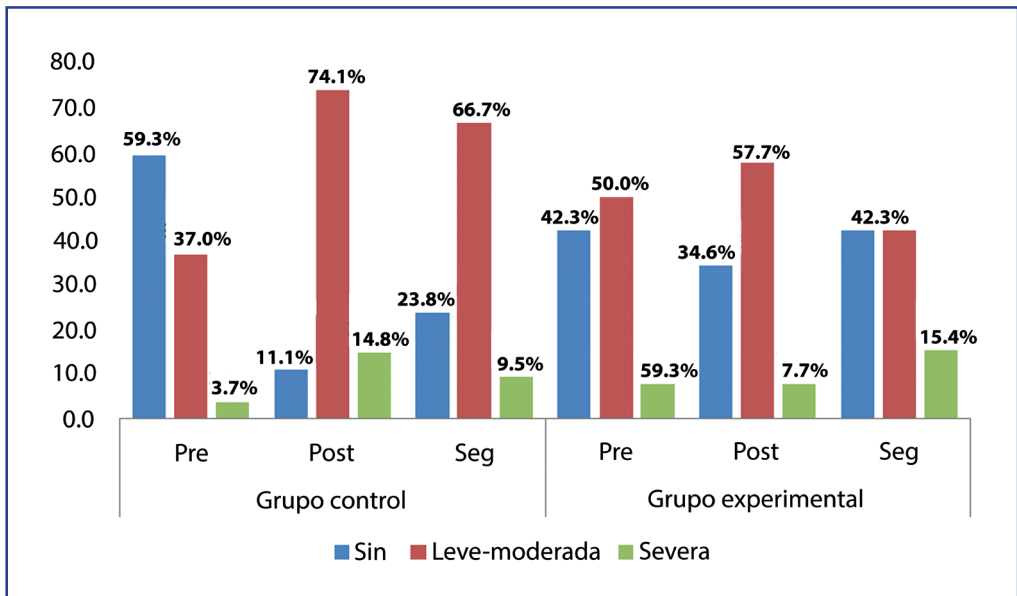


Figura 3. Comparación del nivel de ansiedad antes, después y durante el seguimiento en el grupo control ($\chi^2(2)= 15.95$, $p= 0.00$) y el grupo experimental ($\chi^2(2)= 0.14$, $p= 93$)

no mostró cambios significativos en el nivel de ansiedad; contrario al GC que incrementó significativamente su nivel (**Figura 3**).

Asimismo, el nivel de depresión del GE no mostró cambios significativos, mientras que el GC lo incrementó significativamente (**Figura 4**).

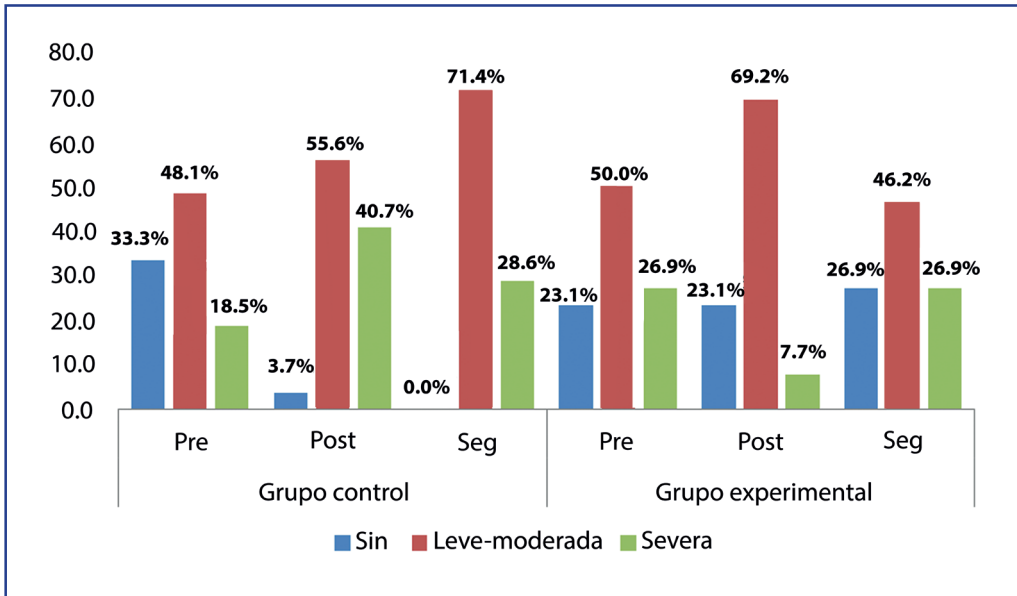


Figura 4. Comparación del nivel de depresión antes, después y en el seguimiento en el grupo control ($\chi^2(2)=15.94$, $p=0.00$) y el grupo experimental ($\chi^2(2)=2.26$, $p=0.32$)

Para cada una de las fases del PPE, se analizó el comportamiento de las bandas en que se separa la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC): VLF, LF y HF, expresadas en porcentajes (%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el GC en ninguna fase del PPE. Asimismo, al ajustar los análisis estadísticos por las covariables (ansiedad y depresión) los resultados presentaron un efecto estadísticamente significativo por la acción conjunta de las mismas ($p<0.05$) en todas las subbandas de la VFC.

Se utilizó el tamaño del efecto para determinar cambios clínicos importantes que, en algunos casos, no llegaron a ser estadísticamente significativos, pero reflejan un cambio positivo en las respuestas. Lo anterior se enmarca en un cambio de paradigma que destaca la importancia de las mejoras clínicas, al optimizar la interpretación de los resultados obtenidos por los métodos tradicionales que sólo enfatizan la significación estadística.⁴⁹

Durante la LB1, la VLF del GE disminuyó significativamente en la postevaluación ($p=0.03$). La LF también disminuyó, con un tamaño del efecto moderado a pequeño, respecto del GC. La HF aumentó significativamente en la postevaluación y el seguimiento ($p=0.01$, $p=0.00$). La proporción LF/HF muestra un incremento de la actividad simpática en el GC, al contrario del GE, respecto a la preevaluación (**Tabla 4**).

Ante la presencia del EA, la VLF disminuyó progresivamente en el GE de manera significativa. La LF no tuvo cambios significativos, pero la proporción LF/HF mostró aumento de la

actividad parasimpática; en congruencia con el incremento progresivo de la HF, la cual tuvo un tamaño del efecto que se incrementó de pequeño a moderado en la post-evaluación y el seguimiento (**Tabla 5**).

Tabla 4. Cambios en la distribución de las bandas de frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y proporción LF/HF, durante la línea base 1 (%)

	Grupo control			Grupo experimental			F	Efecto intersujetos			
	Pre n= 27 Media (DT)	Post n= 27 Media (DT)	Seg n= 21 Media (DT)	Pre n= 26 Media (DT)	Post n= 26 Media (DT)	Seg n= 25 Media (DT)		Efecto intra-su- jetos	Inter	A	D
	VLF	31.6 (22.9)	28.4 (18.2)	34.2 (19.2)	39.2 (22.9)	27.5 (18.7)					
LF	24.2 (12.4)	27.1 (11.6)	27.8 (14.1)	24.8 (14.4)	20.6 (12.6)++	21.4 (13.6)+	1.70 [8,336]	242.3#	0.24	0.10	
HF	36.4 (19.0)	35.6 (13.6)	31.5 (17.7)	30.5 (16.3)	43.5 (20.9)** ++	45.5 (18.7)* +++	0.61 [8,336]	259.5#	0.001	3.17	
LF/ HF	0.67	0.76	0.88	0.82	0.48	0.47					

Pre= preevaluación, Post: postevaluación, Seg= seguimiento, DT= desviación típica, Inter= intersección, A= ansiedad, D= depresión, VLF= very low frequency (muy baja frecuencia), LF= low frequency (baja frecuencia), HF= high frequency (alta frecuencia).

Diferencias significativas: *p= 0.00, **p= 0.01, ***p= 0.02, ****p= 0.03, #Significativo calculado con alfa= 0.05. Tamaño del efecto: +pequeño (≥ 0.20, < 0.50), ++moderado (≥ 0.50, < 0.80).

Durante la LB2, la VLF del GE disminuyó. La LF no tuvo cambios estadísticos significativos, aunque registró un tamaño del efecto pequeño; además de que la proporción LF/HF refleja una disminución de la actividad simpática. La HF incrementó, con un cambio estadísticamente significativo en postevaluación, sin llegar al nivel inicial durante el seguimiento, con un tamaño del efecto conservado (**Tabla 6**).

Al someter a los participantes al EE, la VLF y la LF del GE disminuyeron progresivamente, con un tamaño del efecto pequeño a moderado respecto del GC. La HF incrementó de forma paulatina, consiguiendo una diferencia estadísticamente significativa en el seguimiento. Además, la proporción LF/HF se redujo de manera gradual (**Tabla 7**).

Tabla 5. Cambios en la distribución de las bandas de frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y proporción lf/hf, durante el estresor aritmético (%)

	Grupo control			Grupo experimental			F			
	Pre n= 27 Media (DT)	Post n= 27 Media (DT)	Seg n= 21 Media (DT)	Pre n= 26 Media (DT)	Post n= 26 Media (DT)	Seg n= 25 Media (DT)	Efecto intrasu- jetos	Efecto intersujetos		
								Inter	A	D
VLF	22.3 (15.0)	24.9 (15.7)	29.1 (16.4)	29.3 (18.3)	22.5 (14.4)	19.2 (11.1)* ++	0.28 [8,336]	107.3#	0.03	1.54
LF	33.9 (12.2)	31.4 (12.0)	28.6 (11.4)	29.3 (9.4)	29.5 (11.8)	27.5 (9.7)	1.70 [8,336]	242.3#	0.24	0.10
HF	35.9 (17.1)	34.3 (13.9)	33.5 (15.6)	33.4 (15.6)	37.4 (15.5)+	42.2 (10.5)++	0.61 [8,336]	259.5#	0.001	3.17
LF/ HF	0.95	0.92	0.86	0.88	0.79	0.65				

Pre= preevaluación, Post: postevaluación, Seg= seguimiento, DT= desviación típica, Inter= intersección, A= ansiedad, D= depresión, VLF= very low frequency (muy baja frecuencia), LF= low frequency (baja frecuencia), HF= high frequency (alta frecuencia). Diferencias significativas: *p= 0.03, #Significativo calculado con alfa= 0.05. Tamaño del efecto: +pequeño (≥ 0.20 , < 0.50), ++moderado (≥ 0.50 , < 0.80).

Por último, los participantes del GE finalizaron el PPE en la postevaluación y el seguimiento con una predominancia de la HF, la cual registró un incremento significativo en este último, acompañado de disminución significativa de la VLF. La LF también disminuyó, con una diferencia estadística en la postevaluación. La relación LF/HF descendió en la postevaluación y el seguimiento (**Tabla 8**).

Como una medida de la regulación autonómica, la VFC proporciona información acerca de la capacidad del sistema nervioso para organizar una respuesta homeostática afectiva de acuerdo con las demandas de la situación, por lo que, en coherencia, la modulación de esta respuesta sí tuvo influencia estadísticamente significativa de los estados emocionales de ansiedad y depresión.

De acuerdo con los datos obtenidos, durante la LB1 del PPE los pacientes del GC disminuyeron su actividad parasimpática a lo largo de las evaluaciones, mientras que el GE la incrementó de manera significativa. Lo cual se traduce en una mayor capacidad de relajación y autorregulación fisiológica en estado basal; que es importante debido a que se trata de la

Tabla 6. Cambios en la distribución de las bandas de frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y proporción LF/HF, durante la línea base 2 (%)

	Grupo control			Grupo experimental			F			
	Pre n= 27 Media (DT)	Post n= 27 Media (DT)	Seg n= 21 Media (DT)	Pre n= 26 Media (DT)	Post n= 26 Media (DT)	Seg n= 25 Media (DT)	Efecto intrasuje- tos	Efecto intersujetos		
								Inter	A	D
VLF	24.1 (19.6)	25.9 (16.6)	30.8 (15.5)	35.4 (17.9)	27.21 (19.8)	29.3 (19.6)+	0.28 [8,336]	107.3#	0.03	1.54
LF	22.8 (11.5)	26.8 (11.7)	26.3 (11.8)	26.8 (13.8)	21.8 (13.2)+	23.6 (14.5)+	1.70 [8,336]	242.3#	0.24	0.10
HF	40.9 (17.6)	39.7 (16.2)	35.2 (14.9)	31.7 (18.1)	42.8 (21.4)* +	37.9 (20.4)+	0.61 [8,336]	259.5#	0.001	3.17
LF/ HF	0.56	0.67	0.75	0.84	0.51	0.62				

Pre= preevaluación, Post: postevaluación, Seg= seguimiento, DT= desviación típica, Inter= intersección, A= ansiedad, D= depresión, VLF= very low frequency (muy baja frecuencia), LF= low frequency (baja frecuencia), HF= high frequency (alta frecuencia). Diferencias significativas: *p= 0.03, #Significativo calculado con alfa= 0.05. Tamaño del efecto: +pequeño (≥ 0.20 , < 0.50), ++moderado (≥ 0.50 , < 0.80).

actividad autonómica natural de los pacientes y, por tanto, vinculada estrechamente con la condición de su corazón.

Durante la aplicación de ambos estresores se encontró que el grupo que participó en la intervención psicológica incrementó su capacidad para modular su respuesta autonómica ante estresores, aumentado paulatinamente su actividad parasimpática aun estando expuestos a estímulos estresantes. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas hasta la evaluación de seguimiento, lo que plantea la necesidad de hacer evaluaciones de seguimiento a plazos aún más largos en estudios posteriores. Pese a ello, el tamaño del efecto revela cambios clínicos importantes durante la postevaluación que se incrementan paulatinamente durante el seguimiento.

Es importante señalar que durante la aplicación del EA en la postevaluación y el seguimiento, los pacientes del GE lograron un predominio de la LF sobre la VLF; lo cual se traduce, desde el Modelo Transaccional del Estrés, en un afrontamiento más adaptativo que tiene lugar cuando la persona percibe que puede afrontar la situación.^{21,24}

Tabla 7. Cambios en la distribución de las bandas de frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y proporción LF/HF, durante el estresor emocional (%)

	Grupo control			Grupo experimental			F	Efecto intersujetos			
	Pre n= 27 Media (DT)	Post n= 27 Media (DT)	Seg n= 21 Media (DT)	Pre n= 26 Media (DT)	Post n= 26 Media (DT)	Seg n= 25 Media (DT)		Efecto intrasujetos	Inter	A	D
VLF	27.1 (19.8)	22.3 (15.2)	27.6 (16.4)	34.4 (23.2)	27.1 (19.8)+	25.7 (21.8)	0.28 [8,336]	107.3#	0.03	1.54	
LF	27.3 (12.4)	28.2 (11.9)	26.8 (14.0)	24.2 (11.0)	20.2 (10.6)++	19.7 (11.5) ++	1.70 [8,336]	242.3#	0.24	0.10	
HF	35.6 (15.7)	39.6 (17.8)	37.5 (18.4)	34.2 (18.8)	41.3 (19.2)	45.0 (22.9) * +	0.61 [8,336]	259.5#	0.001	3.17	
LF/ HF	0.77	0.71	0.72	0.71	0.49	0.44					

Pre= preevaluación, Post: postevaluación, Seg= seguimiento, DT= desviación típica, Inter= intersección, A= ansiedad, D= depresión, VLF= very low frequency (muy baja frecuencia), LF= low frequency (baja frecuencia), HF= high frequency (alta frecuencia). Diferencias significativas: *p= 0.04, #Significativo calculado con alfa= 0.05. Tamaño del efecto: +pequeño (≥ 0.20 , < 0.50), ++moderado (≥ 0.50 , < 0.80).

Por último, los pacientes del GE lograron mantener e incrementar su estado de relajación durante las fases de recuperación, reflejado en los valores de HF. Específicamente, durante la última fase del PPE incrementaron gradualmente su actividad vagal y parasimpática hasta obtener diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de seguimiento; aunque en casi todos los casos existió un cambio clínico significativo desde la postevaluación dado por el tamaño del efecto. Lo cual indica menor vulnerabilidad al estrés psicológico, mayor vitalidad funcional, mejor estado de salud, serenidad, bienestar y afrontamiento más adaptativo; pues la respuesta parasimpática contribuye a la regulación emocional y de la respuesta cardíaca, inhibiendo las influencias simpáticas sobre el corazón.^{9,25}

La modulación de la respuesta fisiológica ante el estrés psicológico obtenida a partir de la intervención psicológica puede explicar el cambio en la evaluación del paciente de los estresores y los recursos para afrontarlos, modificando las respuestas ante estímulos fisiológicas, las cuales se vinculan con regiones subcorticales del sistema nervioso como la amígdala, el tronco cerebral y el hipotálamo, relacionadas con respuestas autónomas y cardiovasculares.^{38,50}

Tabla 8. Cambios en la distribución de las bandas de frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y proporción LF/HF, durante la línea base 3 (%)

	Grupo control			Grupo experimental			F	Efecto intersujetos			
	Pre n= 27 Media (DT)	Post n= 27 Media (DT)	Seg n= 21 Media (DT)	Pre n= 26 Media (DT)	Post n= 26 Media (DT)	Seg n= 25 Media (DT)		Efecto intrasujetos	Inter	A	D
VLF	27.3 (19.5)	28.7 (16.4)	29.3 (14.4)	33.7 (19.4)	27.4 (18.5)	22.6 (14.4) *** ++	0.28 [8,336]	107.3#	0.03	1.54	
LF	25.9 (13.1)	28.7 (12.9)	29.9 (14.8)	28.2 (12.6)	19.7 (13.0)** ++	26.0 (14.4)+	1.70 [8,336]	242.3#	0.24	0.10	
HF	36.9 (17.1)	33.1 (14.9)	30.9 (16.3)	31.2 (19.1)	42.2 (17.9)++	47.2 (19.7) * +++	0.61 [8,336]	259.5#	0.001	3.17	
LF/ HF	0.70	0.87	0.97	0.90	0.47	0.55					

Pre= preevaluación, Post: postevaluación, Seg= seguimiento, DT= desviación típica, Inter= intersección, A= ansiedad, D= depresión, VLF= very low frequency (muy baja frecuencia), LF= low frequency (baja frecuencia), HF= high frequency (alta frecuencia). Diferencias significativas: * p= 0.00, **p= 0.01, ***p= 0.03, #Significativo calculado con alfa= 0.05. Tamaño del efecto: +pequeño (≥ 0.20 , < 0.50), ++moderado (≥ 0.50 , < 0.80), +++grande (≥ 0.80).

La disminución de la activación crónica resultante del centro de defensa en el hipotálamo favorece la disminución de los valores de colesterol en la sangre y el incremento de la actividad parasimpática disminuye las catecolaminas circulantes que pueden afectar adversamente al corazón, además de modular la respuesta inflamatoria e inmune,⁵⁰ por lo que se sugiere cuantificar estos indicadores fisiológicos en futuros estudios.

Un punto importante a destacar es el alto nivel de adherencia obtenido a lo largo del desarrollo del protocolo de investigación en el GE. En contraste con la adherencia terapéutica al tratamiento farmacológico reportada en la literatura, alrededor del 50% de los pacientes tiene problemas para el seguimiento del tratamiento prescrito.^{51,52} Dado que esta variable no fue evaluada, se recomienda su inclusión en futuros protocolos de investigación. Además, el incremento del efecto de la intervención durante el seguimiento y el cambio en el corto plazo pudieron también contribuir a incrementar la adherencia en los pacientes.

Además, la utilización de un equipo de retroalimentación biológica computarizado para el PPE se traduce en la obtención de datos más concretos, objetivos, específicos y confiables

con acceso inmediato de los pacientes a los registros, facilitando la retroalimentación inmediata con sus resultados, la motivación y la adherencia al tratamiento. Si a lo anterior se le suma la medición de la VFC como una herramienta eficaz, rápida y no invasiva, será posible evaluar de manera cuantitativa la respuesta del SNA y la regulación biológica.

CONCLUSIONES

Con base en la evidencia encontrada, la implementación del PPE ante el estrés como modelo para la evaluación de los pacientes con IC y la intervención psicológica propuesta se adecuan a las necesidades de esta población, por lo cual podrían ser incorporados a los protocolos de atención de pacientes con este síndrome como parte de las recomendaciones de tratamiento no farmacológico de las Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de esta entidad patológica, para su atención integral e interdisciplinaria.

Si bien el tratamiento médico ayuda al control del estado de salud de los pacientes con IC, la inclusión del tratamiento psicológico al tratamiento integral de éstos favorece su capacidad para autorregularse y aumentar su actividad parasimpática y vagal, incluso ante situaciones de estrés psicológico influidas por estados emocionales de ansiedad y depresión, lo cual puede repercutir favorablemente en su pronóstico y su bienestar.

Dada la similitud en los procesos homeostáticos del organismo ante la respuesta de estrés psicológico y en la disregulación propia de la IC, la intervención propuesta podría disminuir el impacto de este factor de riesgo, modular la disregulación propia de la IC e incrementar de la capacidad funcional en esta población.

FUENTES CONSULTADAS

1. Broderick G, Craddock TJA. Systems biology of complex symptom profiles: capturing interactivity across behavior, brain and immune regulation. *Brain Behav Immun* 2013;29:1-8.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas demográficas 2011. Ciudad de México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2011.
3. Alfaro M, Asenjo R, Castro P et al. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Rev Chil Cardiol* 2007;26:473-504.
4. Orea-Tejeda A, Jiménez-Díaz VA. "Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. Magnitud del problema", en Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Rodríguez-Gilabert C (eds.), *Factores de riesgo cardiovascular e insuficiencia cardiaca*, McGraw-Hill Interamericana, México, 2005
5. Börnert K, Süß M. *La variabilidad del ritmo como medidor de la salud*. 2008.
6. Dimsdale JE, Jolla L. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(13):1237-1246.
7. Rosengren A, Hawken S, Ōunpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):953-962.
8. Lanús F, Avezum A, Bautista LE et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115(9):1067-1074.
9. Dornelas EA. *Psychotherapy with cardiac patients: behavioral cardiology in practice*. American Psychological Association, Washington DC, 2008.
10. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):e2-220.
11. Duval F, González F, Hassen R. Neurobiology of stress. *Rev Chil Neuropsiquiatr* 2010;48(4):307-318.
12. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress* 2007;10(2):109-120.

13. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1(1):607-628.
14. McEwen BS. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(5):315-318.
15. Molina-Jiménez T, Gutiérrez-García AG, Hernández-Domínguez L, Contreras CM. Estrés psicosocial: Algunos aspectos clínicos y experimentales. *An Psicol* 2008;24(2):353-360.
16. Cuevas-Torres M, García-Ramos T. Three psychological perspectives of job stress. *Trab y Soc* 2012;(19):87-102.
17. Moscoso MS. De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit* 2009;15(2):143-152.
18. Escamilla Quital M, Rodríguez Molina I, González Morales G. El estrés como amenaza y como reto: un análisis de su relación. *Cienc y Trab* 2009;32:96-101.
19. Meyes García MG, García Tamayo F. Citocinas, inflamación y conducta. *Rev Espec Ciencias Salud* 2005;8(1-2):4-13.
20. Becerril Villanueva LE, Hernández Gutiérrez ME, Granados Camacho I, Álvarez García L, Pérez Tapia SM, Pavón Romero L. Los efectos conductuales modulados por las citocinas. *Salud Ment* 2012;35(5):411-418.
21. Cea Ugarte JI. El arte de la relajación: bases funcionales de la relajación mediante respiración manejada a voluntad. *Adv Relational Ment Heal* 2010;9:1-14.
22. Crespo M, Labrador FJ. "Evaluación y tratamiento del estrés", en Buceta JM, Bueno AM (eds.), *Intervención psicológica y salud, control del estrés y conductas de riesgo*. Dykinson, Madrid, 2001.
23. Alarcón R, Ramírez Vallejo E. Medicina psicosomática en enfermedad cardiovascular II. Consideraciones sobre el tratamiento. *Rev Colomb Psiquiatr* 2006;XXXV(3):362-379.
24. Purdy J. Chronic physical illness: a psychophysiological approach for chronic physical illness. *Yale J Biol Med* 2013;86(1):15-28.
25. Domínguez-Trejo B, Rangel E, Alcocer DL. "Entrenamiento en variabilidad de la tasa cardiaca para la hipertensión y el estrés" en Sesión Solemne de la Sociedad Médica del Hospital General de México de la Secretaría de Salud. México, 2006.
26. Moya-Albiol L, Salvador A. Empleo de estresores psicológicos de laboratorio en el estudio de la respuesta psicofisiológica al estrés. *An Psicol* 2001;17(1):69-81.
27. García H, Hernández M, Peinado S. Respuestas psicofisiológicas y cognitivas ante situaciones estresantes en estudiantes de la Universidad Simón Bolívar. *Rev Fac Med* 2009;32(2):107-112.
28. Cervantes Blásquez JC, Rodas Font G, Capdevila Ortíz L. Heart-rate variability and precompetitive anxiety in swimmers. *Psychothema* 2009;21(4):531-536.
29. Rodas G, Pedret C, Ramos J, Capdevila L. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Arch Med Deport* 2008;XXV(123):41-47.
30. Rodas G, Pedret C. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: conceptos, medidas y relación con aspectos clínicos (parte II). *Arch Med Deport* 2008;XXV(125):119-127.
31. Parati G, Valentini M, Mancia G. "Psychophysiology of heart disease", en Molinari E, Compare A, Parati G (eds.), *Clinical psychology and heart disease*. Springer, Italia, 2010.
32. Fernández-Abascal EG, Díaz MDM, Sánchez FJD. Factores de riesgo e intervenciones psicológicas eficaces en los trastornos cardiovasculares. *Psychothema* 2003;15(4):615-630.
33. Arrivillaga Quintero M, Varela Arévalo MT, Cáceres de Rodríguez D, Correa Sánchez D, Holguín Palacios LE. Eficacia de un programa cognitivo conductual para la disminución de los niveles de presión arterial. *Pensam Psicológico* 2007;3(9):33-49.
34. Cerezo RS, Hernández PM, Rodríguez OG. Efectos de una intervención de manejo el estrés en mujeres con hipertensión arterial sistémica. *Acta Colomb Psicol* 2009;12(1):85-93.
35. Kulur AB, Haleagrahara N, Adhikary P, Jeganathan PS. Effect of diaphragmatic breathing on heart rate variability in ischemic heart disease with diabetes. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6):423-463.
36. Canales-Reyes L. Intervención cognitivo-conductual para la disminución del estrés en pacientes con cardiopatía isquémica. *Summa Psicológica* 2011;8(818):21-28.
37. Molinari E, Bellardita L, Compare A. "Clinical psychology for cardiac disease", en Molinari E, Compare A, Parati G (eds.), *Clinical psychology and heart disease*. Springer, Italia, 2010.
38. Pintor L. Heart failure and depression, an often neglected combination. *Rev Española Cardiol* 2006;59(8):761-765.
39. Kulur AB, Haleagrahara N, Adhikary P, Jeganathan PS. Efeito da respiração diafragmática sobre a variabilidade da frequência cardiaca na doença cardiaca isquémica com diabete. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6):457-463.
40. McGillion MH, Watt-Watson J, Stevens B, LeFort SM, Coyte P, Graham A. Randomized controlled trial of a psychoeducation program for the self-management of chronic cardiac pain. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(2):126-140.
41. Gulliksson M, Burell G, Wessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171(2):134-140.
42. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in

women with coronary disease: The Stockholm women's intervention trial for coronary heart disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(1):25-32.

43. Luskin F, Reitz M, Newell K, Quinn TG, Haskell W. A controlled pilot study of stress management training of elderly patients with congestive heart failure. *Prev Cardiol* 2002;5(4):168-172.

44. Yu DSF, Lee DTF, Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure. *J Psychosom Res* 2007;62(4):427-437.

45. Yu DSF, Lee DTF, Woo J, Hui E. Non-pharmacological interventions in older people with heart failure: effects of exercise training and relaxation therapy. *Gerontology* 2007;53(2):74-81.

46. Jiménez-Saavedra C, Luna-Saucedo MD, Huer-tas-Neri E. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud, México, 2009.

47. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-370.

48. Nadal R, Armario A. Mecanismos de susceptibilidad al estrés. *Hipertens Riesgo Vasc* 2010;27(3):117-124.

49. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9(2):105-121.

50. Rodríguez Rodríguez T. Factores emocionales en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. *Finlay* 2012;2(3):202-214.

51. Merino EMP, Amariles P, Dader MJF. Influencia de las características sociodemográficas y clínicas en la adherencia al tratamiento farmacológico de pacientes con riesgo cardiovascular. *Pharm Care* 2012;14(4):138-145.

52. Despaigne RM, Sánchez CMD, Sarfraz A. Therapeutic adherence in outpatients with heart failure registered with a community pharmacy. *Brazilian J Pharm Sci* 2012;48(1):61-68.

LA MÚSICA, UNA HERRAMIENTA PARA LA SALUD

Lilian Victoria Pachicano Romero, Viridiana Peláez Hernández

La música es el único alimento que debe consumirse a diario porque es indispensable para la supervivencia del alma.
Tomás Uriarte

RESUMEN

La música es una herramienta para que el ser humano se comuniquen y exprese su estado emocional, ideologías y fenómenos de la vida cotidiana. Pero la música también se ha utilizado como una herramienta terapéutica, basada en evidencia con diversas patologías y de acuerdo con las necesidades de cada persona.

La música y su uso terapéutico proponen mejoras en diversas áreas, como en el estado anímico o en la calidad de vida, además de impactar positivamente en respuestas cognitivas, afectivas y fisiológicas. Se ha estudiado cómo la música repercute en diversas áreas cerebrales.

Estudiar y entender las propuestas referentes a la aplicación de la música en el área de la salud motiva a más investigación en esta área para aclarar los mecanismos que están detrás de la terapia musical y proponer metodologías que beneficien a los pacientes.

INTRODUCCIÓN

Los avances tecnológicos para el tratamiento de diferentes patologías repercuten en la supervivencia de los pacientes. Las soluciones terapéuticas han evolucionado para atender la sintomatología, prevenir y detener la progresión de las enfermedades, una de ellas es la música.¹

La música es descrita como el producto sonoro humano resultante de factores psicológicos, culturales y sociales que convergen en un resultado estético; es un atributo fundamental del ser humano como elemento cultural e incluso como una forma de lenguaje.²

Su empleo terapéutico es definido por la American Music Therapy Association como el uso clínico basado en evidencia de la intervención musical de acuerdo con metas individuales, con el acompañamiento de un profesional del área. Esta terapia se asemeja a la ocupacional o a la física, con un uso acorde con las funciones físicas, psicológicas, cognitivas y sociales de los pacientes, independientemente de la edad, entendido como un eje central de la calidad de vida. Al ser una intervención no invasiva, es posible aplicarla en poblaciones hospitalizadas o ambulatorias.¹

PROCESAMIENTO

El cerebro tiene la capacidad de diferenciar la música del ruido, respondiendo a variables musicales. Se ha visto que el lenguaje y la música tienen representaciones corticales diferentes.² Los sonidos son un lenguaje común para todo aquél que tenga en condiciones adecuadas su sistema auditivo (receptor o pabellón auricular), que transmite las ondas sonoras a la cóclea como sistema transductor, para que después adquieran significado.

El procesamiento se realiza mediante un sistema multimodal con elementos temporales (ritmo), melódicos (tono, timbre, melodía) y cognitivos (memoria y respuesta emocional).³

Nuestra percepción musical va progresando conforme crecemos, en la infancia comienza con respuestas límbicas a la música (tono, ritmo), avanzando en la percepción de los cambios melódicos, en el tiempo o tonos, reconociendo contrastes en la intensidad, timbre, altura, duración, textura del sonido y cómo influye en cada individuo, después comienza la comprensión de estructuras armónicas y tonales. Cuando llegamos a la etapa adulta, la relación de la música con las emociones o estados de ánimo cobra mayor relevancia, que se expresa en sensaciones subjetivas, cambios en el sistema nervioso autónomo, endócrino, expresiones motoras y tendencias a realizar actividades como bailar, seguir el ritmo de la música, aplaudir, entre otras.³

En el cerebro, las regiones encargadas de la percepción, interpretación y creación musical son diversas, y aún más su estudio. La música se procesa inicialmente por el circuito cerebral primario: llega a la cóclea (oído interno) que transmite la información a través del nervio auditivo por el mesencéfalo, haciendo sinapsis en el núcleo coclear, hasta el cuerpo geniculado medial (tálamo auditivo). Del tálamo se dan diversas proyecciones auditivas funcionales hasta la amígdala, a la corteza orbitofrontal medial, en donde se lleva a cabo el procesamiento emocional.

En la corteza cerebral hay diversas áreas auditivas, la primaria localizada en el giro temporal transversal anterior (circunvolución de Heschl), correspondientes a las áreas 41 y 42, ubicados en el giro temporal superior. Otras regiones implicadas en el procesamiento

auditivo son la corteza auditiva secundaria, área auditiva superior y área auditiva anterior. Toda la corteza auditiva procesa la percepción de la música, analizando componentes como tono, timbre intensidad y textura.³

Se propone que, al escuchar música, se realizan diversos tipos de análisis, como el acústico, de donde se desprenden diversas ramas: el sistema del lenguaje y dos subsistemas, el de organización temporal (ritmo y compás) y el de organización de tono (contorno e intervalos para analizar el tono). En el sistema léxico musical almacenamos la información que nos permite recordar una canción, al conectar con áreas fonológicas y de memoria asociativa.²

Con la música se activan diversas áreas como la de broca y su homóloga derecha, encargadas del análisis sintáctico. El procesamiento de las frecuencias y el ritmo se realiza en las regiones del lóbulo temporal izquierdo, mientras que el del timbre y las armonías en el lóbulo temporal derecho.³

La experiencia musical de cada persona influye en cómo la procesa. En sujetos sin formación musical, la percepción es mediante el contorno melódico (en cognición musical lo definen como el movimiento de las alturas de una melodía, en un espacio tangible o en nuestra mente, cuando escuchamos), al igual que con el lenguaje en el hemisferio derecho la prosodia. En cambio, cuando hay educación musical, el análisis de la percepción va desde la relación de elementos y símbolos musicales, lateralizando la música en el hemisferio izquierdo, además de la corteza auditiva y motora; se ha encontrado mayor densidad neuronal, la modificación es proporcional al tiempo que se tenga estudiando música.³ También se ha visto cómo en los músicos el procesamiento se da, sobre todo, en el hemisferio dominante.⁴

Para el reconocimiento musical, regiones como el surco temporal superior derecho e izquierdo, el planum temporale (área cortical justo por detrás de la corteza auditiva dentro de la fisura de Silvio, fundamental en el lenguaje), el área motora suplementaria y el giro ínfero-frontal izquierdo se ven implicadas.⁵

En la escucha musical, el cerebro lleva a cabo interacciones auditivo-motoras que pueden ser de dos tipos: proalimentación (el sistema auditivo influye predominantemente en el motor, en especial de manera predictiva) y retroalimentación (al tocar un instrumento o cantar, se debe controlar el tono escuchando y realizando los ajustes motores apropiados). Esta interacción se da principalmente por transformaciones sensoriomotoras en el córtex premotor, tanto la parte ventral como las regiones posteriores del giro ínfero posterior son importantes para el procesamiento del sonido relacionado con acciones motoras, habiendo identificado la asociación sonido-acción.

La parte dorsal del córtex premotor extrae información de mayor nivel de los estímulos auditivos implicados en acciones temporales, mientras que la parte medial del córtex premotor, el área somato sensorial y el VI lóbulo del cerebelo se activan ante la escucha pasiva, refiriéndonos a sonidos no relacionados con acciones motoras.²

ELEMENTOS MUSICALES

A diferencia del sonido o del ruido, la música tiene elementos que la componen de forma fundamental, como el ritmo, la armonía y la melodía.

RITMO Y TIEMPO

La organización temporal de una pieza se fundamenta en fraccionar una secuencia en grupos conforme a su duración temporal y su compás (regularidad temporal subyacente). Este proceso involucra, además de las áreas auditivas, las áreas motoras, participando el cerebelo y los ganglios basales, el córtex premotor dorsal y el área motora suplementaria, encargada del control motor y la percepción temporal, indicando que la interacción entre sistemas para el análisis del ritmo se activa cuando escuchamos o imaginamos música.

La percepción y la producción de ritmos se asocia con zonas como los ganglios basales, cerebelo y áreas motoras suplementarias, el hemisferio izquierdo es el dominante y esencial para procesar el ritmo, junto con la activación de la corteza lateral del cerebelo y vermis al momento de dar respuestas motoras afines con pulsos en el tiempo o respuestas motoras temporales nuevas.²

El ritmo es natural en el ser humano, abarcando diversas formas de expresión, como la música y la danza. El ritmo influye en cada individuo de diversas maneras, motivando a involucrarse en las acciones, moverse. En la música, el procesamiento temporal repercute en las respuestas corporales a consecuencia del sonido, expectativas que conferirán interés en el discurso musical. La música implica un procesamiento temporal, clave en las respuestas corporales provocadas debido a las expectativas generadas por el sonido, asociadas al movimiento corporal y mecánico, junto con las emociones vinculadas a éste (por ejemplo, andante, largo, vivace, ritardo).⁶

Las expectativas en la música crearán interés en quien la escucha, así como en quien la interpreta. Dado esto, se proponen dos modelos musicales que se plantean en la **Tabla 1**,⁶ que, ante la escucha musical se buscarán los elementos sonoros que den respuesta a estos procesamientos.

El ritmo se puede considerar una experiencia en cierta medida subjetiva, relacionada con el cómo proyectamos nuestra personalidad. Influye en aspectos cognitivos como la memoria, la atención sostenida, la flexibilidad. Las respuestas corporales y psicomotoras contribuyen a la comprensión musical, la implicación corporal en el lenguaje musical, vinculando la experiencia y la teoría musical. El ritmo depende dinámicamente del movimiento, esto representado por ejemplo en el sistema muscular.⁶

El tempo se asocia con el movimiento corporal y mecánico, como la frecuencia cardíaca, los pasos al caminar, la respiración y las emociones vinculadas. Así, la organización temporal musical se realiza dentro de la percepción básica y frecuente de nuestro cuerpo, entendiendo a la música como parte de la expresión de la plenitud del ser humano. El tiempo y

Tabla 1. Modelos propuestos para el procesamiento de la música en el ritmo y tiempo

Modelos	
Procesamiento secuencial	Referido al evento que vendrá después
Procesamiento temporal	Centrado en el momento en que aparecerá

su energía (expresada como fuerte, piano, crescendo, disminuyendo) pueden expresarse con nuestro cuerpo, esto dependiendo de nuestras sensaciones corporales.⁶

MELODÍA Y ARMONÍA

La melodía se define como una sucesión de distintos sonidos, ya sea por su altura, intensidad, duración, creando frases expresivas, o como una sucesión de notas o intervalos que expresan ideas o una estética musical. Tiene características como el ser coherente y unitaria, ya que se concibe como una estructura cerrada, de fácil retención.⁷ También se define como una serie de tonos que cambian en un intervalo determinado, esto hace difícil separar la melodía del ritmo, debido a dos cualidades específicas con las que cuenta la música.⁸ La armonía se puede concebir como la combinación simultánea de sonidos musicales y se ve directamente influenciada por la melodía.

TONO

Es un sonido musical diferenciado, la secuenciación de diversos tonos nos permite percibir una melodía (patrones de tono a lo largo del tiempo), acordes (múltiples tonos que suenan al mismo tiempo) y armonías (dos o más melodías al mismo tiempo). El análisis del tono puede ser variado, involucrando diferentes áreas auditivas que interactúan con áreas frontales, principalmente del hemisferio derecho (lóbulo temporal).^{2,9} Toda canción o música debe tener una tonalidad determinada, de lo contrario se establecería como atonal. En la música, el tono puede presentarse en dos formas, mayores o menores, dado el orden de los tonos y semitonos dentro de la escala.⁷

RESPUESTAS EMOCIONALES

La música es una herramienta que permite a las personas expresar sus sentimientos y emociones, así como comunicarse con los demás. La música puede alterar dichas emociones, en

la literatura se señala a la música como la abreviatura de la emoción y como un encanto para calmar “un pecho salvaje”.⁹

Platón afirmaba que “la música da alma al universo, alas a la mente, vuelos a la imaginación, consuelo a la tristeza y vida y alegría a todas las cosas”. En pacientes con depresión, cáncer, dolor crónico o enfermedades terminales la felicidad y el bienestar son difíciles de alcanzar, pero se ha observado que el uso terapéutico de la música mejora el estado de ánimo y la calidad de vida. Sin embargo, se requiere más investigación para corroborar estos beneficios y dilucidar sus mecanismos.⁹

Hay que contemplar diversas variables, en las que se basan las respuestas fisiológicas, cognitivas y afectivas a la música (**Tabla 2**), importantes en la respuesta humana a estímulos de sonidos complejos, que se determina individualmente y depende de múltiples variables.¹ Hay que considerar que esto no es un evento aislado, ya que los efectos en tiempo real y a lo largo del tiempo, corresponden a los cambios en la respuesta y la experiencia para la persona; por ejemplo, la misma pieza musical puede traer recuerdos placenteros a una persona, mientras que a otra le trae recuerdos dolorosos.¹

Tabla 2. Características del modelo de retroalimentación recíproca de la respuesta musical

Variables	Ejemplo
Características del oyente	Demografía, antecedentes musicales, preferencias e identidades musicales
La música en sí misma	Sistemas de referencia como géneros, modismos y estilos, variables colaterales como familiaridad o complejidad, prototipicidad y contextos de actuación
Situaciones y contextos	Contextos sociales/culturales, situaciones cotidianas, presencia/ausencia de otros y otras actividades en curso

Las respuestas emocionales ante la música varían de persona a persona, al igual que su valencia (positiva o negativa) y en diferentes intensidades (altas o bajas), mediadas por el córtex prefrontal ventro-medial. La música, al comunicar información emocional, provoca cambios en las respuestas fisiológicas como cualquier otro estímulo emocional, así observamos que la música activa respuestas corporales, como el incremento del flujo sanguíneo cerebral en regiones del estriado ventral y en el núcleo accumbens.³

Los efectos producidos por la música son regulados, posiblemente, por circuitos de retroalimentación sensoriomotora, como el producido por neuronas espejo que implican conducta imitativa, asociando la percepción con la acción. Esto repercute en otros sistemas fisiológicos, no sólo el cerebral, como el respiratorio o el cardiovascular.⁴

Cuando el sistema nervioso simpático activa el corazón, otras regiones también son implicadas en las emociones, como el sistema límbico, hipotálamo, amígdala, neocórtex, tálamo y corteza prefrontal, relevante no sólo para las emociones, sino también para procesos cardiovasculares y sistémicos como la frecuencia cardiaca, presión arterial, respiración, dilatación de la pupila y respuesta galvánica de la piel.¹⁰

LA MÚSICA Y EL CUERPO

La experiencia musical, las emociones implicadas y la respuesta del cuerpo son un conjunto de variables complejas de entender y estudiar, desde las diferentes metodologías usadas hasta las diferencias individuales de cada persona. Las respuestas que provocan un instrumento en particular, un tipo de música o las diferentes variables que le acompañan son diversas, así como las reacciones emocionales que origina.¹⁰

Las respuestas corporales como las cardiovasculares y respiratorias pueden ser un reflejo de esta relación. En presencia de estrés o ansiedad disminuye la emoción y su correlato fisiológico, como la frecuencia cardiaca y la activación del sistema simpático, lo que tiene un impacto importante en la variabilidad de la frecuencia cardiaca ante música relajante, a diferencia de música más excitante como el hard rock, que incrementa las respuestas de activación fisiológica.¹⁰

La frecuencia cardiaca se ve regulada por circuitos que involucran estructuras del tronco encefálico como los ganglios cardiacos intratorácicos, influenciados por estructuras corticales del prosencéfalo involucrados en la emoción, como el hipotálamo, la amígdala, la corteza insular y la corteza orbitofrontal. Las emociones evocadas por la música pueden modular la actividad de estas estructuras del cerebro asociándose con un predominio de la actividad simpática del sistema nervioso autónomo, lo que lleva a un aumento de la frecuencia cardiaca, mientras que un predominio de la actividad parasimpática disminuye la frecuencia cardiaca.¹¹

Se ha observado que la música puede mejorar la función de las redes neuronales, disminuir la frecuencia cardiaca, disminuir la presión arterial, reducir los niveles de hormonas de estrés y citocinas inflamatorias, aliviando en cierta medida a los pacientes sometidos a cirugías o con afecciones diversas como derrames cerebrales, infarto cardiaco, depresión y enfermedades crónicas dolorosas.⁹

La música también se ha usado como herramienta terapéutica para poblaciones con alteraciones cardiovasculares, como en la IC, hipertensión, procedimientos cardiacos, rehabilitación cardiovascular, cirugías o enfermedad coronaria, influyendo en la calidad de vida, estrés psicológico, ansiedad, depresión, calidad del sueño y variables psicofisiológicas.¹²

Las diferencias metodológicas que se encuentran en los estudios dificultan el encontrar consistencia de algunos resultados;¹⁰ sin embargo, es posible encontrar algunos más concluyentes respecto a la respuesta fisiológica encontrada ante la escucha musical, un ejemplo es la disminución de la activación del sistema parasimpático ante música excitante (más dinámica y rítmica), observable en respuestas como la variabilidad de la frecuencia cardiaca, acompañada de mayor sensación de tensión.¹³

En el ambiente clínico, tanto las estancias en el hospital como los procedimientos y las cirugías tienen un alto impacto emocional en los pacientes, estresándolos. En estas circunstancias, la música ayuda a reducir los estados no favorables para las personas; por ejemplo, escuchar música durante una cirugía de cataratas, ayuda a reducir la presión sanguínea intraoperatoria y postoperatoria, así como la frecuencia cardiaca del paciente. También se ha observado que en pacientes sometidos a procedimientos urológicos con anestesia espinal, o en pacientes en UCI el escuchar música reduce la cantidad de sedantes usados. Según el tipo de música, se reducen los niveles de interleucina-6 (IL-6), epinefrina, presión arterial y frecuencia cardiaca.⁹

En pacientes con dolor neuropático se ha observado que la intervención musical disminuye la percepción del dolor, esto medido con una escala visual. El puntaje promedio de dolor se redujo en los pacientes: comenzaron con 5.80 ± 2.13 ; disminuyendo a 4.10 ± 2.15 luego de 30 minutos de terapia musical, y a 2.47 ± 1.75 después de la musicoterapia con duración de 60 minutos.

Esto fue significativo en las tres mediciones ($p= 0.001$), debido probablemente a que la música influye en regiones del hemisferio derecho del cerebro y provoca respuestas fisiológicas a través del sistema límbico que causan la liberación de encefalina y endorfina, disminuyendo la severidad del dolor. Estos efectos se han observado en diversas poblaciones, como en pacientes de emergencias, aquellos que se someten a bypass de arteria coronaria o en postoperatorios de cáncer o fibromialgia.¹⁴

El hacer o interpretar música también tiene diversos beneficios. Así como en la infancia favorece la neuroplasticidad, estos beneficios persisten en la edad adulta, aunque esta actividad exige mayor complejidad que una escucha pasiva.

Mientras que escuchar música beneficia la función cognitiva, la calidad de vida, el estado de ánimo y la función muscular tanto de adultos mayores como de aquellos pacientes con diversas alteraciones como accidentes cardiovasculares, en personas con problemas del habla como en las afasias, se usa el canto como tratamiento, en pacientes que padecen Parkinson la música rápida y rítmica mejora la velocidad de la marcha, la cadencia y la longitud de la zancada y el entrenamiento basado en la música puede llegar a mejorar la marcha y el equilibrio, tanto en ellos como en personas mayores con mayor riesgo a caídas.⁹

Las respuestas fisiológicas ante la música dependen de diferentes elementos como la melodía, la armonía, el ritmo, el tiempo, el estilo musical, o el contenido verbal de una canción, implicando fenómenos emocionales, psicológicos, neurológicos, conductuales, personales (cada individuo responde a la música, si le agrada o no, si es conocida o no) y sistémicos,

como cardiovasculares, respiratorios, endocrinológicos, entre otros, teniendo impacto en la salud de los pacientes con alteraciones neurológicas, motoras, cardíacas, en el rendimiento físico o reducción del estrés.^{4,15}

Se propone que el ritmo, principalmente, posee un efecto particular en el ser humano. La música que se encuentra en un tiempo/ritmo en un rango de 60 a 80 pulsos por minuto tiene un efecto espejo con la frecuencia cardíaca y facilita la relajación. El tiempo y el ritmo son factores elementales para crear estados coherentes de sincronización entre la música y el sistema cardiovascular.¹²

En algunos estudios donde se busca mejorar los tratamientos para afecciones cardíacas, se han observado efectos principales del ritmo. Se analizó qué tan eficaz y viable es acompañar con listas de reproducción de música la actividad física en un programa de rehabilitación cardíaca para pacientes con enfermedades cardiovasculares.

Se dividió a los pacientes en dos grupos, uno con el tratamiento habitual y el otro con la atención habitual más aparatos de audio con música que contemplaba no sólo la preferencia del paciente en cuanto a género y artista, sino de acuerdo con el tiempo, que se acerca al prescrito para que el paciente camine o corra en pasos por minuto, logrando una sincronía de ritmo entre la música y la actividad del cuerpo. Se observó que los pacientes que escucharon música durante su tratamiento realizaron más actividad física semanalmente que quienes no tuvieron esta intervención (475.6 min vs. 370.2 min, $p < 0.001$).¹⁵

Se ha observado que con tiempos más reducidos en la música, hay una tendencia a tener efectos relajantes, activando el sistema parasimpático que inhibe el simpático, reduciendo la frecuencia cardíaca y atenuando la relación baja frecuencia/alta frecuencia (HFr:LFr) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria, además de disminuir niveles en sangre de epinefrina y norepinefrina, e incrementar la funcionalidad de receptores μ -opioides. En el sistema endócrino, la música reduce niveles de catecolaminas.^{4,12}

Tal como se mencionaba, los ritmos rápidos favorecen la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson, en tanto que los tempos lentos, relajantes o alegres pueden reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, así como promover la vasodilatación, mientras que la música rápida tiene un efecto contrario. Aunque los cambios son de corta duración, si se realizan sesiones diarias de respiración diafragmática guiadas por música puede producirse una reducción sostenida de la presión arterial que beneficie la calidad de vida.⁹

Otro tema explorado en el uso de la música, es la respuesta galvánica de la piel o conductancia, en ésta se han detectado cambios ante diferentes estímulos emocionales, con alteraciones en los niveles de activación. Los sistemas implicados principalmente en estos cambios son tres subsistemas del sistema nervioso central, la corteza motora y los ganglios basales (locomoción), la formación reticular (control del nivel de excitación) y las estructuras límbicas, implicadas en la termorregulación y las respuestas emocionales.¹⁰

Se ha observado en pacientes en rehabilitación cardíaca que al acompañar ésta con música se producen cambios benéficos y significativamente mayores en la presión arterial

sistólica que en la rehabilitación cardiaca sola (-9.7 mmHg vs. -0.07 mmHg; $p= 0.03$),¹⁶ así como reducción de la presión sistólica en un periodo de 24 horas en pacientes sometidos a ejercicios de respiración diafragmática acompañados de música.¹⁷

En una revisión sistemática de 1,369 pacientes con enfermedad coronaria en la que se incluyeron 26 ensayos, Bradt y cols. encontraron una reducción media en la PAS de 5.52 mmHg (tamaño del efecto del IC del 95%: -7.43 a -3.60, $p < 0.0001$) y una disminución en la presión arterial diastólica de -1.12 mmHg (tamaño del efecto del IC del 95% de -2.57 a 0.34), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0.13$), y efectos sobre la FC (diferencia media= -3.40; tamaño del efecto del IC del 95% de -6.12 a -0.69; $p= 0.01$).¹⁸

En pacientes con enfermedades cardiovasculares como accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular e infarto de miocardio, la depresión está altamente relacionada. Aquéllos que padecen desde un principio depresión tienen mayor riesgo a desarrollar una enfermedad cerebrovascular, este efecto se observa aun contemplando los factores de riesgo cardiovascular o en ausencia de diagnóstico de depresión mayor.

Es importante investigar esta relación, ya que la depresión aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular de 1.5 a dos veces en personas sanas. Se ha demostrado que la música puede activar el sistema de recompensa (incluida la ruta de recompensa dopaminérgica mesolímbica), además de ser útil para el tratamiento de la depresión y las enfermedades cardiovasculares asociadas con la depresión. Es poca la información que se tiene al respecto, por lo que se debe continuar explorando la posibilidad de la aplicación de la música en estas condiciones.¹¹

Asociado con el aumento de la frecuencia cardiaca, escuchar música emocionante (comparándola con la música tranquilizadora) disminuye la variabilidad de la frecuencia cardiaca y contempla las reducciones de la potencia de baja y alta frecuencia de la variabilidad.

Actualmente se sugiere que la música provoca actividad regional en el corazón, reflejándose en los patrones de amplitud del electrocardiograma. En pacientes con enfermedad cardiaca, la música logra reducir el dolor y la ansiedad, en asociación con una frecuencia cardiaca más baja y menor presión sanguínea. Se ha mencionado que los efectos de la música en el corazón son reducidos debido a la falta de homogeneidad con los estudios respecto a los métodos, hallazgos y calidad. Es notable que existe la necesidad de investigación sistemática de alta calidad sobre los efectos de la música en el cuerpo humano integralmente.¹¹

La música en el tiempo de recuperación también es benéfica. Después de dos meses de intervención escuchando su música favorita de una a dos veces al día, los pacientes con accidente cerebrovascular mostraron mejoría en la atención focalizada y la memoria verbal, además de disminuir sus niveles de depresión y confusión que los pacientes que escucharon audiolibros o no recibieron material para escuchar. Esto probablemente se debe a la activación de una red interconectada de regiones subcorticales y corticales que incluye el área tegmental ventral.

Esta área produce dopamina y tiene proyecciones directas hacia el núcleo accumbens, dicha conexión se asocia con la supresión de los estímulos adversos y el dolor, que sugiere el

efecto benéfico de los pacientes que se sienten menos deprimidos. En pacientes con EPOC se ha mostrado menos disnea en el esfuerzo al escuchar música, ya que probablemente los estímulos auditivos los distraen de su fatiga y falta de aliento.¹⁹

“Parece haber un misterioso y poderoso ferrocarril subterráneo que une la medicina y la música”, expresó Arnold Steinhardt, violinista que se cuestionó si probablemente la música es un agente de curación igualmente de efectivo, y que los médicos y los músicos son parte de un orden más amplio que atiende las necesidades de la humanidad.⁹

CONCLUSIONES

Aunque se requiere mayor investigación, la evidencia apunta a que, con la metodología necesaria, la música puede convertirse en una herramienta de tratamiento médico y psicológico de fácil acceso, con cambios observables y medibles que conviene explorar en diversas patologías, debido a el correlato fisiológico y neurológico detrás de lo que es escuchar y hacer música.

FUENTES CONSULTADAS

1. Hanser SB. Music therapy in cardiac health care: current issues in research. *Cardiol Rev* 2014;22(1):37-42.
2. Soria-Urios G, Duque P, García-Moreno JM. Música y cerebro: fundamentos neurocientíficos y trastornos musicales. *Rev Neurol* 2011;52:45-55.
3. Custodio N, Cano-Campos M. Efectos de la música sobre las funciones cognitivas. *Rev Chil Neuropsiquiatría* 2017;80(1):60-69.
4. Bernardi L, Porta C, Sleight P. Cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory changes induced by different types of music in musicians and non-musicians: the importance of silence. *Heart* 2006;92:445-452.
5. Peretz I, Gosselin N, Belin P, Zatorre RJ, Plailly J, Tillmann B. Music lexical networks: The cortical organization of music recognition. *Neurosci Music III-Disorders Plast* 2009;265(1):256-265.
6. Vernia Carrasco AM, Gustems Carnicer J, Calderón Garrido C. Ritmo y procesamiento temporal. *Aportaciones de Jaques-Dalcroze al lenguaje musical. Magister* 2016;28:35-41.
7. Porcel Carreño AM. La melodía como elemento indispensable en la educación musical. *Innov Exp Educ* 2011;41:1-8.
8. Henkin RI. A factorial study of the components of music. *J Psychol Interdiscip Appl* 1955;39(1):161-181.
9. Harvey BS. Music as medicine. *Am J Med* 2015;128(2):208-210.
10. Berrío Grandas NJ, Herrera Torres L. Respuestas psicofisiológicas ante la escucha de diferentes géneros musicales de contenido religioso-cristiano. *Rev Educ Human* 2014;5:179-196.
11. Koelsch S, Jancke L. Music and the heart. *Eur Heart J* 2015;1-7.
12. Burrai F, Hasan W, Fancourt D, Luppi M, Di Somma S. A randomized controlled trial of listening to recorded music for heart failure patients: Study protocol. *Holist Nurs Pract* 2016;30(2):102-115.
13. Iwanaga M, Kobayashi A, Kawasaki C. Heart rate variability with repetitive exposure to music. *Biol Psychol* 2005;70(1):61-66.
14. Korhan EA, Uyar M, Eyigör C, Hakverdioğlu Yönt G, Celik S, Khorshid L. The effects of music therapy on pain in patients with neuropathic pain. *Pain Manag Nurs* 2014;15(1):306-314.
15. Alter DA, O'Sullivan M, Oh PI et al. Synchronized personalized music audio-playlists to improve adherence to physical activity among patients participating in a structured exercise program: a proof-of-principle feasibility study. *Sport Med Open* 2015;1(23):1-13.
16. Mandel SE, Hanser SB, Secic M, Davis BA. Effects of music therapy on health-related outcomes in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial. *J Music Ther* 2007;44(3):176-197.
17. Modesti PA, Ferrari A, Bazzini C et al. Psychological predictors of the antihypertensive effects of music-guided slow breathing. *J Hypertens* 2010;28(5):1097-1103.
18. Bradt J, Dileo C, Potvin N. Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(12).
19. Selvendran S, Aggarwal N, Vassiliou V. Tuning the heart with music. *J R Soc Med* 2015;0(0):1-3.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL SENSORIALMENTE ATRACTIVO PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y RESPIRATORIA

Adriana Payán Montes

*...pero allá tal como aquí,
en la boca llevarás, sabor a mí,
Sabor, sabor, a mí.
Álvaro Carrillo*

RESUMEN

Durante años se han estudiado los factores que dificultan el apego a un plan alimenticio, como las conductas, costumbres, educación e información del individuo, la disponibilidad de alimentos frescos y saludables, el poco tiempo disponible para cocinar y comer, así como lo poco atractivas que son las propuestas saludables.

Además, las grandes empresas de fast food han hecho mucho más accesibles los alimentos procesados y les han añadido sodio, harinas refinadas y grasas saturadas de bajo costo, que empeoran las enfermedades cardiovasculares.

Este capítulo busca dar a conocer la investigación y aplicación de conocimientos culinarios en la realización de menús atractivos, sencillos y de bajo costo que aumenten y faciliten el apego al tratamiento nutricional de los pacientes con IC y EPOC.

Incorporar a un gastrónomo en un equipo multidisciplinario para el tratamiento no farmacológico de la IC y EPOC busca elaborar planes de alimentación atractivos que contribuyan al manejo de la sintomatología de los pacientes mediante un patrón de alimentación variado

que sustituya los sabores anhelados por otros que resulten agradables y de elaboración sencilla, que favorezca el apego a la dieta como parte de su tratamiento no farmacológico y así mejorar su salud, pronóstico y calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años se han estudiado los diferentes factores que dificultan el seguir un plan alimenticio, ya sean las conductas y costumbres del paciente (o cualquier persona), la disponibilidad de alimentos frescos y saludables, la educación e información, el poco tiempo disponible para cocinar y comer e, incluso, aspectos psicosociales que afectan la vida del individuo.

Pero sobre todo, se ha investigado lo poco atractivas que pueden resultar las propuestas que ofrecen alternativas saludables y, más aún si se enfocan en tratamientos nutricionales diseñados específicamente para pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En México, las principales causas de desapego a los tratamientos nutricionales son la falta de educación nutricional de la población y la economía del país. A este último punto se suma que las grandes empresas de fast food se han esforzado en reducir el costo de los alimentos procesados, haciéndolos más accesibles a comunidades de bajos recursos, ofreciendo porciones grandes y sustanciosas, más apetitosas debido a la adición de sodio, harinas refinadas y grasas saturadas de bajo costo, pero que favorecen y empeoran las enfermedades cardiovasculares.

El capítulo busca dar a conocer la investigación y aplicación de conocimientos culinarios en la realización de menús atractivos, sencillos y de bajo costo que aumenten y faciliten el apego al tratamiento nutricional de los pacientes con IC y EPOC y se muestra parte de un menú semanal con recomendaciones para un paciente con IC e EPOC, que incluyen opciones novedosas, ricas en sabor, fáciles de preparar y de bajo costo con la finalidad de mejorar el apego.

PANORAMA DE LA ALIMENTACIÓN SALUDABLE

Alrededor del mundo, la falta de constancia para seguir una alimentación balanceada es un problema que afecta no sólo a la salud de las personas, también a la economía de los países, ya que algunos gobiernos sufragan los gastos asociados a enfermedades crónicas no transmisibles como IC y EPOC, cuyo costo promedio anual (2012-2013) en Estados Unidos fue de 222.1 billones de dólares.¹

De acuerdo con el Healthy Eating Index (HEI) se ha comprobado (tomando como punto de partida un escenario muy conservador) que si la población adulta estadounidense aumen-

ta en un 20% su apego a una alimentación sana; es decir, que cambie del 60 al 72%, ese país podría ahorrar entre 30 billones y 47 billones de dólares anuales en costos relacionados con la salud. Cerca de la mitad de estos ahorros resultan de la reducción en costos asociados a enfermedades cardíacas.¹

Además, se ha visto que la adherencia a estilos de alimentación sana, por ejemplo la dieta mediterránea, reduce un 23% la probabilidad de enfermedad cardiovascular.¹ Aunado a esto, la actividad física ayuda a reducir la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares.²

Disminuir la ingesta de sodio y alimentos con alto contenido de ácidos grasos saturados y trans resulta benéfico para la salud en general, y específicamente en pacientes con IC y EPOC. Los Estados miembros de la OMS han acordado reducir en un 30% el consumo de sal de la población mundial para 2025, ya que “el consumo inferior a 5 gramos diarios de ésta en el adulto contribuye a disminuir la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio”.³

De esta manera, si los pacientes consumen alimentos pensados para la satisfacción gustativa y si cuentan con información nutricional y de los beneficios del menú, entonces tendrán un nivel de apego mayor al plan nutricional.

La incorporación de un gastrónomo a este equipo multidisciplinario de trabajo para el manejo no farmacológico de la IC y EPOC tiene como finalidad elaborar planes de alimentación semanales dirigidos a para pacientes que padecen esas entidades y que están pensados para su satisfacción sensorial, de bajo costo y fáciles de elaborar e implmentar en el hogar del paciente.

CARACTERÍSTICAS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Las enfermedades cardíacas engloban diferentes padecimientos donde coparticipan diversas alteraciones, entre ellas dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad vascular periférica e IC, que ocurren cuando el corazón no puede mantener un flujo sanguíneo adecuado a todo el cuerpo, causando síntomas como fatiga, disnea y retención de líquidos.⁴

El daño progresivo altera la función ventricular y causa un proceso de remodelación cardíaca en un intento por cubrir las necesidades metabólicas del organismo.⁴ En Estados Unidos, 4.7 millones de personas padecen IC, y una vez que se presenta, tienen una mortalidad a seis años en el 80% de hombres y en el 65% de las mujeres.⁵

Los pacientes refieren síntomas como disnea, fatiga, debilidad, edema de las extremidades, cianosis, disminución de la cantidad de orina y pérdida de fuerza relacionada con la disminución de masa corporal magra (caquexia cardíaca), reducción de la ingesta calórica e incremento en los requerimientos metabólicos, hipermetabolismo y deficiente absorción de nutrientes.⁶

Un síntoma cardinal es la anorexia, pues se relaciona con la congestión visceral, depresión grave, fármacos para tratar la IC y dietas poco apetecibles e insípidas (sin sal). Por lo que los gastrónomos desempeñan un papel importante en el apoyo al tratamiento de la enfermedad. Es posible que algunos diuréticos agoten las reservas de potasio y zinc, lo que disminuye la motilidad del tubo digestivo e incrementa la agudeza gustativa.⁶ Este aumento resulta favorable para los gastrónomos, ya que es posible mejorar la aceptación a los alimentos sin sal y sin azúcar al percibir otros sabores.

IMPORTANCIA Y ESPECIFICACIONES NUTRICIONALES

A los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular e IC, como exceso de peso, obesidad central, hipertensión, dislipidemia, diabetes y actividad física insuficiente se agrega una alimentación inadecuada.⁷

El tratamiento nutricional recomendado para este tipo de pacientes busca satisfacer tres aspectos: el biológico, el psicológico y el sociológico,⁸ mejorando el perfil de lípidos, reduciendo los niveles de glucosa sanguínea y presión arterial y evitando la sobrecarga hídrica, lo que favorece el pronóstico de los pacientes.

Entre las prácticas alimentarias perjudiciales que son parte de las causas y pueden modificarse para prevenir enfermedades cardíacas y respiratorias, figuran el consumo elevado de grasas saturadas, sal y carbohidratos refinados, así como el bajo consumo de fruta y verduras.⁹

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

La terapia para los pacientes con IC contempla varios objetivos, entre ellos:¹⁰

- Aportar energía suficiente.
- Ofrecer un tratamiento nutricional que cubra los requerimientos de macro y micro nutrientes.
- Evitar una sobrecarga hídrica al reducir la ingesta excesiva de sodio y líquidos. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan una ingesta de sal < 6 gr/día y líquidos entre 1.5 a 2 L/día.¹⁰ Únicamente en sujetos con sintomatología y clasificación funcional NYHA clase III y IV se llevará a cabo una mayor restricción.¹¹
- Normalizar los lípidos sanguíneos para disminuir riesgo cardiovascular. El patrón de alimentación utilizado con mayor frecuencia es la dieta mediterránea, caracterizada por un alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y bajo contenido de ácidos grasos saturados; dicho patrón de alimentación está constituido por abundantes frutas y verduras frescas, aceite de oliva, pescado, proteínas de origen vegetal, bajo consumo de carnes rojas, cereales refinados y azúcares, así como un consumo moderado de vino tinto. La dieta mediterránea se asocia con la disminución de la presión arterial y de los marcadores inflamatorios, así como una mejor función endotelial y menor incidencia de enfermedades cardiovasculares o muerte en distintas poblaciones.¹²⁻¹⁵

- Optimizar las cifras de presión arterial, para lo cual el patrón de alimentación: Enfoques alimenticios para detener la hipertensión (DASH), ha demostrado gran efectividad tanto en los pacientes con hipertensión como en normotensos. La dieta DASH incluye alto consumo de frutas, verduras, nueces, legumbres, productos lácteos bajos en grasa, cereales enteros y reducida cantidad de carnes rojas, embutidos, sodio y refrescos. Es rica en magnesio, calcio y potasio, este último relacionado con la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica.¹⁶ Además, mejora las concentraciones de lípidos¹⁷ y reduce el riesgo de desarrollar IC hasta en un 22%.¹⁸
- Disminuir el consumo de sal (≤ 6 gr/día), evitando agregarla a los alimentos preparados, reduciendo el consumo de alimentos procesados con conservadores como los enlatados, embutidos, refrescos, sazonadores, salsas industrializadas tipo inglesa, soya, catsup. Hay que tener en cuenta que, con el tiempo, las papilas gustativas se habitúan a la disminución del sodio y pueden apreciar una mayor gama de sabores.³

IMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC, en la mayoría de los casos, es consecuencia del tabaquismo y otros inhalantes, como humo de biomasa. Los sujetos con EPOC tienen hiperinsuflación que hace que el diafragma se aplane, dificultando la capacidad de aspirar y exhalar.⁶

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS NUTRICIONALES

A continuación, se enlistan algunas de las alternativas terapéuticas nutricionales para el manejo de la sintomatología de los pacientes con IC y EPOC:¹⁹

- Disnea: el paciente puede sufrir fatiga y disnea durante el consumo de alimentos. Una solución alternativa es incrementar el número de comidas por día; es decir, tres comidas y dos colaciones que ofrezcan porciones pequeñas del alimento. También ayuda sentarse en una posición recta al comer para darle mayor expansión al pulmón y masticar lentamente.
- Distensión abdominal y gases: por lo general, el paciente tiene mayor cantidad de aire en el intestino, por lo que deben evitar alimentos que al digerirse produzcan gases intestinales como el brócoli, coliflor, frijoles, cebolla, col, elote, rábano, chícharos, entre otros y limitar las bebidas carbonatadas.
- Fatiga: se recomienda buscar opciones sencillas de preparación para que los pacientes no tengan un gasto de energía preconsumo, elegir opciones que puedan prepararse con anticipación y sólo impliquen calentarlas antes de consumirlas, incluso la ayuda de la familia puede ser necesaria.

Aproximadamente un 25% de los sujetos con EPOC también presentan caquexia, las posibles causas son hipoxia, atrofia por falta de movimiento, cambios en el metabolismo e ingesta calórica pobre, estrés, vejez, inflamación y medicación.²⁰

Los pacientes con EPOC tienen un gasto metabólico incrementado debido al aumento en el trabajo respiratorio y el estado inflamatorio. Aunado a esto, la falta de apetito, depresión y disnea conllevan a la desnutrición del paciente.²⁰

IMPORTANCIA Y ESPECIFICACIONES NUTRICIONALES PARA PACIENTES CON EPOC

El objetivo del tratamiento nutricional en el paciente con EPOC es optimizar el intercambio gaseoso, beneficiar la función respiratoria y preservar la masa muscular de los pacientes.⁶

En los pacientes con EPOC, tanto las vitaminas, en especial A, C y E como los alimentos ricos en antioxidantes, que se encuentran en frutas, verduras, pescado, té verde, curcuma, son indispensables dentro del tratamiento no farmacológico del EPOC, ya que mejoran la función pulmonar por su potente efecto antiinflamatorio y antioxidante.²¹⁻²² Aunado a esto, y con la finalidad de evitar la pérdida de masa muscular, se recomienda incorporar alimentos con proteínas de alta calidad como pescado, leche, huevo, quesos blancos y oleaginosas.²³

La adherencia al tratamiento nutricional es fundamental debido a que se relaciona con una mejor calidad de vida,²⁴ reducción en la tasa de mortalidad e incidencia de enfermedades crónicas (cáncer, Parkinson, Alzheimer y enfermedades cardiovasculares)²⁵ e, incluso, con la mejoría, prevención y salud en pacientes con enfermedades cardiovasculares.²⁶

Un estudio realizado por Trichopoulou y cols. mostró que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un incremento en la calidad de vida.¹² Existen estudios que evalúan la aceptación nutricional y conductual de pacientes a dietas específicas, uno de ellos es el PREDIMED (Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet), que evalúa el nivel de prevención que puede lograrse con una dieta mediterránea en pacientes con enfermedades cardiovasculares,²⁷ o el MEDAS-14 para valorar la adherencia a la dieta mediterránea.²⁸ Este estudio evaluó específicamente la adherencia de 411 pacientes con IC a la dieta mediterránea. Los pacientes tenían un alto número de factores de riesgo y comorbilidades cardiovasculares y se les cuestionó, vía telefónica, si había seguido su nuevo régimen alimenticio al mes siguiente de haber salido de urgencias, el porcentaje de aceptación alcanzó un 58.9%.

Los cuestionarios resultan efectivos para medir la aceptación y preferencia de ciertos alimentos en los que se busca medir si los sujetos a estudiar presentan buena adherencia. En algunos cuestionarios se usan preguntas diseñadas para identificar si al paciente le resulta apetecible algo. También se han utilizado escalas ya establecidas como la escala visual análoga de 10 puntos (10-point visual analog scale, VAS), empleada comúnmente para describir la percepción del dolor.²⁹

Aunque en los artículos científicos el apego a un patrón de alimentación sano es evaluado desde el punto de vista técnico, que cuantifica la cantidad de macro y micronutrientes que ingiere el paciente, también es conveniente evaluar el apego desde el punto de vista sensorial y cultural de la población, lo cual permitiría planear tratamientos nutricionales adecuados, acordes a las preferencias sensoriales y a las costumbres de los pacientes y sus familias.

Dichas limitaciones impiden cumplir el propósito de seguir las recomendaciones, tal como lo muestran los datos disponibles, pues la falta de conocimiento y educación nutricional por parte de los pacientes resulta en un apego pobre.³⁰

ALIMENTACIÓN Y DIETAS HOSPITALARIAS

La alimentación hospitalaria está compuesta de muchos factores, no sólo el nutricional, también incluye aspectos psicológicos, emocionales y culturales que se expresan con el hecho de comer.³¹

Por lo regular, lo que le corresponde a un chef dentro de un hospital es:

- Identificar y clasificar cualitativa y cuantitativamente los insumos requeridos para la elaboración de los alimentos.
- Componer, elaborar e interpretar las cartas del menú.
- Realizar compras, almacenar y distribuir los insumos para la cocina.
- Manejar y entender el comportamiento de los diferentes insumos tanto en el proceso de la elaboración como en el estado de conservación y almacenaje.
- Utilizar con seguridad, higiene y normas de bioseguridad los equipos de cocina e insumos del departamento.
- Manejar la caja y presentar los informes respectivos.
- Diseñar menús de acuerdo con las necesidades nutricionales de los pacientes hospitalizados.

En todas estas acciones no se menciona la principal y más abandonada de las funciones de un chef: brindar alimentos atractivos que al ingerirse satisfagan al comensal. Esto, usualmente, se ve comprometido en los hospitales, ya que es necesario priorizar la salud de los pacientes, e incluye limitar o erradicar el uso de sodio, colesterol y grasas saturadas.³²

También se omite el diseño de menús para los pacientes ambulatorios y hospitalizados que pueden consumir alimentos sólidos en casa sin supervisión de un especialista, por lo que es importante que el paciente se informe y tome conciencia de su enfermedad, del cambio de hábitos alimenticios que necesita y por qué, qué pasa cuando los cumple y qué pasa si no sigue el plan nutricional.⁹

FACTORES QUE AFECTAN LA ACEPTACIÓN DE LA COMIDA

Diversos factores afectan la decisión de las personas sobre lo que van a consumir y, sobre todo, de lo que les resultará atractivo, lo cual hace sumamente difícil crear un alimento que sea del agrado de todos, pues cada individuo está sumergido en una cultura, situación económica, psicosocial, estado de ánimo e incluso distinta cantidad de papilas gustativas. La humanidad ha conferido ciertos valores a un alimento, lo cual afecta directamente la aceptación a ciertos tipos de comida. La cultura es el conjunto de conductas compartidas

por un grupo humano específico,⁸ los patrones sociales, religiosos, económicos y familiares que van de la mano con la cultura influyen en los hábitos alimentarios de las personas. Incluso podría pensarse que la edad es un obstáculo para cambiar los hábitos alimenticios; sin embargo, personas de entre 65 y 80 años han demostrado apego a dietas saludables si se les otorga el alimento gratis junto con información sobre su nivel nutricional.³³

Los factores neurofisiológicos también pueden influir en la aceptación de la comida, ya que el organismo percibe la necesidad de comer algo o la saciedad manifestada en el rechazo a los alimentos a través del hipotálamo, que es la estructura que se encarga del control del hambre y la saciedad.

El estado de ánimo también influye el consumo de los alimentos, a lo largo de la vida se tienen diferentes experiencias con respecto a ellos que van creando percepciones y comportamientos particulares.⁸ La ansiedad y la depresión pueden reducir o aumentar la ingesta de alimentos; por lo común, las personas que sufren ansiedad suelen ingerirlos en exceso, mientras que aquéllas que tienen depresión tienden a limitar su consumo.

Los sentidos ponen al hombre en contacto con los objetos exteriores e influyen en la aceptación o rechazo de un alimento. El gusto aprecia los cuerpos sápidos o comibles y el tacto percibe su consistencia y superficie, mientras que la vista y el olor auxilian y complementan al gusto. La tendencia primitiva del ser humano era comer sin paladear, pero mediante el análisis y la comparación de los sabores se llegaron a integrar los sentidos y refinarlos hasta llegar al yo sensitivo.³⁴

El gusto se exalta gracias al apetito (hambre y sed). Las propiedades sensoriales de los alimentos y bebidas influyen en nuestro comportamiento alimenticio y en los patrones dietéticos que seguimos para cuidar nuestra salud y bienestar; es decir, lo que decidimos comer cada día se ve influenciado por nuestro deseo de satisfacción sensorial en relación con la comida y, en consecuencia, repercute en nuestra salud.³⁶

La boca, lengua, mejillas, paladar, fosas nasales, estómago y cerebro conforman un sistema interconectado que permite el deseo, la ingesta, el disfrute y el procesamiento de los alimentos para, finalmente cumplir con el objetivo de nutrirnos. Este sistema requiere ser visto en su totalidad y no únicamente como un mecanismo de ingesta de calorías.

Entre los objetivos que cumple el sentido del gusto se encuentran el estimular, mediante el placer, el acto de nutrirnos, además de que nos ayuda a elegir alimentos que contengan sustancias aptas para nuestro organismo, al igual que el olfato, por eso las sustancias nutritivas no nos resultan repugnantes ni al gusto, ni al olfato.³⁴

Sin embargo, el comportamiento de ingesta de alimento se debe a un complejo sistema que incluye factores como el hambre y mecanismos de saciedad.³⁶ Una de las principales razones que afectan la decisión de lo que consumen las personas son las hormonas que producimos.

La lengua es un órgano especial para el sentido del gusto, tiene la fuerza muscular necesaria para ayudar a deglutir y cuenta con papilas gustativas que se impregnan de los cuerpos

sápidos y sustancias solubles que se ponen en contacto con ella. También están involucrados los carrillos, el paladar y las fosas nasales.³⁴

La lengua nos ayuda a determinar lo que nos gusta comer gracias a su sensibilidad, pues contamos con papilas gustativas fungiformes que se sitúan en los bordes, el dorso y la punta de la lengua,³⁷ y son receptores que promueven el gusto y se encargan de captar información, mandarla al cerebro para crear la memoria gustativa y almacenar información para diferenciar los sabores agradables de los desagradables.³⁵

Las papilas gustativas varían en número según la persona, entre el 50 y el 75% de la población mundial cuenta con 15 a 30 papilas en la punta de la lengua, aunque hay personas que tienen aún más y son hipersensibles (del 10 al 25% de la población), o que tienen menos de 15 y son insensibles (del 10 al 25%). Las personas insensibles tienen a preferir alimentos de sabores fuertes (amargos), en cambio, las hipersensibles buscan sabores sutiles (dulces).³¹ Las personas promedio aceptan casi todos los rangos de sabores, lo cual facilita a los chefs proponer diversas combinaciones de sabores.

Por su parte, los olores complementan la percepción del gusto, las sustancias volátiles que desprende la comida son captadas por las células que se encuentran en la pituitaria.³⁷

TRATAMIENTO NUTRICIONAL. ¿POR QUÉ ES TAN DIFÍCIL EL APEGO?

La comida altamente procesada suele incluir alimentos sabrosos, ricos en grasas y con un gran aporte calórico, factores que se interponen al apego a la comida saludable, además, hoy en día, la primera es más barata y accesible que la segunda, especialmente en zonas de bajos ingresos. Al vivir lejos de mercados o supermercados, a la gente de escasos recursos se le dificulta acceder a comida fresca; por lo tanto, tiene hábitos de consumo de alimentos procesados.³⁸

Resulta conveniente interiorizar un plan de alimentación que sea accesible y fácil de seguir como un cambio en la relación que se tiene con la comida. Al formular menús pensados en satisfacer al comensal, cuidando las especificaciones para su enfermedad, se les proporcionan alternativas que cambian su forma de relacionarse con la comida, por lo cual el formato debe ser agradable, la descripción de los platillos recordar a la de un restaurante y brindar comida nutritiva de fácil acceso y consumo, con el subsecuente apego de los pacientes.

Resulta común percibir una disminución en la adherencia a largo plazo de los cambios de hábitos o comportamientos prescritos, lo que reduce los beneficios a la salud del paciente. A este fenómeno se le conoce como el “talón de aquiles” de las intervenciones nutricionales y del estilo de vida saludable.

Las personas que siguen algún plan de alimentación específico tienen mayor sensibilidad a la comida palatable, principalmente a las sustancias dulces y saladas, lo que las hace más

susceptibles al olfato y al gusto, inclinando su ingesta hacia los alimentos ricos en grasa, sal y azúcar.³⁸

Nuestro cuerpo está diseñado para preferir alimentos dulces con el objetivo de sumar contenido energético, es posible que el gusto por el consumo de grasa y la sensación de cremosidad en la boca estén relacionados con ello. Este mecanismo de identificación gustativa funcionaba como ventaja evolutiva para tiempos de escasez; sin embargo, el estilo actual de vida sedentaria que tiene la población no requiere demasiadas calorías, especialmente de ácidos grasos saturados o hidratos de carbono refinados.

La imposición, restricción y prohibición de comer y, sobre todo, de no comer, resulta contraproducente para el apego, pues la reacción desencadena frustración, negación e incluso desobediencia. Además, es fundamental interiorizar y realmente decidir libremente, cuánto y qué se va a comer. Desafortunadamente, la corteza prefrontal del cerebro, que controla la decisión de lo que se va a comer, no funciona bien cuando se le impone una conducta que debe obedecer. Esa actividad del cerebro se conoce como estado de la mente o mentalidad, que por fortuna cambia al tener la libertad de comer lo que se desee, sabiendo que puede comer tanto alimentos que no le aporten nutrientes o afecten su salud negativamente, como otros que lo mantendrán sano.

El Harvard School of Public Health creó en 2018 los “Menus of change”, con los que comprobó que la gente prefería más los productos descritos como deliciosos, que aquellos catalogados como saludables. Esto significa que el sabor percibido como delicioso es muy importante para lograr el cambio hacia patrones de alimentación saludable.³⁸

Ante tantos factores en contra para un hábito alimenticio saludable, el apego debe ser el objetivo principal para darle continuidad a un estilo de vida saludable. Por ello, un patrón de alimentación variado y que sustituya los sabores anhelados por otros que resulten agradables (por ejemplo, la pungencia, o los sabores especiados, picantes y ácidos) y texturas distintas a la cremosidad de la grasa (cremosidad del yogur, purés de vegetales, sensaciones crocantes) pueden resultar atractivas si se desarrollan y emplean bajo el conocimiento de un profesional de los alimentos.

EL PAPEL DE LOS GASTRÓNOMOS EN LA ELABORACIÓN Y MEJORAMIENTO SENSORIAL DE LAS DIETAS EN LOS HOSPITALES

La nutrición se enfoca en evaluar la relación entre la ingesta de nutrientes con la salud-enfermedad de los individuos; sin embargo, este modelo ayuda poco a entender las complejas decisiones sobre qué, en dónde, qué y cuánto se está comiendo.³⁶

Antes se creía que la alimentación de los pacientes es sólo responsabilidad de éstos y de su familia, pero las opciones alimenticias como parte de un tratamiento no farmacológico son fundamentales.

Un factor importante a considerar es el placer que siente el paciente al comer. Desde 2015 es tendencia en Nueva York la presencia de chefs en las cocinas de los hospitales, no sólo para crear menús especiales para los pacientes, también para los comedores de trabajadores y de visitantes.⁴⁰

La tendencia, conocida como “plant-forward”, que beneficia a la salud pública y es un medio de prevención, busca reducir las porciones de carne con alto contenido de grasa saturada y de las bebidas azucaradas, proponiendo alternativas saludables y sustentables que tienen más efecto que las propuestas gubernamentales. Las estadísticas muestran que cada vez hay más gente que prefiere frecuentar restaurantes con propuestas más enfocadas en vegetales y menos en proteínas, gracias a sus creativas propuestas que, además, significan beneficios para la salud de los comensales.³⁹

La incorporación de gastrónomos en los servicios de salud permite mejorar la calidad y rendimientos de las preparaciones y, sobre todo, el sabor final de los platillos propuestos en el tratamiento nutricional; su responsabilidad no sólo es nutrir al paciente, sino lograr que quiera comer, que le resulte atractivo el menú que el nutriólogo ha elaborado para él.³¹

PROPUESTAS DE MENÚS PARA BRINDAR SATISFACCIÓN SENSORIAL

A continuación se muestran las propuestas elaboradas especialmente para pacientes con IC y EPOC.

Los menús cumplen con las siguientes pautas nutricionales:

- Alimentos altos en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados.
- Alimentos con proteína de alto valor biológico.
- Alimentos con contenido adecuado de sodio, evitando aquéllos con sodio oculto como refrescos, concentrado de pollo, sazónadores.
- Alimentos ricos en vitaminas, minerales y antioxidantes.
- Ausencia de embutidos, aceitunas, encurtidos, adobos, conservas y enlatados.

Los menús para pacientes con IC y EPOC fueron creados con el propósito de elaborar un plan alimenticio saludable, de bajo costo, que brinde satisfacción sensorial, práctico y de fácil elaboración.

Desde luego, cumplir con las especificaciones nutricionales puede limitar la elaboración de menús atractivos, pero aquí entra en juego la creatividad y el conocimiento del gastrónomo de métodos alternos para crear recetas sensorialmente atractivas. Un ejemplo de ello son los métodos de cocción, la propuesta es que la mayoría de los alimentos se consuman tatemados o asados con poco aceite, método que favorece la reacción de Maillard en las proteínas y la caramelización en los alimentos vegetales, lo cual les confiere un color y olor más atractivos pero, sobre todo, un sabor mucho más agradable. La sensación en boca también cambia: es mucho más atractiva una zanahoria al grill que una picada o simplemente

hervida. De igual forma se realizó este método con las frutas, prefiriéndose aquéllas con bajo índice glucémico.

Los costos de los ingredientes también significaron un reto, aunque se prefirieron los de fácil acceso que se encuentran en los mercados ambulantes (tianguis) y tiendas de auto-servicio básicas, son imprescindibles las frutas y verduras (agregadas a la canasta básica en 2019), así como los carbohidratos complejos (pan, maíz y arroz) que, por fortuna, son más asequibles.

Con respecto a la carne, se prefirieron carnes magras (con poca grasa) para satisfacer las demandas proteicas del paciente, sin impactar negativamente en su perfil de lípidos.

En cuanto al modo de preparación, se buscó que fuera sencillo, rápido y práctico, diseñado principalmente para elaborar los platillos en casa, con técnicas que hagan más apetecibles los platillos, el nivel de complejidad más alto implica licuar y tatamar.

Los menús creados resultan sensorialmente atractivos, implican poco esfuerzo, están al alcance de mucha gente (el menú más costoso tiene un valor menor a 200 pesos al día y consta de cinco tiempos) y, sobre todo, siguen las especificaciones que necesita un paciente con IC y EPOC. Incluso cuenta con una lista de compras diaria con el fin de hacer más práctica la planeación diaria a la hora de comprar los alimentos e incentivar el apego a la dieta desde todos los ángulos posibles.

En los pacientes con IC y EPOC, consumir planes de alimentación sensorialmente atractivos, con recetas accesibles de platillos pensados en su satisfacción sensorial y cuya elaboración sea sencilla, favorece el apego a la dieta como parte de su tratamiento no farmacológico y, con ello, mejoran su salud y su calidad de vida.

MENÚ 1	
DESAYUNO	
Platillo	Equivalentes
Huevo motuleño Huevo estrellado sobre tortilla, chícharos, salsa roja y cebollitas cambray tatemadas Decorado con piña asada	1 tortilla (1 eq. de cereal sin grasa) 1/4 taza de chícharos (1/2 eq. de leguminosa) 3 pzas. de cebollitas cambray. (1 eq. de verdura) 2 pza jitomate guaje (1 eq de verdura) 1 rebanada (84 gr) de piña (1 eq de fruta) 1 pza huevo (1 eq de AOA* moderado en grasa) 5 ml de aceite de canola (1 eq. grasa sin proteína) Orégano al gusto (alimento libre de energía) *AOA= alimentos de origen animal
<p>PREPARACIÓN</p> <p>SALSA</p> <p>Poner a tatemar en el comal las dos cebollitas y el jitomate.</p> <p>Licuar las cebollas con el jitomate y vaciar la mezcla en un sartén. Poner a flama baja y mover continuamente.</p> <p>Agregar orégano aplastándolo con la palma de la mano para tritularlo.</p> <p>HUEVO</p> <p>Poner a hervir agua en una olla con tapa, mientras se limpian los chícharos.</p> <p>Cuando el agua hierva, vaciar los chícharos limpios y dejarlos hervir por 15 minutos hasta que estén suaves. Una vez cocidos, escurrir el agua.</p> <p>En un sartén (previamente calentado) vaciar una cucharadita de aceite de canola.</p> <p>Romper el huevo y dejarlo caer sobre el aceite, dejarlo alrededor de tres minutos a que se cueza.</p> <p>Remojar la tortilla en la salsa caliente, colocarla sobre un plato, encima poner los chícharos y el huevo.</p> <p>PIÑA</p> <p>Cortar la piña en pedacitos.</p> <p>Calentar el comal y asar los pedacitos a fuego muy bajo.</p> <p>Ponerlos encima del huevo.</p>	
COLACIÓN	
Pan tostado con queso cottage y trozos de cacahuete	1 rebanada de pan tostado (1 eq de cereal sin grasa) 4.5 cda de queso cottage (1½ eq AOA bajo en grasa) 12 pzas de cacahuete (1 eq de grasas con proteína) Eq=equivalente
<p>PREPARACIÓN</p> <p>Tostar el pan en un comal, sartén u horno eléctrico.</p> <p>Ya que tome el color deseado, esparcir encima el queso cottage.</p> <p>Trocear lo cacahuates y espolvorearlos encima del queso cottage.</p>	
COMIDA	
Tostada de tinga a base de zanahoria	4 pzas de tostadas de maíz horneadas (2 eq de cereal sin grasa) 1/4 taza zanahoria rallada cruda (1/2 eq verdura) 1 pza jitomate guaje. (1/2 eq de verdura) 1/4 taza cebolla blanca rebanada (1/2 eq verdura) 1/3 pierna de pollo (1 eq AOA moderado en grasa) 5 ml aceite de canola (1 eq de grasa sin proteína)

TINGA

1. Caldo de pollo: poner agua a hervir, cuando esté hirviendo poner el pollo, bajar el fuego y dejar cocer. Pueden agregarse hierbas de olor, restos de verduras como cáscaras de zanahoria y cebolla (hidratar aquí el chile chipotle)
2. Una vez que el pollo esté cocido, deshebrarlo y dejarlo enfriar.
3. Pelar las zanahorias y rallarlas.
4. En un sartén poner a calentar el aceite, vaciar la cebolla rebanada y dejar acitronar.
5. Licuar el jitomate, el ajo y el chile chipotle previamente hidratado.
6. Incorporar la mezcla en el sartén de la cebolla, vaciar la zanahoria rallada, las dos piezas de pimienta y la canela.
6. Dejar que todo se incorpore y mover con una pala a fuego muy bajo.
7. Servir la mezcla de tinga sobre las tostadas horneada.

COLACIÓN

Ensalada navideña con yogur y ajonjolí	<p>1/2 taza zanahoria rallada cruda (1 eq de verdura) 1 pza de manzana (1 eq de fruta) 10 pzas de pasas (1 eq de fruta) 3/4 taza yogurt sin azúcar (1eq leche descremada) 5 cda ajonjolí tostado (1 eq de grasas con proteína)</p>
--	--

PREPARACIÓN

ENSALADA

Rallar la zanahoria.

En un sartén poner a fuego el ajonjolí y tostarlo, moverlo y cuidarlo que no se quemé* (esto la dará un mejor sabor)

Pelar la manzana y cortarla en cubitos de aproximadamente medio cm de ancho.

Mezclar en un tazón: el yogur con las pasas, los cubitos de manzana, la zanahoria rallada y el ajonjolí tostado.

CENA

Calabacitas asadas y requesón especiado	<p>½ taza elote blanco (1 eq cereal sin grasa) 2 pza calabacita alargada asada (2 eq de verdura) 3 1/2 cda requesón (1 eq AOA moderado en grasa) 5 ml aceite de canola (1 eq grasa sin proteína) Hierbas de olor 1 cucharadita. (puede ser epazote)</p>
---	---

PREPARACIÓN

VERDURAS

Cortar la calabacita por la mitad a lo largo y ponerlas al comal con un poquito de aceite.

Poner agua a hervir con hierbas de olor o epazote, cocer el maíz, ya cocido ponerlo al comal también.

REQUESÓN

En un tazón mezclar el requesón con epazote y los granos de maíz tostados.

Poner las calabacita en un plato y untarle la mezcla del queso.

MENÚ 2	
DESAYUNO	
Platillo	Equivalentes
Chilaquiles en salsa verde con crujientes de tortilla horneada, queso fresco y yogur natural sin azúcar	4 tostadas horneadas (2 eq. cereales y tubérculos) 5 pzas. de tomate verde, 1 diente de ajo, ½ taza de cebolla picada, 1 chile serrano (2 eq. verduras) 17.5 g queso blanco (½ eq. AOA moderado grasa) ½ taza yogur sin azúcar (½ eq. leche descremada) 1 cdita. aceite de canola (1 eq. grasa sin proteína)
<p>PREPARACIÓN</p> <p>SALSA Poner agua a hervir en una olla, ya que esté caliente el agua, introducir los tomates verdes partidos en cuartos y el chile serrano. Licuar la cebolla (dejar un poco para la guarnición), los tomates y el chile fríos, caldo de pollo, cilantro, ajo y pimienta. En un sartén poner el aceite a fuego bajo y sofreír la salsa. Trocear las tostadas deshidratadas y sumergirlas en la salsa.</p> <p>GUARNICIÓN Rallar queso blanco y picar un poco de cebolla. Servir en un plato hondo los trozos de tostadas y la salsa verde cocida, espolvorear queso y cebolla y bañar con yogur como si fuera crema.</p>	
COLACIÓN	
Esquites tatemados con queso fresco espolvoreado y crema de aguacate con yogur natural sin azúcar	2 1/4 pzas de elote fresco (1.5 eq. cereales y tubérculos) 40 g de queso fresco (1 eq. AOA bajo en grasa) ½ taza yogur sin azúcar (½ eq. leche descremada) 1/3 pza aguacate (1 eq. grasas con proteína)
<p>PREPARACIÓN En una olla poner agua a hervir, el esquite (enjuagarlo previamente) hojas de epazote, pimienta y chile serrano con o sin semillas (si lo quiere más picante, déjele las semillas y sólo rebánelo). Desgranar las piezas de elote, agregar a la olla y dejar cocer por 30 minutos. Licuar aguacate y yogur sin azúcar (se usará como mayonesa). Servir en un vaso o plato hondo con queso blanco rallado, chile en polvo y nuestra mayonesa de yogur y aguacate.</p>	
COMIDA	
Fajitas asadas de pechuga de pollo con salsa barbecue de berenjena (sin azúcar) y ensalada tabule de lentejas.	1 tortilla de maíz (1 eq. cereales y tubérculos) ½ taza lentejas (1/2 eq. leguminosas) ½ taza de berenjena, ½ pza de pimiento morrón rojo, 1 pza jitomate, ½ taza cebolla blanca y 1 diente de ajo, 1/4 taza de zanahoria y 1/4 taza de pepino (2.5 eq. verduras) 1/3 pza plátano macho (1 eq. fruta) 65 gr pechuga de pollo sin piel (2.5 eq. AOA muy bajo en grasa) 1 cdita. aceite de canola (1 eq. grasas sin proteína)

PREPARACIÓN

POLLO

En el comal o grill poner una cucharadita de aceite de canola, encima poner a fuego muy alto el pollo cortado en tiras y voltearlo enseguida, cuando ya tenga los dos lados cocidos (sellados) baje el fuego al mínimo y déjelos cocer unos minutos más.

SALSA BARBECUE

Poner directamente en la hornilla la berenjena, quemarla por completo al igual que el pimiento morrón, ya que estén completamente chamuscados, cortarle el rabo a la berenjena y meter el pimiento morrón en una bolsa de plástico. Dejar que el pimiento morrón se enfríe dentro de la bolsa, para que la piel se despeque y sea fácil de pelar. En un sartén con casi nada de aceite colocar las rodajas de cebolla y ajo a quemar hasta casi hacerse negras. En el vaso de la licuadora poner la berenjena sin quitarle la cáscara quemada, la cebolla, el ajo y el plátano macho crudo y el pimiento morrón pelado, licuar. Añadir un poquito de agua sólo para no forzar la licuadora.

TABULE DE LENTEJAS

Poner a cocer las lentejas (en olla express, con 2 tazas de agua por 8 minutos a partir de que suena la campana) en olla normal agregar a las lentejas 4.5 tazas de agua y dejarlo hervir por 45 minutos. Añadir a la olla (en cualquier modalidad): 1/2 jitomate, zanahoria en cubitos y hierbas de olor. Una vez cocidas las lentejas, escurrirlas en un colador, agregar la pimienta, los pepinos el jitomate y el pimiento morrón cortados en cubitos y el cilantro picado.

Servir las fajitas de pollo sobre una tortilla y dejar caer salsa barbecue sin azúcar. Poner como guarnición el tabule de lentejas.

COLACIÓN

Dulce de zapote negro y mandarina	1 pza mandarina, 3/4 pza zapote negro (2 eq. fruta) 5 cdas ajonjolí tostado (1 eq. grasas con proteína)
-----------------------------------	--

PREPARACIÓN

Sacar la pulpa del zapote sobre un tazón. Exprimir el jugo de la mandarina sobre el zapote negro. Mezclar muy bien con ayuda de una cuchara. Poner en un sartén a calentar el ajonjolí, con cuidado porque se quema muy rápido, no dejar de moverlo. Espolvorear el ajonjolí sobre la mezcla del tazón.

CENA

Costra de pan rellena de claras y pimiento morrón tatemado	1 pza pan tostado (1 eq. cereales y tubérculos) ½ pza pimiento morrón, ¼ de taza de cebolla rebanada y 1 pza de nopal (1 ½ eq. verduras) 3 pzas de clara de huevo (1.5 eq. AOA bajo en grasa) 1 cdita. aceite de canola (1 eq. grasas sin proteína)
--	--

PREPARACIÓN

Cortar una rebanada gruesa del pimiento, intentando dejar un aro, como si fuera una rodaja a rellenar, quitarle las semillas. Cortar la cebolla en rodajas y sofreír, juntar la cebolla en el centro del sartén, agregar los cuadritos de pimiento morrón que sobró al sacar la rodaja del punto 1. A un pan de caja cortar el centro, tratando de no romper la orilla, con el centro hacer cuadritos, tostar todo el pan en un horno eléctrico o en un sartén sin aceite. 4. Asar el nopal entero. Poner la orilla del pan tostado abrazando al aro de pimiento morrón, vaciar los cuadritos del pan tostado y de pimiento morrón en el centro donde está la cebolla. Vaciar las claras de huevo encima de todo lo que se encuentra en el sartén, tratando de no salirse del recuadro de pan tostado. Voltar con ayuda de una espátula y esperar a que se cueza. Servir sobre el nopal asado.

FUENTES CONSULTADAS

1. Scrafford CG, Bi X, Multani JK, Murphy MM, Schmier JK, Barraj LM. Health economic evaluation modeling shows potential health care cost savings with increased conformance with healthy dietary patterns among adults in the United States. *J Acad Nutr Diet* 2019 Apr;119(4):599-616.
2. Kim GS, Im E, Rhee JH. Association of physical activity on body composition, cardiometabolic risk factors, and prevalence of cardiovascular disease in the Korean population (from the fifth Korea national health and nutrition examination survey, 2008-2011). *BMC Public Health* 2017;17(1):275.
3. Salud OMD. Reducir el consumo de sal 2016. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>.
4. Krause MV, Mahan LK, Escott-Stump S. *Nutrición y dietoterapia de Krause*, McGraw-Hill Interamericana, 2002.
5. García L, Mateos A, Fernández J. *Nutrición, cirugía y terapia intensiva*. Manual Moderno, México, 2007.
6. Shils ME, Araiza Martínez E. *Nutrición en salud y enfermedad* 2002.
7. World Health Organization (WHO). *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas*, WHO, 2004.
8. MG. Proyecto para el mejoramiento de la comida en los hospitales. CESSA, México, 2001.
9. Cuervo Zapatel M. *Alimentación hospitalaria: dietas hospitalarias*, tomo II. Editorial Díaz de Santos, Madrid, 2013.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
11. Lennie TA, Song EK, Wu J-R et al. Three-gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2011;17(4):325-330.
12. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New Eng J Med* 2003;348(26):2599-608.
13. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009;119(8):1093-100.
14. Papadaki A, Martínez-González MA, Alonso-Gómez A et al. Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Failure* 2017;19(9):1179-1185.
15. Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A et al. Adherence to the Mediterranean diet and inflammatory markers. *Nutrients* 2018 10;10(1).
16. Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke* 2000 Nov;31(11):2751-2766.
17. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nut* 2001;74(1):80-89.
18. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol* 2009;104(10):1416-20.
19. Shepherd A. The nutritional management of COPD: an overview. *Br J Nur* 2010;19(9):559-62.
20. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Trans Int Med* 2015;3(4):151-154.
21. Paiva SA, Godoy I, Vannucchi H, Favaro RM, Geraldo RR, Campana AO. Assessment of vitamin A status in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. *Am J Clin Nut* 1996;64(6):928-934.
22. Carson EL, Pourshahidi LK, Madigan SM et al. Vitamin D status is associated with muscle strength and quality of life in patients with COPD: a seasonal prospective observation study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2613-2622.
23. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:215-226.
24. Henríquez Sánchez P, Ruano C, de Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J of Clin Nut* 2012;66(3):360-368.
25. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
26. Tracy SW. Something new under the sun? The Mediterranean diet and cardiovascular health. *New Eng J Med* 2013;368(14):1274-1276.
27. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *New Eng J Med* 2013;369(7):676-677.
28. Miró Ò, Martín-Sánchez F, Jacob J, Andueza J, Herroero P, Llorens P (eds.). *Valoración del grado de adherencia a la dieta mediterránea en pacientes con insuficiencia cardíaca: estudio DIME-EAHFE*. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, SciELO España, 2016.
29. De Luis D, Izaola O, Castro A, López J, Torres B, AO EGH. Oral nutritional supplements and taste adherence in malnourished elderly adult's outpatients. *J Aging Res Clin Pract* 2017;6:112-116.

- 30.** D'Almeida KSM, Souza GC, Rabelo ER. Adaptación transcultural para Brasil del dietary sodium restriction questionnaire (Cuestionario Restringido de la Dieta de Sodio)(DSRQ). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2012;98(1):70-75.
- 31.** Escobar Saire X. La importancia del chef hospitalario en la actualidad. *Revista de Investigación e Información en Salud* 2015;10:64.
- 32.** Quintín O. *Dietética, alimentación de enfermos*. México: Méndez editores; 1985.
- 33.** Berendsen AA, Van de Rest O, Feskens EJ et al. Changes in dietary intake and adherence to the NU-AGE diet following a one-year dietary intervention among european older adults—results of the NU-AGE randomized trial. *Nutrients* 2018;10(12):1905.
- 34.** Brillat-Savarín A. *Fisiología del gusto: o meditaciones de gastronomía trascendente*. 1987.
- 35.** Miranda M-I. *El sabor de los recuerdos: Formación de la memoria gustativa*. 2011.
- 36.** Forde CG. From perception to ingestion; the role of sensory properties in energy selection, eating behaviour and food intake. *Food quality and preference*. 2018;66:171-177.
- 37.** Hernández E. *Evaluación sensorial*. Centro Nacional de Medios para el Aprendizaje. Bogotá, DC, 2005.
- 38.** Botella Carretero J, Barbancho L, Valero González M, Varela DaCosta C (eds.). *Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas*. *Anales de Medicina Interna, SciELO España*, 2001.
- 39.** Bakker M, Brown M, Clark SB et al. *Menus of change: the business of healthy, sustainable, delicious food choices*. 2016.
- 40.** Held LE. Chefs serve hospital food that's better for patients, employees—and the planet: foodtank the think tank for food. 2018. <https://foodtank.com/news/2018/08/nutritious-sustainable-hospital-food/>.

LOS MÉDICOS COMO ESCRITORES

Mario Campuzano Montoya

*Al cobijo del silencio escurrían
por mi cuerpo tus caricias,
como gotas de lluvia deslizabas
tus dedos de nostalgia
hasta envolverme, noche.
Tomás Uriarte*

RESUMEN

Muchos médicos incursionan en la literatura en sus escasos tiempos libres. Algunos prefieren la ficción, como novelas o cuentos, otros la poesía y algunos más el ensayo sobre distintos temas. Larga es la lista de médicos escritores cuyas obras trascendieron y se volvieron tan conocidas, que muchos ignoran su origen médico.

Esta inclinación literaria puede explicarse no sólo por la relación de los médicos con sus pacientes, sino por su propia formación, que incluye una revisión y crítica permanente de un sinfín de artículos científicos y que lleva, a su vez, a la escritura de artículos y libros, sobre todo en el área psiquiátrica y psicoanalítica, en donde las historias clínicas se convierten en irresistibles fuentes de inspiración.

En el capítulo se revisa el trabajo de varios médicos, nacionales y extranjeros, quienes han incursionado en la literatura a lo largo de la historia, aunque la selección privilegia a los más cercanos en el tiempo.

LA INCURSIÓN EN LA LITERATURA

Llama la atención la cantidad de médicos en todo el mundo que, además del ejercicio de su profesión, han incursionado en la literatura en sus escasos tiempos libres. Algunos de ellos eligieron la ficción, como novelas o cuentos, otros la poesía y algunos más el ensayo sobre distintos temas, como Gregorio Marañón, endocrinólogo, quien fue en España un notable médico ensayista, cercano al psicoanálisis y a la visión histórica de los problemas; liberal y católico apoyó la Segunda República y estuvo encarcelado durante la dictadura de Primo de Rivera.

En México podemos mencionar entre los recientes a Ruy Pérez Tamayo, patólogo y ensayista de corte humanista. Otros tienden a debatir los problemas sociales y de salud pública como el urólogo Federico Ortiz Quezada y, en especial, los sanitaristas como Julio Frenk, que fuera secretario de Salud y Asa Cristina Laurell, una de las más conocidas representantes de la línea de Salud Pública conocida como Medicina Social.

Algunos otros han participado en grandes movimientos sociales o políticos, como el caso de Frantz Fanon, psiquiatra, revolucionario, filósofo y escritor de origen caribeño, educado en Francia cuando su Martinica natal era colonia de ese país, y participante en el proceso de liberación de Argelia. Publicó dos libros muy influyentes para el pensamiento descolonizador y crítico de las décadas de los sesenta y setenta, *Los condenados de la tierra*¹ y *Piel negra, máscaras blancas*.²

En nuestro medio, un caso semejante fue el de Mariano Azuela, médico y escritor que participó en la Revolución Mexicana en el sector villista y dejó constancia de sus experiencias en varios libros, de los cuales el más popular es la novela que tituló *Los de abajo*.³ El "Che" Guevara sería otro ejemplo cercano a la contemporaneidad, quien no sólo fue participante, sino impulsor de la Revolución Cubana y publicó una gran cantidad de libros sobre temas revolucionarios.⁴

Podemos mencionar algunos médicos escritores que trascendieron con sus obras literarias y se volvieron tan conocidos, que algunos de sus lectores ignoran su origen médico. También están muchos que no pasaron a la posteridad, pero que sintieron la necesidad de dejar plasmadas sus experiencias, sentimientos y pensamientos en libros conocidos por un número reducido de sus contemporáneos.

La lista de los conocidos es muy grande, desde alguno de los médicos griegos, Lucas, el evangelista entre los cristianos y Avicena en las culturas no occidentales. Una pequeña selección entre los más recientes comprende a autores como Chejov, Rabelais, A. J. Cronin, W. Somerset Maughan, Antonio Lobo y, entre los españoles, Pío Baroja y Gregorio Marañón. Entre los que eligieron la poesía como forma de expresión, vale la pena mencionar a dos mexicanos: Enrique González Martínez y Elías Nandino.

Esta correlación de actividades ha llevado a que un médico español, Fernando A. Navarro, haya dedicado sus esfuerzos a tratar de explicar sus posibles orígenes en un libro publicado

en 1999: *Viaje al corazón de uno mismo. ¿Por qué demonios escriben los médicos?*⁵ De un artículo del autor tomamos sus principales conclusiones:

La necesidad de interesarse por todo lo humano para poder ejercer de forma óptima su profesión; la afluencia de jóvenes con vocación literaria a las aulas de medicina por presiones familiares o motivos económicos, sí, pero también atraídos por el afán de penetrar las verdades más profundas de la vida o por la romántica imagen del médico entregado al prójimo, el contacto íntimo y constante con el ser humano en su más absoluta desnudez y con las experiencias vitales más intensas, el imperativo vital de evasión reparadora, catártica o trascendental ante una vida cuajada de dolor y desesperación: todas ellas son razones de peso capaces de explicar, por separado y más aun conjuntamente, la abundancia de médicos que han cultivado la creación literaria desde la Antigüedad clásica hasta la actualidad.¹⁴

Considero que uno de los argumentos que se le escapan a este autor es sobre la forma de educación de los médicos, que incluye la revisión y crítica permanente de artículos científicos que lleva después a la escritura de artículos y libros del área profesional correspondiente, como el presente; así como la elaboración continua de historias clínicas de pacientes a su cargo que son, en realidad, historias de vida de esas personas aunque orientadas a los factores que permiten comprender sus males para establecer el diagnóstico médico y el tratamiento correspondiente.

En el caso de las historias clínicas psiquiátricas y psicoanalíticas, el abordaje de la intimidad de los pacientes para comprender sus conflictos es todavía mayor. Y algunas de estas vidas son muy interesantes y una tentación para convertirlas en material literario.

EL MÉTODO CLÍNICO EN LA INVESTIGACIÓN DETECTIVESCA

Sir Arthur Conan Doyle (1859-1930) es, sin duda, uno de los médicos-escritores más conocidos en el mundo. Aunque su fama literaria opacó de tal manera su profesión original de médico, especializado después en oftalmología, que muchos de sus lectores lo ignoran. También suelen ignorar que el más famoso de sus personajes, Sherlock Holmes, aplica a la investigación detectivesca el método clínico de los médicos que, en última instancia, es la aplicación del aparato hipotético-deductivo como método científico. De esa fuente viene la genial sistematización de las deducciones del rey de los detectives, lo cual resulta evidente en el segundo capítulo "La ciencia de la deducción", del primer libro de la serie de Sherlock Holmes, *Estudio en escarlata*.⁶

Vale la pena destacar que el detective está construido sobre la figura de su maestro de clínica que dejó a Conan Doyle una impresión imborrable por la agudeza de su percepción y el ejercicio impecable del método deductivo para llegar, en ese caso, al diagnóstico clínico.

Conan Doyle abordó también otros géneros y temas, entre ellos un libro de cuentos cortos publicado en español bajo la rúbrica de la editorial Alfaguara (que lamentablemente no precisa el año de su publicación original en inglés, porque al parecer se elaboró tomando material de varios libros publicados a finales del siglo XIX y principios del XX), *Cuentos de médicos y militares*,⁷ que hablan de esa, la primera profesión del autor, que llegó a ejercer

durante una época en la provincia, en el sur de Inglaterra, después de su experiencia como médico militar en una de las múltiples guerras coloniales que Inglaterra tuvo en esa época.

En el volumen aparecen nueve excelentes cuentos referidos a las vicisitudes de los médicos en su práctica profesional, pero dos son de destacar por sus implicaciones sociales. Uno muestra el conflicto naciente en el siglo XIX ante el hecho de que algunas mujeres empujaban a acceder a la profesión médica, provocando desconcierto en sus colegas varones (“Los doctores de Hoyland”). Otro es interesante para los profesionales de la salud mental porque se refiere a la relación médico-paciente y su importancia en el acto médico, ejemplificado por el doctor Winter, que posee “la cualidad sanadora..., esa facultad magnética inexplicable e imposible de analizar, pero que es, a pesar de todo, una realidad evidente...” (“A la zaga de los tiempos”).

LA EXPERIENCIA CLÍNICA COMO INSPIRACIÓN

Si bien en Conan Doyle el material literario deviene de sus experiencias profesionales como médico militar y civil y luego en la zaga detectivesca con la aportación del método hipotético-deductivo que originó la criminalística científica moderna, en otros autores el material literario deviene de su experiencia en la práctica clínica. Citaré cuatro ejemplos contemporáneos: el de un cardiólogo argentino, un ortopedista mexicano, un psiquiatra norteamericano y un neurólogo inglés.

En el primer caso se trata de Daniel López Rosetti, quien denominó sus últimas y más exitosas publicaciones, claramente, *Historia clínica* volúmenes 1, 2 y 3. En ellas aborda distintos personajes históricos de la antigüedad y contemporáneos como Cristo, Alejandro Magno, Evita Perón, Juan Domingo Perón, Néstor Kirchner y otros muchos, de quienes investiga las causas de su muerte; dada su especialidad, en algunos de ellos correlaciona los eventos cardiológicos, especialmente infartos, con situaciones de estrés grave, como fue el caso de Perón y Kirchner en momentos críticos de su vida política.⁸

Edgardo Arredondo, ortopedista yucateco, cultivó otro género literario. Su primera publicación fue una novela negra, *Detrás del horizonte*, publicada en 2011, y la segunda, de corte similar, *De médico a sicario* (2014).⁹

En México, la novela negra tiene antecedentes en autores clásicos como Rodolfo Usigli y Carlos Fuentes, pero su desarrollo es tardío, con el impulso de Rafael Bernal (*El complot mongol*, 1969) seguido por autores como Paco Ignacio Taibo II y Elmer Mendoza. Pero, ¿por qué es importante este género literario en México? Eduardo Antonio Parra, en entrevista periodística, ofrece una respuesta profundamente esclarecedora:

La novela realista en México tenía que ser negra. Es la que retrata los bajos fondos y se puede desdoblar en novelas política y criminal... tiene mucho que ver con la psicología de la población mexicana. La está reflejando. Son novelas que exhiben una violencia extrema, a veces muy contenida, pero que traen el reflejo de lo que estamos viviendo. Una de las cosas que muestran varias de las novelas actuales que se escriben en este género es que la justicia no existe y lo que reina es la impunidad, como lo vemos en los periódicos y en las calles.¹⁷

La novela de Arredondo que comentamos corresponde, estilísticamente, al género del thriller o novela de suspenso, caracterizada por su ritmo rápido en un ambiente de acción ligado a una intriga. En cuanto a su temática, tiene que ver con un género de época: la literatura del narco, de la cual Luis Prado comenta que “en la era del narco parecería evidente que el éxito de novelas como *El poder del perro*, de Don Wislow, *La reina del Sur*, de Arturo Pérez-Reverte o *Balas de plata*, de Elmer Mendoza se debe a que describen con solvencia no sólo la realidad, sino el momento que atraviesan las letras mexicanas...” (periódico *El País*, Cultura, 31 de marzo de 2012, México) y cita a Emiliano Monge: “Hay dos narcoliteraturas: la policiaca y la literaria. La segunda aborda el fenómeno no como personaje sino como escenario, como un espacio en el que tienen cabida tanto las historias de amor como la emigración y los parricidios. El aumento de la violencia social va siempre acompañado del aumento de violencias más íntimas”.

Y justamente *De médico a sicario* corresponde a ese tipo, el género literario del narco, escrita en este caso por un médico ortopedista del sur sobre los problemas del ejercicio profesional en sus colegas del norte. El protagonista es el doctor Román Arzamendi, un ortopedista recién egresado de la especialidad que decide emigrar al norte, cerca de la frontera, dentro del sistema hospitalario del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

En ese personaje, y también en algunos de sus colegas de trabajo en el hospital, Arredondo sintetiza la grave problemática que tienen los médicos que trabajan en esa zona del país por la presencia de los cárteles del narcotráfico y la nula protección de las autoridades, pero que se presenta igualmente en otras amplias regiones y comprende desde las extorsiones hasta la colaboración profesional forzada, el secuestro y el asesinato, lo cual da lugar a importantes riesgos personales y a dificultades de funcionamiento de las unidades hospitalarias por las renuncias, no sólo del personal médico, sino del personal de salud en general, así como la frecuente emigración de estos profesionales a sitios más seguros por las dificultades mencionadas.

La obra literaria de Irving D. Yalom, conocido psiquiatra norteamericano que también es psicoterapeuta de orientación existencialista, se desarrolla en un ambiente social y económico completamente distinto. Primero fueron traducidas al español sus dos novelas y posteriormente sus dos volúmenes de cuentos, éstos con el subtítulo *Historias de psicoterapia*. *Verdugo del amor*¹⁰ es en realidad su primera publicación en el idioma original, *Mamá y el sentido de la vida*¹¹, la última.

Por su parte, Emilio Rodriugué, psicoanalista argentino ya fallecido, hizo algo semejante: tomar temas del psicoanálisis y su práctica clínica para abordarlos literariamente. Pero Rodriugué lo desarrolló de manera más autobiográfica, mientras Yalom prefiere reflexionar sobre los casos que atiende, especialmente en amplios relatos de su contratransferencia.

Es notable que, aunque no es psicoanalista pero conoce el método y utiliza libremente algunas de sus técnicas, aunque sólo la versión freudiana, no la kleiniana que acentúa el énfasis en la importancia del campo transferencial-contratransferencial, y tiene tal interés en la contratransferencia, éste sea un aspecto central en el relato de sus casos y, seguramente, en su manejo terapéutico.

Uno de los cuentos, “Doble exposición”, aborda la problemática social y profesional de los psiquiatras en relación con los psicoanalistas estadounidenses. Habría que aclarar que en ese país, en el pasado, el entrenamiento de los psiquiatras solía incluir elementos de psicoterapia dinámica (psicoanalítica) a fin de que pudieran desempeñarse como psicoterapeutas en un nivel básico de atención. Algunos de estos psiquiatras podían acceder, tras un largo y costoso entrenamiento, a ser psicoanalistas, pasando entonces a desempeñar una práctica privada muy elitista (y envidiada) con unos pocos pacientes atendidos en forma individual con esquemas de cuatro o cinco sesiones a la semana durante varios años.

En “Doble exposición”, un grupo de psiquiatras de orientación dinámica y existencialista contratan a un psicoanalista, el Dr. Werner, para que coordine un Seminario de Contratransferencia en donde ellos puedan exponer y discutir las reacciones despertadas en el proceso de atención a sus pacientes.

Otra vez aparece el conflicto de Yalom con el psicoanálisis, su ambivalencia entre la admiración por su corpus teórico-técnico y la rivalidad por las condiciones en que se ejerce en su país, tema central en su novela *Desde el diván*,¹² y lo expresa con el mismo personaje de esa obra, el Dr. Ernest Lash, psiquiatra existencialista que es el alter-ego del propio Yalom. Él presenta un caso con el que tiene dificultades de resistencia que han culminado en un exabrupto que suscita comentarios negativos del Dr. Werner y en la vivaz discusión con los psiquiatras aparece nítidamente el conflicto. También es importante porque destaca una de las más frecuentes críticas a los psicoanalistas: su alejamiento de la práctica médica común. También es útil verlo con luces futuristas de las prácticas médicas ligadas al sistema norteamericano de salud; el más caro, ineficiente y con menos satisfacción de los usuarios y frecuentemente también, como puede verse en la historia, el más insatisfactorio para los médicos, pero que es el exportable a los países no desarrollados porque deja jugosas ganancias a los grandes corporativos de la salud:

Una atención suspendida (error de traducción: se está refiriendo al concepto técnico psicoanalítico denominado “atención libremente flotante”) en forma pareja, joven —dijo con firmeza—, eso es lo que debe darle a su paciente. Atención suspendida en forma pareja: palabras que expresan una verdad hoy como cuando Freud las pronunció por primera vez. Eso es lo que se requiere de nosotros: que atendamos las palabras del paciente sin preformulaciones, sin prejuicios, sin reacciones personales que limiten nuestra visión. Es el corazón y el alma de toda la empresa analítica. Sin eso, el proceso completo cae en bancarrota.

En ese punto el seminario explotó: todos los miembros empezaron a hablar a la vez. La crítica del Dr. Werner a la actitud de Ernest atrajo para sí toda la tensión que se había estado acumulando durante meses. El elitismo arrogante que percibieron en la actitud del consultor irritó a los participantes, todos ansiosos por mejorar su competencia. Ellos eran las tropas salpicadas de lodo que luchaban en las trincheras. Todos los días debían soportar las sumamente intransigentes condiciones clínicas impuestas por la monstruosa Organización de Administración de la Salud, y ahora se sintieron enardecidos por la total indiferencia que demostraba el Dr. Werner hacia la realidad de su práctica terapéutica. Como uno de los afortunados intocados por la catástrofe de la atención administrada de la salud, él no aceptaba obras sociales, y simplemente continuaba con su práctica de ver a acaudalados pacientes cuatro veces por semana, por lo que podía darse el lujo de atender sin prisa, y dejar que la resistencia del paciente cediera sola. Los miembros del seminario se erizaban de furia ante su apoyo inflexible a la línea psicoanalítica dura. También resentían su seguridad y satisfacción vanidosa, su aceptación sin cuestionamientos del dogma institucionalizado: lo resentían con la amargura y la envidia que los escépticos angustiados siempre sienten por los creyentes joviales.

¿Cómo puede decir que Ernest lo ha visto sólo en catorce sesiones?, preguntó uno. Yo me considero afortunado si la Organización de Administración de la Salud me permite ver a un paciente ocho veces. Y si tengo la suerte de hacer que uno de mis pacientes pronuncie una palabra mágica como suicidio, venganza, incendio premeditado u homicidio, sólo entonces tengo la oportunidad de suplicarle a un administrador sin entrenamiento clínico, cuyo empleo depende de la cantidad de requerimientos de este tipo que pueda rechazar, me otorgue unas pocas sesiones más.

No estoy tan seguro como Ud., Dr. Werner —dijo otro— que Ernest procediera de una manera incorrecta. Quizá lo de la remera no fue un error. Quizá eso es lo que la paciente necesitaba oír. Hemos dicho aquí que la hora de terapia es un microcosmos de la vida del paciente. Así que, si aburre y frustra a Ernest, eso debe ser lo que le hace a todo mundo a su alrededor. Quizá Ernest le haga un favor al hacérselo saber. Quizá no disponga de doscientas horas para permitirle que se impaciente consigo misma.

A veces este procedimiento analítico tan refinado puede ser excesivo, demasiado precioso y fuera de contacto con la realidad, Dr. Werner, —dijo un tercer miembro del grupo—. Yo no creo eso de que el enfático inconsciente del paciente siempre capte los sentimientos del terapeuta. Por lo general, mis pacientes están atravesando una crisis. Me ven una vez por semana, no cuatro veces como los suyos, y están demasiado atareados atragantándose con sus propios problemas como para sintonizar mis matices anímicos. Mis pacientes no tienen ni el tiempo ni el deseo de “captar inconscientemente los deseos del terapeuta”.¹²

Valgan estos párrafos para mostrar el estilo vigoroso de Yalom. Uno puede estar de acuerdo o no con sus posturas teóricas o técnicas, reflejadas en estos libros, pero despertará, inevitablemente, reflexiones al respecto e interés en su lectura.

Pasemos ahora a la versión novelada de la psicoterapia en dos de sus novelas:

En el campo de la narrativa, sus novelas conjugan psicoterapia y pensamiento en una obra de suspenso. Sus novelas tienen, precisamente, esa característica: combinan una trama de acción con la concepción moderna de la novela de ideas, siempre en alguna relación con la psicoterapia.

*El día que Nietzsche lloró*¹³ se ubica a finales del siglo XIX. Lou Salomé, bella e irresistible, convence a Josef Breuer, célebre médico vienés, de atender a Friedrich Nietzsche, un atormentado y desconocido filósofo alemán, de brillante porvenir, que padece una depresión con manifestaciones suicidas. Hechizado por la belleza y el estilo impositivo de la mujer, Breuer acepta el desafío de atender una enfermedad psíquica sin tratamiento eficaz conocido en la época y, además, atenderlo de ese mal en forma encubierta, so pretexto de resolver problemas físicos: una migraña severa y pertinaz. Para lograr su propósito hace un singular contrato: Breuer le atenderá la migraña (y en forma encubierta la problemática emocional) a cambio de que Nietzsche le atienda su propia depresión muy vinculada a una crisis existencial y un enamoramiento de Berta Pappenheim, expaciente histérica (conocida después en los historiales clínicos de Freud con el seudónimo de Anna O) con quien descubriera y practicara una forma de cura psicológica: la cura catártica, la cura de “deshollinamiento” emocional, método que utilizarán para intentar resolver sus mutuos problemas y que está, además, influido por las novedosas teorías del joven médico protegido de Breuer: Sigmund Freud.

Ese encuentro entre ambos sufrientes marca el clímax y el final de la novela. En sus vivaces y profundos diálogos, muy logrados y apasionantes, aparecen las dos obsesiones de Yalom: su afiliación ideológica a la psicoterapia existencial en la que se pretende que las sesiones tengan ese carácter de “encuentro” humano, y su ambivalencia con respecto al psicoanálisis, siempre admirado y siempre mantenido a distancia como si fuera un objeto peligroso o atrapante.

Desde el diván,¹² ubicado ya en la contemporaneidad, mantiene, con la misma garra del novelista, las obsesiones conocidas, pero centradas en psicoterapeutas modernos y en momentos cuando el psicoanálisis declina ante el embate competitivo de nuevas propuestas: las terapias breves, las terapias existencialistas, los psicofármacos. El principal defecto en la construcción de la novela es que los personajes-tipo están poco facetados, como película del oeste con “buenos” y “malos”, en clara expresión de las adherencias y prejuicios ideológicos del autor, a tal punto que una colega consideraba a la novela como una sátira contra el psicoanálisis.

Los personajes principales son cuatro:

Seymour Trotter, un psicoterapeuta existencialista que parte del principio de crear una terapia para cada paciente y que se siente orgulloso de ser el terapeuta de los casos imposibles, aquél a quien se le derivan los casos ante los cuales han fracasado otros, pero que a su vez fracasa al ser demandado por mala práctica con Belle, una paciente limítrofe que le seduce sexualmente. El narcisismo, la enfermedad profesional de los psicoterapeutas, le juega una mala pasada al final de su vida profesional y termina arruinado profesional y económicamente, así como abandonado por su esposa.

Marshal Streider es el psicoanalista ortodoxo, un duro jugador defensivo de fútbol americano en el pasado y ahora de basquetbol, ambicioso y rígido, luchando por alcanzar la cúspide del poder político en la comunidad psicoanalítica y la mayor acumulación económica mediante inversiones en la bolsa de valores, mientras su esposa resiente el desinterés y el abandono. En este caso, el narcisismo y la codicia llevan a una intensa crisis, tras ser engañado y defraudado por un hábil estafador. Si Seymour, por narcisismo, jugaba el juego psicoterapéutico orgulloso de hacerlo sin red de protección hasta su trágica caída final, a Marshal no logra contenerlo, por la ruptura derivada de la codicia, la red protectora de las reglas psicoanalíticas y es estafado por un “paciente”.

Ernest Lash, psiquiatra organicista dedicado a la investigación de psicofármacos durante varios años, abandona este enfoque para acercarse a la psicoterapia, inicialmente de orientación analítica con Marshal como supervisor y más tarde de orientación existencialista por la influencia sugestiva de Seymour. Lo que salva a Ernest del modelo narcisista de sus maestros, y del conflicto con su propio narcisismo, es su deseo sincero de ayudar a la gente, ejemplificado en el tratamiento de Carolyn, una abogada que se vuelve, a la vez, asesora legal y psicológica de Marshal con motivo de la estafa sufrida y la crisis emocional derivada.

Cuatro encuentros que muestran los entretelones de la psicoterapia: Seymour y Belle, Ernest y Marshal, Ernest y Carolyn, Carolyn y Marshal.

El juego del poder y del narcisismo, algo que casi es un pleonasma, en el campo de la psicoterapia y en la vida de los psicoterapeutas, un tema por demás interesante y no sólo para abordarse en forma de novela. Y un campo, el narcisismo, donde todos resbalamos, aunque algunos más que otros.

Terminamos estos ejemplos limitados con Oliver Sacks, neurólogo inglés que desarrolló su vida profesional en Nueva York. Publicó una gran cantidad de libros, la mayoría basados en casos clínicos de tipo neurológico. Uno de ellos, *Despertares*,¹⁵ fue llevado al cine. En 2015, el mismo año en que murió, publicó su autobiografía: *En movimiento. Una vida*.¹⁶

FUENTES CONSULTADAS

1. Fanon F. *Los condenados de la tierra*. FCE, México, 1961.
2. Fanon F. *Piel negra, máscaras blancas*. Akal, México, 2009.
3. Azuela M. *Los de abajo*. FCE, México, 2007.
4. Guevara E. *La guerra de guerrillas*. Ocean Sur, Cuba, 2007.
5. Navarro FA. *Viaje al corazón de uno mismo. ¿Por qué demonios escriben tanto los médicos?* Roche, Madrid, 1999.
6. Conan Doyle A. *Estudio en escarlata*. Alianza Editorial, México, 2012.
7. Conan Doyle A. *Cuentos de médicos y militares*, Alfaguara, Madrid, 1996.
8. López Rosetti D. *Historia clínica*. Booket, Buenos Aires, 2015.
9. Arredondo E. *De médico a sicario*. SEDECULTA (Yucatán)-CONACULTA, Yucatán, 2014.
10. Yalom ID. *Verdugo del amor. Historias de psicoterapias*. Emecé, Buenos Aires, 1998
11. Yalom ID. *Mamá y el sentido de la vida. Historias de psicoterapias*, Emecé, Buenos Aires, 1999
12. Yalom ID. *Desde el diván*. Emecé, Buenos Aires, 1997.
13. Yalom ID. *El día que Nietzsche lloró*. Emecé, Buenos Aires, 1995.
14. www.dendramedica.es/revista/3n1/Medicos_escritores_y_escritores_medicos
15. Sacks O. *Despertares*. Anagrama, Barcelona, 2010.
16. Sacks O. *En movimiento. Una vida*. Anagrama, Barcelona, 2015.
17. Entrevista a Eduardo Antonio Parra. <https://www.jornada.com.mx/2015/06/25/cultura/a07n1cul>

ENFERMEDADES PULMONARES CRÓNICAS Y VIRUS RESPIRATORIOS PANDÉMICOS

Rafael de Jesús Hernández Zenteno, Enrique Fleuvier
Morales López, Carlos Espinosa de Los Monteros
Sánchez, Alejandra Velázquez Montero, Fernando
Flores Trujillo, Teresa de Jesús Suárez Landa, Francisco
Quiñones Falcón

*Soy esa fiebre de tu ser,
que te domina sin querer, soy lo prohibido
soy ese virus que llegó,
para que puedas terminar, ya tu camino*
Víctor Yturbe (modificada)

RESUMEN

Tanto la influenza, principalmente aquella por H1N1, como la covid-19 son enfermedades respiratorias agudas causadas por virus, que pueden llegar a ser graves, particularmente en grupos de alto riesgo, como los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas de tipo obstructivo o con patologías cardiovasculares y metabólicas, provocando una enfermedad considerable y, en algunos casos, la muerte, debido a que se complican con neumonía de focos múltiples y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), con falla orgánica múltiple.

En personas con asma y EPOC la inflamación crónica de las vías respiratorias y la respuesta inmune tipo 2 se perjudica la inmunidad antiviral en el tracto respiratorio, lo que resulta en susceptibilidad a la enfermedad grave asociada al virus (influenza y covid-19).

Debido al papel que desempeña la influenza en las exacerbaciones de la EPOC y asma, las complicaciones asociadas y los costos de atención médica relacionados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, recomiendan la inmunización contra la influenza para todos los pacientes con EPOC y asma.

INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad respiratoria infecciosa, causada en los humanos por el virus de influenza A (virus de influenza A, H3N2 y H1N1) e influenza B (virus de influenza B), mientras que los virus de influenza C y D son menos comunes.

La infección por influenza ha provocado entre 9.2 millones y 35.6 millones de casos, y entre 140 mil y 710 mil hospitalizaciones en Estados Unidos.¹ La infección por los virus de la influenza A y B provocan 500 mil muertes anuales en todo el mundo.

El virus de la influenza estacional ocasiona, en un año típico, entre tres millones y cinco millones de casos graves en el mundo. La incidencia de infecciones por el virus aumenta durante los años de pandemia por a la falta de inmunidad preexistente contra el nuevo virus, pero la gravedad varía según el virus de la pandemia, siendo la más grave la de influenza H1N1.

Los síntomas asociados con la infección por el virus de la influenza van desde una enfermedad respiratoria leve limitada al tracto respiratorio superior y caracterizada por fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos, dolor de cabeza, dolor muscular y fatiga, hasta neumonía severa y en algunos casos letal, esto debido al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) o a la infección bacteriana secundaria del tracto respiratorio inferior.

La infección por el virus de la influenza también puede conducir a una amplia gama de complicaciones no respiratorias que afectan al corazón, sistema nervioso central, riñón e hígado.^{2,3} Aunque se caracterizan por epidemias estacionales anuales, también han existido brotes de pandemia mundiales, un nuevo virus de influenza AH1N1 causó, en 2009, la primera pandemia de este siglo.

LOS VIRUS DE LA INFLUENZA

Todos los virus de la gripe son virus de RNA de cadena sencilla de sentido negativo envueltos con un genoma segmentario. Los virus de la influenza A y B contienen ocho segmentos de RNA que codifican subunidades de RNA polimerasa, glucoproteínas virales, que son hemaglutinina (HA) con sus distintas estructuras “cabeza y tallo” globulares, que facilitan la entrada viral y neuraminidasa (NA), que facilita la liberación viral, la nucleoproteína viral (NP), la proteína de matriz (M) y la proteína de membrana (M2), la proteína no estructural NS1 y la proteína de exportación nuclear (NEP).

Las proteínas virales HA y NA son más antigénicamente variables y en el caso del virus de influenza A se clasifican en subtipos antigénicamente diversos. Ambas glucoproteínas virales se encuentran en la superficie de la partícula del virus y son los objetivos principales de los anticuerpos protectores inducidos por la infección por el virus de la influenza y la vacunación.⁴

Varias comorbilidades aumentan el riesgo de infección letal por el virus de influenza: edad (las personas menores de un año y mayores de 65), embarazo, enfermedades cardíacas

crónicas, diabetes mellitus o afecciones inmuno-comprometedoras y las enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]).^{5,6}

Junto con las vacunas, los medicamentos antivirales desempeñan un papel vital en la prevención y el tratamiento de la infección. Actualmente, los medicamentos aprobados para la influenza son los amantanos (amantadina y rimantadina) para los cuales el virus de la influenza ha mostrado ser resistente y principalmente, los inhibidores de NA (oseltamivir, zanamivir).

En diciembre de 2019, se identificó en Wuhan, China, el primer caso de neumonía por un nuevo betacoronavirus actualmente denominado SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2) porque tiene una similitud filogenética con el virus SARS-CoV que fue identificado en 2003.⁷

La Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó a la enfermedad por este virus como covid-2019 e hizo la declaratoria de pandemia. Los reportes iniciales describieron que el periodo de incubación es de cuatro días (IC95% 3.5-5.1 días),⁸ un promedio de 5.5 días desde el inicio de los síntomas a la hospitalización y un periodo de 16.1 días desde el inicio de los síntomas hasta la muerte.⁹ La mayoría de los individuos enfermos (80%) desarrolla una enfermedad leve, en el 14% es grave y en el 5% crítica. Aproximadamente un 10% requerirá de hospitalización por neumonía y de éstos, un 10% necesitará cuidados intensivos.¹⁰

De acuerdo con cálculos recientes, el número reproductivo básico R_0 es de 5.7 (IC 95% 3.8 - 8.9); es decir, cada paciente puede infectar a seis personas adicionales, sugiriendo que el SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad a los receptores de las células que el virus del SARS 2003.⁹

Semejante a otros coronavirus, la forma esférica con proyecciones en pico en la superficie le permite al SARS CoV-2 fijarse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en los pulmones, posteriormente, mediante la activación de la proteasa celular TMPRSS2 penetra en las células alveolares pulmonares causando daño alveolar de manera directa y a través de la inducción de la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente interleucinas (IL) -6, -10 y TNF- α , que incrementan de manera importante en casos severos en comparación con los casos moderados.¹¹

En general, las citocinas relacionadas con los macrófagos están significativamente elevadas, en particular la IL-6, que incrementa notablemente tanto en casos moderados como en los severos. El análisis de las células inmunes circulantes ha identificado que el número total de linfocitos CD4+ disminuyen hasta 400 células y CD8+ hasta 150 células /L en los casos severos, comprometiendo la producción de anticuerpos específicos a través de la activación reducida de las células B.¹¹

La cinética de replicación del virus promueve la acumulación de monocitos-macrófagos en los pulmones, lo que resultan en niveles elevados de citocinas/quimiocinas, fuga capilar y niveles subóptimos de respuesta de células T que contribuyen a la severidad de la enfermedad, en especial en aquellos pacientes con comorbilidades, en quienes se ha descrito un curso clínico desfavorable durante la evolución de esta pandemia.¹²

ASMA E INFLUENZA

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo. Puede afectar a cualquier ser humano, con independencia de raza, edad o género.¹³ En México es una de las 10 primeras causas de utilización de los servicios de salud, especialmente en urgencias y consulta externa.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER), la primera causa de atención en el servicio de urgencias en 2009 (tal como en la mayoría de los años siguientes) fueron pacientes con exacerbación de asma con un total aproximado de 3,027 consultas.¹⁴ Las infecciones virales del tracto respiratorio son causa común de crisis asmática.¹⁵

La influenza, como ya se mencionó, es una enfermedad respiratoria aguda causada generalmente por los virus de la influenza A y B, que puede ser grave y, particularmente en grupos de alto riesgo, llegar a provocar una enfermedad considerable y en algunos casos, la muerte.

En personas con asma se cree que la inflamación crónica de las vías respiratorias y las respuestas inmunes tipo 2 perjudican la inmunidad antiviral en el tracto respiratorio, lo que resulta en susceptibilidad a la enfermedad de influenza grave y a la infección bacteriana asociada.¹⁶

Cada año, la infección por el virus de la influenza afecta del 5 al 20% de la población mundial.^{5,17} Millán y cols. describieron, en un grupo de 90 pacientes del INER, que las crisis asmáticas se asociaron en 9% con AH1N1, 9% con rinovirus, 2% con influenza A y 1% con adenovirus.¹⁴

El asma es la enfermedad subyacente más común en pacientes con influenza admitidos en hospitalización tanto en adultos (del 7.6 al 46%) como en niños (8.3-42%).^{18,19} Myles y cols. refieren una propensión acentuada en el descontrol del asma cuando los niños estaban infectados con influenza H1N1 (38%) en comparación con otras infecciones comunes por virus respiratorios.²⁰ Así mismo, este grupo de edad mostró una proporción significativamente mayor de los hospitalizados con H1N1 que con influenza estacional;²¹ también fue la comorbilidad más común entre las mujeres embarazadas hospitalizadas con infección por H1N1, con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 33%.²² El asma representa un riesgo de hospitalización muy importante durante la temporada de influenza en comparación con personas que no la tienen.²³⁻²⁴ Los pacientes hospitalizados por asma parecen tener un mayor riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o de tener un curso de enfermedad más grave,²⁵ la cual fue especialmente común en aquéllos que desarrollaron neumonía.²⁶

Cuando en el estudio de Herrera y cols. se comparó la crisis de asma asociada con infección viral con la crisis de asma sin infección viral, se observó que en el primer grupo había una mayor población de asma moderada y grave que en el segundo.²⁷ Al contrastar las crisis asmáticas habituales con las de sospecha de influenza, estas últimas tuvieron estancias hospitalarias más largas (4.5 vs. 7.9 días) y más anomalías radiográficas compatibles con neumonía (1.8 vs. 48%), pero el estudio no especificó en qué porcentaje aislaron el virus y ni cuántos fueron influenza.²⁸

En un estudio con 442 pacientes, Ramírez y cols. demostraron que las crisis asmáticas asociadas con enfermedad similar a influenza, tenían la misma prevalencia si la exacerbación era ambulatoria o grave (16 vs. 13%, respectivamente) para influenza A y 3% para influenza B en ambos grupos.²⁹

En la **Tabla 1** se muestran datos de un material presentado en el Congreso de la Asociación Latino Americana de Tórax (ALAT) 2012 sobre prevalencia de asma en tres brotes de influenza H1N³⁰ y en la **Figura 1** se muestran los mecanismos de exacerbación del asma por influenza.³¹

Tabla 1. Comparación de tres brotes de influenza y sus comorbilidades

Variable	1er brote n= 146	2do brote n= 61	3er brote n= 51	Valor p
Edad años	41 ± 12	42 ± 12	45 ± 13	0.17
Género				
Hombre (%)	97 (66)	27 (61)	37 (53)	0.22
Mujer (%)	49 (34)	24 (39)	24 (47)	0.22
Estatus de fumador				
No fumador	57 (50)	17 (28)	29 (62)	0.001
Fumador actual	57 (50)	29 (48)	8 (17)	0.001
Exfumador	-	14 (23)	10 (21)	0.22
Comorbilidades (%)				
EPOC				
Asma	3 (2)	2 (3)	-	0.46
Diabetes	18 (14)	7 (12)	8 (17)	0.79
SAOS	1 (5)	1 (29)	4 (8)	0.29
Enfermedad cardiovascular	7 (5)	5 (9)	6 (13)	0.26
	17 (15)	4 (7)	-	0.01

La evidencia de los ensayos clínicos y los estudios observacionales sugieren que la vacuna de la influenza es segura y beneficia a las personas con asma, reduciendo la infección de influenza, enfermedades respiratorias, crisis asmáticas y otras complicaciones relacionadas, incluyendo visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones, así como el uso de medicamentos usados para el control del asma.^{4,16}

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA E INFLUENZA

La influenza es causa frecuente de exacerbaciones de la EPOC. Éstas se asocian con el empeoramiento de la obstrucción del flujo de aire, hospitalización, reducción de la calidad

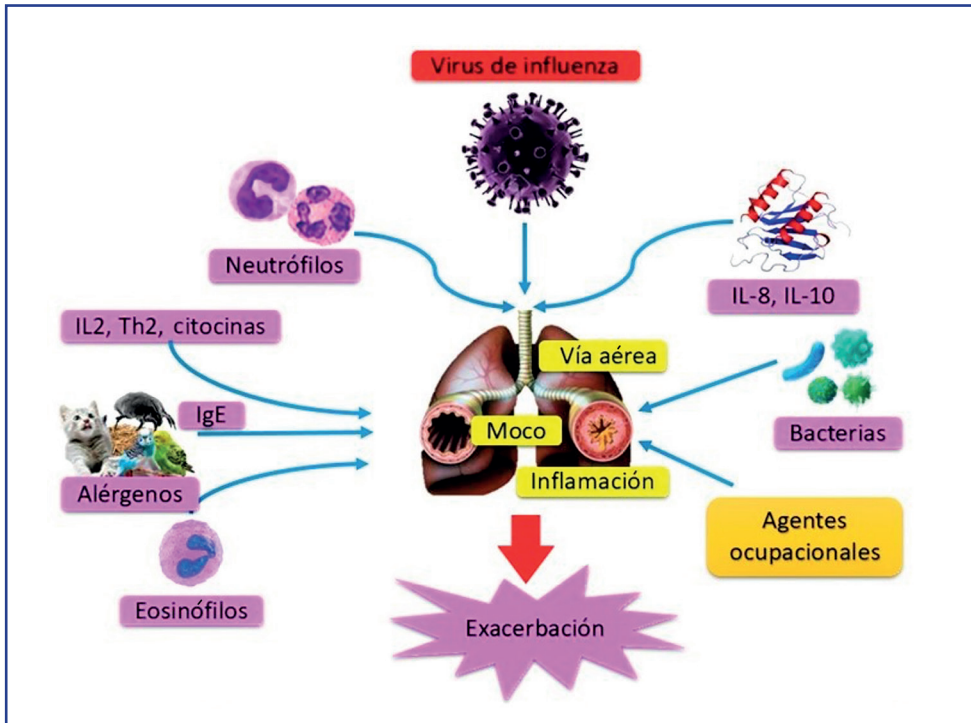


Figura 1. Fisiopatología de la exacerbación del asma por virus de la influenza³¹

Desencadenantes de la exacerbación. Se muestran múltiples exacerbaciones del asma. La exacerbación inducida por el virus produce infiltrado neutrofílico, con aumento de IL-8 e IL-10, entre otras citocinas.

de vida, progresión de la enfermedad, la muerte y en última instancia incrementos sustanciales en los costos relacionados con la atención médica. A pesar de que la vacunación disminuye la infección por influenza, las tasas de vacunación siguen siendo subóptimas.

Al menos el 70% de las exacerbaciones de EPOC son por causa infecciosa, con virus identificados en 30% de los casos.³² En una revisión de la literatura, la influenza fue el segundo virus más común identificado, asociado con las exacerbaciones de la EPOC con una prevalencia del 2.5 al 11.6%, donde el más frecuente fue el rinovirus.³³ También pueden producirse coinfecciones bacterianas que pueden complicar una infección viral inicial.

Las infecciones virales del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC pueden causar daño directo en la mucosa, que resulta en alteraciones del epitelio ciliado, aumento de la producción de moco, presencia de células necróticas en la luz de la vía aérea y aumento de exudado plasmático.³⁴

Además, la infección viral causa estrechamiento de la vía aérea que, a su vez, favorece la infección bacteriana secundaria. Igualmente, existe un incremento de la hiperreactividad bronquial que puede deberse a cambios en el equilibrio de sustancias broncoconstrictoras y broncodilatadoras en la vía aérea.

En las infecciones virales se ha observado un incremento de las concentraciones de endotelina 1, que desencadenan episodios agudos de asma y que también están aumentadas en las exacerbaciones de la EPOC. Pueden también aumentar los valores de acetilcolina, con efectos directos e indirectos sobre los receptores muscarínicos M2 que producen un aumento de la broncoconstricción. Así, los mecanismos que pueden causar alteraciones por la infección viral son diversos.^{35,36}

La etiología de las exacerbaciones de la EPOC es muy compleja y son muchos los factores que se asocian con ellas. Los estudios conocidos hasta la fecha señalan que los virus respiratorios son desencadenantes importantes de las agudizaciones, ayudados en ocasiones por otros agentes desencadenantes como el frío y los contaminantes ambientales, sin olvidar el humo del tabaco.

Estudios realizados durante la pandemia por influenza A H1N1 en México, se encontró que más del 70% de la población era fumadora o exfumadora, sin diagnóstico preciso de EPOC, y a muy pocos les habían diagnosticado la enfermedad. Esto puede deberse a que la población afectada era predominantemente joven (**Tabla 1**).³⁰

El estudio realizado vía telefónica en el INER durante la pandemia por influenza AH1N1 en México (2009) se cuestionaron síntomas y diagnósticos de influenza, encontrándose que el estatus de tabaquismo activo confiere un riesgo 5.9 veces mayor de padecer de influenza.³⁷

Debido al papel que la influenza desempeña en las exacerbaciones de la EPOC, las complicaciones asociadas y los costos de atención médica relacionados, la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EUA recomiendan la inmunización contra la influenza para todos los pacientes con EPOC.³⁴

Una revisión de la literatura Cochrane de ensayos controlados aleatorios (ECA) publicada por Poole y cols. en 2006, concluyó que la vacunación contra la gripe parece reducir las exacerbaciones.³⁸

Entre los objetivos del tratamiento de la EPOC destacan el prevenir y controlar las infecciones causadas por virus, lo que ayuda a reducir la frecuencia de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La vacunación antigripal debe ser una recomendación habitual para estos enfermos, sobre todo para los mayores de 65 años. La reducción de las exacerbaciones tendrá probablemente un impacto considerable en la morbilidad y mortalidad asociadas con la EPOC.

En la **Tabla 2** se muestran los mecanismos de daño de la infección viral.

Tabla 2. Mecanismos de exacerbación de la EPOC en infección viral³⁹

Hipersecreción de la mucosa
Daño epitelial
Liberación de detritus en la vía aérea
Reducción de la aclaramiento mucociliar
Exudado plasmático
Aumento de RANTES con reclutamiento de eosinófilos

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y COVID-19

La covid-19 es una enfermedad sistémica que afecta importantemente el aparato respiratorio y puede progresar a SIRA, choque séptico y falla orgánica múltiple. Del 15 al 20% de los casos, tanto sospechosos como confirmados, llegan a requerir de apoyo ventilatorio. Actualmente se están buscando factores de riesgo que ayuden a estratificar el pronóstico de los pacientes y poder ofrecerles tratamiento adecuado.⁴⁰

Los pacientes con EPOC presentan mayor riesgo de morbilidad por neumonía adquirida en la comunidad. Existen diversos estudios que analizan si la EPOC se asocia con una mayor probabilidad de gravedad al contraer covid-19 (estudios iniciales no reportaron una tasa significativamente mayor de enfermedad severa en EPOC).

Uno de estos estudios, efectuado en uno de los hospitales de tercer nivel en Wuhan, provincia de Hubei, China, con 78 pacientes (edad promedio de 38 años) que padecían neumonía por covid-19 se encontró que el tabaquismo se asoció con el riesgo más alto de progresión (empeoramiento, OR de 12.1), mayor incluso que la edad (OR: 10.0). En el análisis multivariado este riesgo se incrementó 14.2 veces (OR: 14.2), también muy por encima de la edad (OR: 8.2).⁴¹

Otro estudio de 225 pacientes con covid-19, de los cuales 109 fallecieron y 116 se recuperaron, se encontró que la edad promedio de los fallecidos fue mayor (69) con respecto a la edad de los que se recuperaron (40). Así mismo, los casos fatales tuvieron más comorbilidades (72.5% vs. 41.5%). La EPOC estuvo presente en el 20.2% de quienes murieron contra el 2.6% de los que se recuperaron.⁴²

En el estudio más grande de pacientes con covid-19 en China (1,099 pacientes confirmados mediante examen de laboratorio, procedentes de 552 hospitales de 20 provincias, regiones autónomas y municipalidades), se encontró que en la población general, el 23.7% tuvo al menos una enfermedad coexistente. La EPOC se encontró en 12 pacientes (1.1%), seis de ellos en el grupo no severo (0.6%) y los otros seis en el grupo severo (3.5%).⁸

Por último en un metaanálisis que incluyó siete estudios con un total de 1,592 pacientes, 314 de ellos (19.7%) tuvieron enfermedad severa, se encontró que la EPOC se asoció significativamente con covid-19 grave con OR de 5.69 (95%CI: 2.49-13.0), por lo que se recomendó que los pacientes con EPOC sigan medidas más restrictivas que minimicen la exposición al SARS-CoV-2, así como los contactos con casos sospechosos o confirmados, e incluir a la EPOC como una variable en futuros modelos de estratificación de riesgo de la covid-19.⁴³

Se han postulado alteraciones en la respuesta inflamatoria local o sistémica, trastorno en la inmunidad, desequilibrio en el microbioma, producción persistente de moco bronquial, daño estructural y uso de corticoides inhalados como factores asociados con el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por neumonía en EPOC.

CONCLUSIONES

Tanto la influenza, principalmente la causada por H1N1, como la covid-19 son enfermedades respiratorias agudas causadas por virus, que pueden llegar a ser graves, particularmente en grupos de alto riesgo como aquéllos con enfermedades pulmonares crónicas de tipo obstructivo, enfermos con patologías cardiovasculares y metabólicas, pudiendo provocar complicaciones considerables y, en algunos casos, la muerte, debido a que ocasionan neumonía de focos múltiples y SIRA, con falla orgánica múltiple.

En personas con asma y EPOC, la inflamación crónica de las vías respiratorias y las respuestas inmune tipo 2 perjudican la inmunidad antiviral en el tracto respiratorio, lo que resulta en susceptibilidad a la enfermedad grave asociada al virus (influenza y covid-19).

Como la influenza contribuye poderosamente a las exacerbaciones de la EPOC y asma, a las complicaciones asociadas y a los costos de atención médica relacionados, se recomienda la inmunización para todos los pacientes con esas entidades; mientras que la vacunación contra la covid-19 se encuentra en vías de distribución incipientes.

FUENTES CONSULTADAS

1. Centros para el control y prevención de Enfermedades (CDC). Enfermedades y hospitalizaciones por influenza estimadas evitadas por la vacunación-Estados Unidos, temporada de influenza 2014-2015, CDC.
2. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2017;11(5):372-393.
3. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al. Acute myocardial Infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345-353.
4. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM et al. Influenza. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4(1):3.
5. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza a virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriat Soc* 2002;50(9):1498-1503.
6. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalised patients with 2009 H1N1 influenza in the United State of American april-june 2009. *N Engl J Med* 2009;361(2):1935-1944.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-733.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China medical treatment expert group for covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2002032.

9. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7).
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13): 1239-1242.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with covid-19. *Nature* 2020.
12. Guan W, Liang W, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;2000547.
13. Guía Mexicana del Asma. *Neumol Cir Tórax* 2017;76 (supl1):1-136.
14. Millán RG. Microorganismos patógenos causantes de exacerbación de asma en adultos. Tesis de la Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 2010.
15. Jacoby DJ. Virus-induced asthma attacks. *JAMA* 2002;287(6):755-761.
16. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C et al. (2017). Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;65(8),1388-1395.
17. Kwong JC, Stukel TA, Lim J et al. The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med* 2008;5(10):211.
18. Djordjevic Z, Canovic P, Todorovic Z, Gajovic O, Mijailovic Z, Popovska B. Characteristics of influenza a (H1N1): analysis of the cases treated in clinical centre "kragujevac" in Kragujeva. *Medicinski Casopis* 2011;45(4):15 -20.
19. Dawood FS, Chaves SS, Perez A et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003 -2010. *J Infect Dis* 2014;209(5):686-694.
20. Myles P, Nguyen-Van-Tam JS, Semple MG et al. Differences between asthmatics and non-asthmatics hospitalized with influenza A infection. *Eur Respir J* 2013;41(4):824 -831.
21. Fleege L, Hallberg E, Morin C, Danila R, Lynfield R. Novel H1N1 influenza hospitalizations: Minneapolis -St. Paul metropolitan area, 2008 -2009. *Minn Med* 2009;92(11):38-42.
22. Miller AC, Safi F, Hussain S, Subramanian RA, Elamin EM, Sinert R. Novel influenza A(H1N1) virus among gravid admissions. *Arch Intern Med* 2010;170(10):868-873.
23. Cullen G, Martin J, O'Donnell J et al. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalised cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland, 28 April-3. *Euro surveillance: European communicable disease bulletin* 2009;14(44):429-433.
24. Lee MC, Kim HY, Kong SG et al. Clinical characteristics of pandemic influenza A (H1N1) 2009 pediatric infection in Busan and Gyeongsangnam-do: One institution. *Tuberc Respir Dis* 2012;72(6):493-500.
25. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361(20):1935-1944.
26. McKenna JJ, Bramley AM, Skarbinski J et al. Asthma in patients hospitalized with pandemic influenza A(H1N1) pdm09 virus infection -United States, 2009. *BMC Infect Dis* 2013;13:57.
27. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Paulin-Prado P et al. Crisis asmática grave asociada con infección viral. *Med Int Méx* 2017;33(2):159-167.
28. Amaya BL, Hernández ZR, Flores TF, Espinosa MC, Ramírez-Venegas A. características de la crisis de asma asociada a sospecha de influenza. Poster presentado en el Congreso Nacional de Neumología y Cirugía de Tórax Guadalajara, Jal, México 2010.
29. Ramírez Venegas A, Paulin PP, Bautista FN et al. Por la RED Mexicana de Investigación Clínica en Enfermedades Infecciosas Emergentes. Características clínicas de la enfermedad similar a influenza en pacientes asmáticos. Póster presentado en Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. 2015.
30. Velázquez A, Ramírez Venegas A, Hernández R, Flores F, Velázquez M, Pérez O, Sansores R. Comparación de los tres brotes por influenza H1N1 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Respirar*. 2012 Suplemento Posters Trabajos de Investigación Científica 8o. Congreso ALAT Jul 3(6): 111.
31. Singh AM, Busse WW. Asthma Exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61(9):809-16.
32. Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:278-283.
33. Mohan A, Chandra S, Agarwal D et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010;15: 536-542.
34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination in Europe. Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU member states for the 2012-13 influenza season, Technical report. European centre for disease prevention and control, 2015.
35. Hegele RG, Hayahi S, Hogg JC, Pare PD. Mechanisms of airway narrowing and hiperresponsiveness in viral respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1659-664.
36. Jacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptors. *Clin Exp Immunol* 1999;29:59-64.
37. Hernández-Zenteno RJ, Ramírez Venegas A, Flores Trujillo F et al. Tabaquismo actual como factor de riesgo en los pacientes con EPOC para desarrollar un cuadro de influenza. Poster presentado en el Congreso Nacional de Neumología y Cirugía de Tórax Guadalajara, Jal, México, 2010.

38. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002733.
39. Viejo Bañuelos JL . Respiratory Viruses as a Cause of COPD Exacerbations. *Arch Bronconeumol* 2004;40 (Suppl 6):3-8.
40. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. Covid-19 infection: origin, transmission, and characteristic of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020 24:91-98.
41. Liu W, Tao ZW, Lei W et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J* 2020.
42. Yan D, Wei L, Kui L et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases coronavirus disease 2019 (covid-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J* 2020.
43. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (covid-19) *Respir Med* 2020;105941.

INFECCIONES VIRALES EMERGENTES. CONSECUENCIAS CARDIORRESPIRATORIAS

Arturo Orea Tejeda, Dora Edith Corzo León, Óscar Ubaldo Martínez Reyna, Dulce González Islas, Aimeé Janeth Flores Vargas, Alan Aldair Ibarra Fernández, Paloma Aloisia Hernández Morales, Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Robinson Emmanuel Robles Hernández

*Se adentró pronto en la vida,
dictaminó muerto el doctor
dicen que murió de covid,
yo sé que murió de amor
Óscar Chávez (modificada)*

RESUMEN

Las enfermedades cardíacas isquémicas y los eventos cerebrovasculares son las dos causas más frecuentes de muerte en el mundo, seguidas por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las infecciones de las vías respiratorias bajas, siendo éstas las que mayor tasa de mortalidad presentan. Después de la pandemia de influenza AH1N1 en 2009, existe evidencia científica del riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares agudas, incluyendo eventos isquémicos, después de una infección respiratoria viral grave.

Es conocida la asociación entre la infección respiratoria por influenza y el infarto agudo al miocardio (IAM) es conocida, éste ocurren en los primeros siete días después del inicio de la infección respiratoria aguda y la incidencia en los casos no difiere entre personas menores y mayores de 65 años.

En los estudios disponibles más recientes sobre las características clínicas de la covid-19 se ha reportado que hasta 20% de los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 tienen lesión cardíaca.

Por el momento la fisiopatología del SARS CoV-2 aun no es clara, pero se sugiere que en los pacientes infectados existen altos niveles de citocinas inflamatorias como interleucina-1, interferón gamma, proteínas atrayentes de monocitos que producen una respuesta exagerada de linfocitos t-helper.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardíacas isquémicas y los eventos cerebrovasculares son las dos causas más frecuentes de muerte en el mundo, seguidas por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las infecciones de las vías respiratorias bajas, siendo éstas las enfermedades comunicables con mayor tasa de mortalidad.¹

La relación entre las infecciones respiratorias virales y sus consecuencias cardiovasculares, como la miocarditis, se conoce ampliamente. Después de la pandemia de influenza AH1N1 en 2009, existe mayor y más clara evidencia científica sobre el incremento del riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares agudas, incluyendo eventos isquémicos después de una infección respiratoria viral grave.

Entre 2010 y 2017, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) de la Ciudad de México fueron atendidos 35,363 pacientes en los servicios de hospitalización, de los cuales 6,780 (20%) fueron diagnosticados con alguna cardiopatía, entre las más frecuentes: la hipertensión arterial, tromboembolia pulmonar, con y sin hipertensión arterial pulmonar, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca.

La comorbilidad cardiovascular fue mayor a la suma de casos de cáncer pulmonar y neopatas intersticiales, sólo superada por los casos de neumonía durante la temporada invernal de cada año. Una década después, en 2019, la nueva pandemia por el emergente SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) presenta un nuevo reto para la salud cardiovascular.

CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES DE LAS INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS

Los virus son la causa infecciosa más frecuente de miocarditis, que se caracteriza por el aumento transitorio en el nivel de troponinas y de anomalías electrocardiográficas después de una infección respiratoria aguda.² El espectro clínico de la miocarditis viral puede ir desde casos asintomáticos hasta una enfermedad grave.

En particular, en la miocarditis asociada a infección por influenza y basados en resultados histológicos de autopsias, el miocardio puede presentar lesiones caracterizadas por necrosis e infiltrado celular en el 30 al 50% de los pacientes con influenza grave, incluso sin haber tenido evidencia clínica de afectación cardíaca.³

Los virus respiratorios asociados de forma clásica con la miocarditis son los de la influenza A y B virus, coxsackie virus, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, adenovirus, virus sincicial respiratorio (VSR), parvovirus B19 y rinovirus.² Casos esporádicos de miocarditis también se han reportado en asociación con nuevos virus emergentes como el SARS-CoV (severe acute respiratory síndrome coronavirus) descrito en 2003 y el MERS-CoV (Middle East respiratory coronavirus) descrito en 2012.

INFARTO AL MIOCARDIO E INFLUENZA

Estudios previos han reportado una asociación entre la infección respiratoria por influenza y el infarto agudo al miocardio (IAM). La mayor parte de los IAM ocurren en los primeros siete días después del inicio de la infección respiratoria aguda y la incidencia de los casos no difiere entre personas menores y mayores de 65 años.^{3,4}

Un estudio retrospectivo analizó más de 1,884,985 casos de IAM e identificó que el 1.1% de ellos tuvo una infección viral concomitante (0.5% influenza, 0.6% otra infección respiratoria). Los individuos con influenza tuvieron mayor proporción de IAM sin elevación del segmento ST en comparación con individuos con otro tipo de infección respiratoria e individuos sin infección respiratoria (90.3% vs. 84.9% vs. 74.6% respectivamente, $p < 0.001$). En el mismo estudio, la proporción de casos con choque y falla respiratoria aguda fue del doble en el grupo con IAM e influenza comparado con el grupo sin influenza, independientemente de factores como edad, género y comorbilidad previa (incluyendo comorbilidad cardiovascular).⁵

Debido a los hallazgos anteriores, se ha evaluado el efecto de la vacunación contra influenza en la incidencia de eventos cardiovasculares asociados a ésta. En estos estudios, se ha observado una menor incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo eventos isquémicos coronarios agudos, en personas que recibieron previamente vacunación contra influenza.³

Así mismo, se han documentado menos exacerbaciones agudas de enfermedad cardiovascular crónica en individuos con vacunación previa y enfermedad similar a influenza.⁶ Por estas razones la vacuna contra influenza es actualmente recomendada en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular crónica.⁷ Varios estudios clínicos aleatorizados y doble ciego se encuentran en desarrollo para establecer el beneficio real de la vacunación contra influenza en la reducción de eventos adversos cardiovasculares.

COVID-19: EL NUEVO RETO

En diciembre 2019, se reportó en China un nuevo coronavirus que produce el síndrome clínico llamado covid-19 (coronavirus infectious disease 2019) y que es ocasionado por un nuevo tipo de coronavirus llamado SARS-CoV-2. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad como un brote pandémico.

Para el 28 de marzo de 2020, habían sido diagnosticados 614,884 casos en el mundo, con un total de 28,687 muertos (4.6%),⁸ mientras que en México, para el 19 de febrero de 2021, han sido confirmados 2,022,662 casos y 178,178,186 personas han fallecido (8.8%).⁸

La covid-19 tiene un periodo de incubación aproximado de dos a siete días, y una tasa de mortalidad de entre 1 y 3%, que aumenta hasta el 20% en personas mayores de 70 años.⁹

La infección respiratoria ocasionada por este nuevo virus se caracteriza clínicamente por cuadros respiratorios que van de leves (80%) hasta síndromes respiratorios agudos graves (15 %) y críticos (5%).¹⁰ Entre los individuos con mayor riesgo de enfermedad grave se han descrito, hasta el momento, a las personas mayores de 70 años, con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas crónicas, así como pacientes inmunosuprimidos; en nuestro país, este comportamiento es semejante. Esta infección respiratoria emergente ha planteado nuevos retos a la atención de la salud, incluyendo la cardiovascular.

Comparado con el SARS-CoV, que ocasionó un brote de SARS en 2003, el SARS-CoV-2 tiene una gran transmisibilidad, lo que dificulta enormemente las medidas de prevención y control. Las manifestaciones clínicas suelen ser predominantemente respiratorias; sin embargo, en algunos pacientes se ha descrito severo daño cardiovascular. También se ha mencionado que en aquéllos con enfermedad cardiovascular preexistente el riesgo de muerte es mayor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de esta infección no es específica, varía desde personas asintomáticas en la mayoría de los casos, hasta personas con síntomas leves que pueden evolucionar a un síndrome de insuficiencia respiratoria y muerte.

En un estudio donde se investigaron 44 pacientes con infección de SARS CoV-2 confirmada, se encontró que los síntomas principales fueron fiebre (98%), tos (76%), mialgias o fatiga (44%) y síntomas atípicos como esputo (28%), dolor de cabeza (8%), hemoptisis (5%) y diarrea (3%).¹¹

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica es la primera acción de diagnóstico para encontrar a los pacientes con síntomas inespecíficos, de ellos, la fiebre es más común.^{11,12}

En la exploración física normalmente no hay ningún signo o hallazgo especial a menos de que sea un caso más grave de SARS CoV-2; puede haber estertores pulmonares, matidez a la percusión, frémito aumentado o disminuido, saturación de oxígeno reducida, taquipnea y murmullo vesicular disminuido.¹³

El estándar de oro para esta infección es el aislamiento del virus o la detección del ácido nucleico viral,¹⁴ esto se realiza mediante una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) que por el momento es la técnica más eficaz, rápida y segura con la que se cuenta. Los estudios de imagen son otra herramienta utilizada para la valoración de los pacientes con cuadro sugerente de neumonía y sospechosos de infección por SARS CoV-2, entre los hallazgos más comunes se encuentran el patrón de vidrio esmerilado, datos de consolidación pulmonar y evidencia de daño intersticial son más frecuentemente encontrados en los pacientes con infección positiva al menos moderada (**Figura 1**).^{11,13}

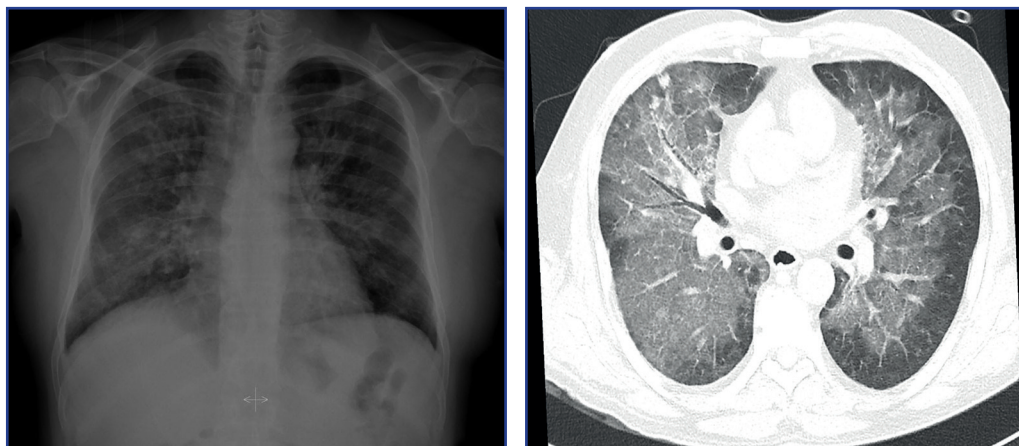


Figura 1. Estudios de imagen para valoración de pacientes con cuadro sugerente de neumonía y sospechosos de infección por SARS CoV-2. Imágenes cortesía de dra. Paloma Aloisia Hernández Morales

Por otra parte, el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV), también relacionado con coronavirus, causó miocarditis aguda e insuficiencia cardíaca.¹⁵

Tanto el SARS CoV-2 como MERS-CoV poseen una patogenia semejante y el efecto de la infección viral sobre el miocárdico incrementa el riesgo de complicaciones, la dificultad del tratamiento y afecta negativamente el pronóstico.

Al igual que otros miembros de la familia coronavirus, la covid-19 produce enfermedad respiratoria, desde leve hasta neumonía severa con síndrome de insuficiencia respiratoria agudo severa, choque séptico y falla multiorgánica.¹⁶

El SARS-CoV fue una forma más leve de coronavirus, con una mortalidad del 10%, a diferencia del MERS-CoV, que alcanzó el 37%;^{11,17} sin embargo, en aquéllos con infección con covid-19 y previa enfermedad cardiovascular el pronóstico es peor,¹⁸ superior al 40%, debido a miocarditis aguda, infarto miocárdico e insuficiencia cardíaca aguda,¹⁸ ya que de acuerdo con los brotes

previos, los pacientes con SARS o MERS con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida (ICFEr) tuvieron mayor requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica.¹⁹

El brote de enfermedad por la covid-19 llega a causar, en aproximadamente el 15% de los casos, complicaciones severas que pueden progresar a insuficiencia respiratoria aguda grave, falla multiorgánica y muerte. Es un brote emergente causado por SARS-CoV-2,²⁰ y debe enfatizarse que aquellos con mucho mayor riesgo son quienes sufren de enfermedad cardiovascular, por las complicaciones cardiacas que ocurren en quienes desarrollan neumonía.²¹

El nuevo SARS-CoV-2 utiliza como uno de sus receptores clave para invadir las células respiratorias a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).²² Dado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina podrían incrementar la expresión de ACE2, se ha propuesto que los individuos que toman estos medicamentos de manera crónica podrían tener mayor riesgo de covid-19 grave debido a la mayor expresión y disponibilidad del receptor a la entrada del virus. Esta teoría se encuentra actualmente en investigación y se requieren más estudios para determinar si estos medicamentos tienen en realidad algo que ver en la patogénesis de la covid-19.

HALLAZGOS CARDIOVASCULARES

En los estudios disponibles más recientes sobre las características clínicas de la covid-19 se ha reportado que hasta 20% de los pacientes con infección por el nuevo SARS-CoV-2 tienen lesión cardiaca (definida como aumento en los biomarcadores cardiacos, troponina I de alta sensibilidad (cTnI), CK-MB, miohemoglobina). En estos individuos con lesión cardiaca, la mortalidad a 30 días es 10 veces mayor que en aquéllos sin lesión cardiaca (51 vs. 4.5%, $p < 0.001$).²³

En un estudio que incluyó 138 pacientes, 36 de ellos tuvieron síntomas severos que ameritaron tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En esos pacientes, los niveles de biomarcadores de daño miocárdico fueron mayores (CPK-MB= 18 U/l versus 14 U/l, $P < 0.001$; cTnI= 11.0 pg/ml vs. 5.1 pg/ml, $p= 0.004$), que en los que no requirieron cuidados intensivos, sugiriendo la asociación de síntomas severos con complicaciones miocárdicas agudas.²⁴

En otro estudio, con 41 pacientes con SARS-CoV-2, se documentó lesión miocárdica en cinco (12%) a través de la cuantificación de troponina I de alta sensibilidad (cTnI) con niveles > 28 pg/ml, cuatro de los cuales requirieron el ingreso a cuidados intensivos.¹⁸

Como se mencionó previamente, la infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la ECA2, que es ampliamente expresada en pulmones, sistema cardiovascular y otros órganos, por lo que las vías de señalización viral, más la tormenta de citocinas secundaria al desequilibrio de células T helper tipo 1 y 2, así como la disfunción respiratoria y la hipoxemia causada por covid-19 pueden lesionar el corazón.²⁵

Un problema adicional de esta relación entre el sistema cardiovascular y las infecciones virales respiratorias es el efecto a largo plazo. En un estudio con 25 pacientes recuperados

de infección de SARS-CoV, seguidos por 12 años, se encontró que 68% desarrollaron hiperlipemia, 44% anomalías cardiovasculares y 60% alteraciones en el metabolismo de la glucosa.²⁶ Mientras que en un metaanálisis se encontró que la infección de MERS-CoV ocurrió en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.²⁷

CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES

Un aspecto que debe enfatizarse es que hasta un 40% de los pacientes admitidos en un hospital por infección del SARS CoV-2 tenían una enfermedad cardíaca preexistente, y de éstos, 7.2% tenían elevación de troponinas séricas que indicaban que la carga viral estaba causando daño cardíaco, así como diferentes tipos de arritmias en un 16.7%,²⁸ y deterioro de la función diastólica²³ (**Tabla 1**).

Tabla 1. Marcadores de mal pronóstico cardiovasculares de la covid-19

Variedad de infección	Primer autor y tamaño de cohorte	Manifestaciones cardiovasculares	Resultados
SARS	Yu et al. (n= 121) Pan et al. (n= 15) Li et al. (n= 41)	Hipotensión, bradicardia, taquicardia, cardiomegalia y arritmias Paro respiratorio Disfunción diastólica subclínica sin compromiso sistólico por ecocardiografía	Mayormente transitorias Muerte Reversible con recuperación clínica
MERS	Alhobgani (n= 1)	Miocarditis aguda y falla cardíaca aguda	Recuperación
Covid-19	Huang et al. (n= 41) Wang et al. (n=138)	Lesión miocárdica (representada con elevación de troponin-I en 5 pacientes) Lesión cardíaca aguda (7.2%), choque (8.7%), y arritmias (16.7%)	Cuatro pacientes requirieron cuidados intensivos La mayoría requirió terapia intensiva
Covid-19	Orea et al. (n= 72)	*↑CPK (50%), ↑Mioglobina (50%), ↑Dímero D (100%), ↑proteína C reactiva (100%), linfocitos (85%) *marcadores al ingreso	Requirió terapia intensiva 47%

Información reciente sobre las características clínicas de la covid-19 ha reportado que hasta 20% de los pacientes desarrollan lesión cardíaca (definida como incremento en los

biomarcadores cardíacos, troponina I de alta sensibilidad (cTnI), CK-MB, miohemoglobina) y en estos individuos, la mortalidad a 30 días es 10 veces mayor que en aquéllos sin lesión cardíaca (51 vs. 4.5%, $p < 0.001$).²³ Los sujetos con lesión cardíaca suelen ser personas de mayor edad (> 60 años), con antecedentes de hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y falla cardíaca crónicas.

Por el momento, la fisiopatología del SARS CoV-2 aún no es clara, pero se sugiere que en los pacientes infectados existen altos niveles de citocinas inflamatorias como de interleucina-1 (IL-1), interferón gamma, proteínas atrayentes de monocitos que producen una respuesta exagerada de linfocitos t-helper,¹¹ de acuerdo con lo que se ha observado en aquéllos que fueron hospitalizados.

Por estas razones fue estudiado otro grupo de pacientes con SARS CoV-2 y troponinas cardíacas elevadas, en quienes se encontraron niveles elevados de IL-6, sin mencionar si algunos tenían lesión cardíaca previa, la muerte se atribuyó a miocarditis fulminante,²⁹ en la que una de las características fisiopatológicas es la presencia de una tormenta de citocinas.

Entre otras observaciones realizadas en Wuhan, se reportaron dos pacientes sometidos a trasplante cardíaco y estaban en total control con inmunosupresión con tacrolimus y micofenolato de mofetilo que resultaron positivos para SARS CoV-2, a los dos pacientes se les ingresó en una unidad hospitalaria y se mantuvieron con manejo intravenoso antiviral por un tiempo prolongado, ambos se dieron de alta sin complicaciones severas en el transcurso de su estancia al tener dos pruebas negativas por PCR de SARS CoV-2.³⁰ Estos casos sugieren que este tipo de pacientes se comportan como aquéllos sin este antecedente, sin embargo, se sugieren investigaciones epidemiológicas a gran escala, como la que se lleva a cabo en una serie de 200 casos trasplantados.³⁰

SARS CoV-2 E INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Otro problema observado en el hospital de Wuhan, China, en esta pandemia fue que los pacientes que llegaban a la sala de urgencias con IAM y tenían alta sospecha de infección por covid-19 debido a síntomas inespecíficos, tenían enzimas cardíacas elevadas no debido al IAM, sino a lesión cardíaca atribuible a la infección. Debido a esto, y el retraso que estaba surgiendo en aquellos pacientes con IAM que no se diagnosticaban de forma oportuna por la sospecha de covid-19 se instauraron protocolos para retrasar lo menos posible el tiempo de reperfusión e incluyen:³¹

Pacientes estables con tiempo de inicio de síntomas < 12 horas sin contraindicación para trombolisis, con elevación del segmento ST: iniciar manejo trombolítico en aislamiento, posteriormente si hay recuperación y la prueba viral se reporta negativa en dos ocasiones es recomendable considerar la realización de cateterismo.

Pacientes estables con tiempo de inicio de síntomas > 12 horas con elevación del segmento ST: valorar riesgo de realizar cateterismo y control de infección.

Pacientes inestables con neumonía severa: ingresar a zona de aislamiento e iniciar manejo conservador.

Pacientes inestables con neumonía leve-moderada: valorar tiempo de inicio de síntomas y seguir mismo protocolo que en aquellos pacientes con infarto con elevación del segmento ST (STEMI).

Pacientes sin elevación del segmento ST: descartar infección positiva, en caso de resultado positivo transferir a zona de aislamiento y esperar recuperación para posteriormente valorar intervencionismo. En caso de inestabilidad hemodinámica, el manejo intervencionista es la primera elección (**figuras 2 y 3**).

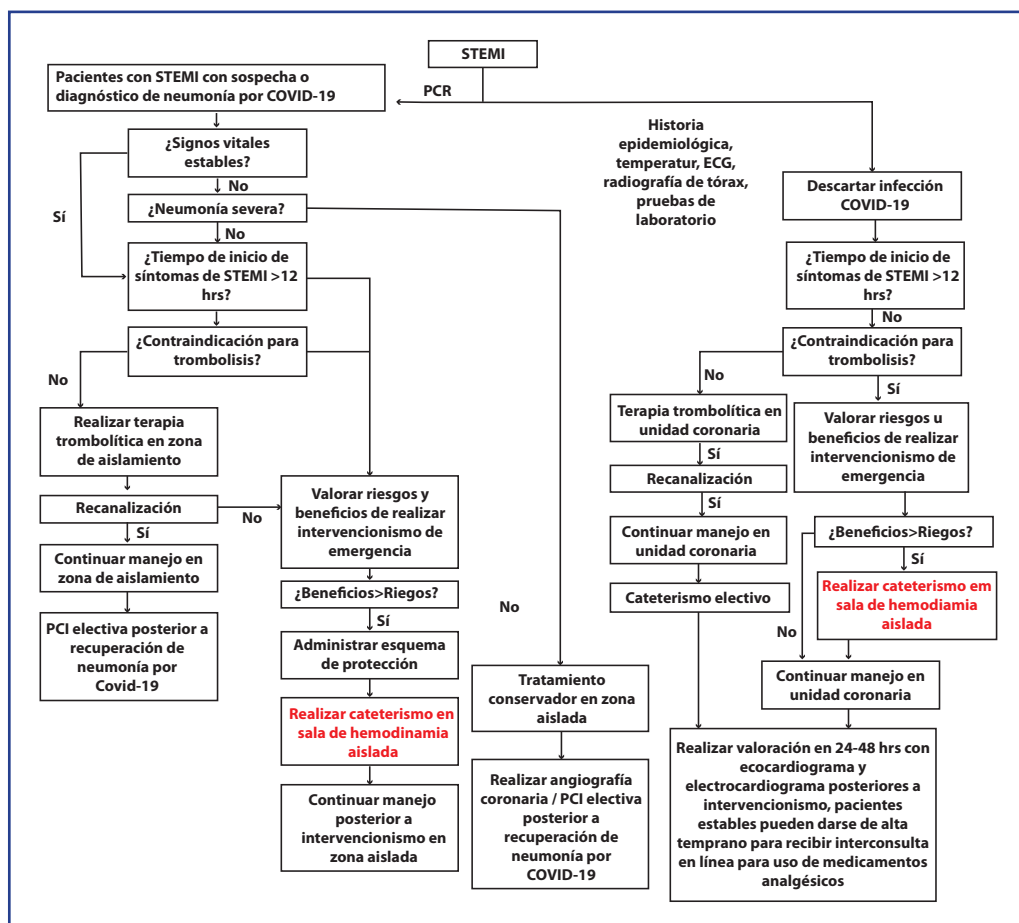


Figura 2. Flujoograma para manejo de STEMI

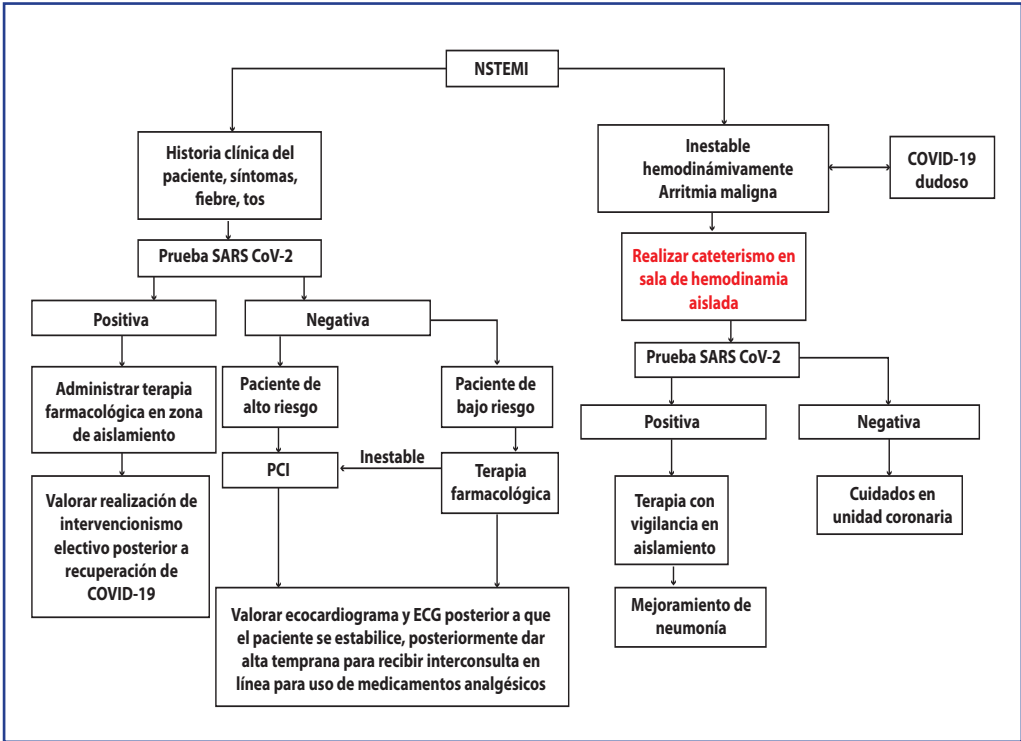


Figura 3. Flujoograma para manejo de NSTEMI³¹

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DEL MANEJO ACTUAL

Al momento de escribir este capítulo, la infección por SARS-CoV-2 no tiene aún un tratamiento específico ni vacuna disponible. Moléculas como el remdesivir y favipiravir, que tienen efectividad contra otros virus respiratorios como MERS y SARS, e incluso contra el ébola, se encuentran actualmente en estudios clínicos.

En espera de un tratamiento antiviral dirigido y una vacuna disponible globalmente para tratar y prevenir la covid-19, diversos medicamentos usualmente indicados en otros padecimientos (infección por VIH, malaria, enfermedades reumáticas, infecciones bacterianas) se están utilizando de manera empírica en el manejo de las presentaciones graves de esta enfermedad.

Algunos de estos medicamentos son lopinavir, cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina;³² el uso combinado de hidroxiclороquina y azitromicina se ha justificado por su efecto antiviral in vitro contra SARS-CoV-2 y su perfil antiinflamatorio e inmunomodulador.³² Sin embargo, algunos de los efectos adversos asociados con el uso de estos medicamentos

son la prolongación del segmento QT en el electrocardiograma y bradicardia, por lo que se recomienda la vigilancia electrocardiográfica en caso de su uso.^{33,34}

El interferon- α es un antiviral de amplio espectro capaz de inhibir la síntesis de RNA viral, el cual se ha recomendado en combinación con ribavirina para disminuir la replicación viral y mejorar el curso clínico, según se observó en los monos infectados por MERS-CoV.³⁵ El interferon- α es el único antiviral recomendado para su uso en niños infectados con covid-19.³⁶ Hasta el momento, se ha preconizado que en la infección por covid-19 el prospecto SNG001 podría aumentar producción de INF- β , que se cree que los coronavirus suprimen, para prevenir o disminuir los síntomas de la enfermedad respiratoria severa, como la neumonía.³⁷ Sin embargo, muchas drogas antivirales pueden causar insuficiencia cardiaca, arritmias y alteraciones de la conducción, por lo que se durante el tratamiento de covid-19 con antivirales se recomienda vigilancia cuidadosa por la posible cardiotoxicidad.³⁸

Específicamente en el tratamiento con interferón se observaron episodios de taquicardia paroxística y fibrilación atrial, lo que fue más común en aquellos pacientes con cardiopatía previa, Sasaki reportó que la sensibilidad del nodo sino atrial depende del tipo de interferón y de la dosis empleada.³⁹

La expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) aumentan en células sinisoidales,⁴⁰ incrementando la fibrosis y remodelación miocárdica;⁴¹ la fibrosis perinodal sinoatrial provoca su disfunción y se ha reportado la necesidad de un marcapaso implantable.⁴² Condiciones como la cardiopatía hipertensiva favorecen, por ello, la cardiotoxicidad del interferón.⁴³

Hasta el momento, la recomendación de la Federación Mundial del Corazón,⁴⁴ el Grupo de Expertos de la Sociedad Europea de Cardiología,⁴⁵ la Asociación Americana del Corazón, la Heart Failure Society of America y el Colegio Americano de Cardiología es la de continuar con el manejo habitual de los pacientes que utilicen IECA y ARA, dado que no hay evidencia de que sean nocivos.⁴⁶

La información más reciente confirma que existen diversos elementos de daño cardiaco que suele aparecer, según algunos autores,⁴⁷ varios días después que el daño pulmonar se hace evidente; es decir, a partir de la segunda semana, lo que explicaría que, en nuestros casos, los niveles de troponina al inicio del proceso no fueran tan elevados, pero a medida que progresa el daño multiorgánico, incluyendo al corazón, la mortalidad, cuando esto ocurre es prácticamente del doble,⁴⁸ atribuible a la máxima expresión del proceso inflamatorio sistémico o y a la invasión miocárdica directa del virus, lo que se ha demostrado en biopsias de miocardio.⁴⁹

Un aspecto que ha cobrado interés es la demostración en personas sin daño cardiaco conocido y que murieron a consecuencia de covid-19, con dilatación y disfunción del ventrículo derecho y aumento de presión pulmonar.⁵⁰ Esta afectación del VD se atribuye a una mayor resistencia vascular pulmonar y a otros múltiples factores, como: aumento de mediadores vasoactivos, vasoconstricción hipóxica, trombosis in situ,²³ también una mayor incidencia de tromboembolismo pulmonar ha sido cada vez mejor documentada en casos con covid-19,⁵¹ y de trombosis profunda en casos de autopsia.⁵²

En otros estudios se ha informado del desarrollo de una notable disfunción endotelial en múltiples lechos capilares atribuida o acompañada por vasculitis, desequilibrio en la dinámica vascular o ambos, con mayor permeabilidad, vasoespasmo e isquemia subsecuente en diversos órganos, incluido el corazón.⁵³

Las infecciones virales emergentes afectan considerablemente a mujeres embarazadas y sus fetos, con un marcado incremento en el riesgo de complicaciones, como se observó en 2009 con las pandemias de influenza tipo 2, H1N1 y ZIKA.^{54,55}

A la fecha, ya inició la vacunación masiva de la población en países industrializados, con varios tipos de biológicos autorizados como medida de emergencia, aunque continúan los estudios de seguimiento para evaluar su seguridad y eficacia. En nuestro país se ha iniciado con tres tipos de estas vacunas: las de Pfizer, Astra Zeneca y Sputnik V.

CONCLUSIONES

Las infecciones respiratorias virales graves son un factor de riesgo de complicaciones cardíacas isquémicas agudas, y estructurales y funcionales del sistema cardiovascular.

Hasta el momento, las medidas más eficaces para combatir este riesgo son preventivas, específicamente mediante la vacunación contra influenza.

La emergencia de nuevos virus causantes de infecciones respiratorias continuará representando un reto para los sistemas de salud y la medicina.

Cabe esperar que las secuelas de estos procesos inflamatorios severos generen graves problemas funcionales cardiopulmonares que incluyen el desarrollo de fibrosis pulmonar y progresivo daño en la estructura y función cardíaca.

Debería tenerse un nivel de preparación social muy superior al actual para entender a lo largo y ancho del mundo que la salud, su cuidado y sobre todo su prevención, es responsabilidad de todos, no sólo de los equipos de salud, sino de cada uno de los que vivimos en el planeta.

FUENTES CONSULTADAS

1. Organización Mundial de la Salud. The top 10 causes of death. <https://www.who.int>.
2. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012;379(9817):738-747.
3. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respi Viruses* 2017;11(5):372-393.
4. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345-353.
5. Vejpongsa P, Kitkungvan D, Madjid M et al. Outcomes of acute myocardial infarction in patients with influenza and other viral respiratory infections. *Am J Med* 2019;132(10):1173-1181.
6. Song JY, Noh JY, Lee JS et al. Effectiveness of influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines against influenza-related outcomes including pneumonia and acute exacerbation of cardiopulmonary diseases: Analysis by

- dominant viral subtype and vaccine matching. *PLoS One* 2018;13(12):e0207918.
7. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 201-20 influenza season. *MMWR Recomm Reports* 2019; 68(3):1-21.
 8. John Hopkins University and Medicine. Coronavirus Resource center. <https://coronavirus.jhu.edu>.
 9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;1-13.
 10. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2020. Outbreak of covid-19 in China and the country's responses. <http://www.croiconference.org>.
 11. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Londres)* 2020;395(10223):497-506.
 12. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020:1-13.
 13. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44-48.
 14. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect* 2020;22(2):74-79.
 15. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
 16. Jin YH, Cai L, Cheng ZS et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res* 2020;7(1):4.
 17. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-574.
 18. Zeng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259-260.
 19. Li SS, Cheng C, Fu C et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* 2003;108(15):r93-r98
 20. Mattiuzzi C, Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann Transl Med* 2020;8(3):48
 21. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8.
 22. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020 Jan 29;94(7):1-9.
 23. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):1-8.
 24. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
 25. Wong CK, Lam CW, Wu AK et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136:95-103.
 26. Wu Q, Zhou L, Sun X et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
 27. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016; 49:129-133.
 28. Rajan R, Jarallah RDM. Cardiovascular complications of novel Wuhan coronavirus (covid-19) – A 2020 update. *J Cardiol Curr Res* 2020;13(1):28.
 29. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;10-12.
 30. Li F, Cai J, Dong N. First Cases of covid-19 in heart transplantation From China. *J Heart Lung Transplant* 2020
 31. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and covid-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020:10-12.
 32. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(7):1667-1670
 33. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of covid-19. *J Crit Care* 2020;3-7.
 34. US Food and Drug administration. Azithromycin (marketed as zithromax or zmax) Information. <https://www.fda.gov>.
 35. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;19:1313-1317.
 36. Wang Y, Zhu L. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr* 2020;16(3):271-274.
 37. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 2020;368:m1252
 38. Sakabe M, Yoshioka R, Fujiki A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis. *C J Cardiol* 2013;8:173-175.
 39. Sasaki M, Sata M, Suzuki H, Tanikawa K. A case of chronic hepatitis C with sinus bradycardia during IFN therapy. *Kurume Med J* 1998;45:161-163.
 40. Guido M, De Franceschi L, Olivari N et al. Effects of interferon plus ribavirin treatment on NF-kappaB,

TGF-beta1, and metalloproteinase activity in chronic hepatitis C. *Mod Pathol* 2006;19:1047-1054.

41. Zavadzka JA, Mukherjee R, Rivers WT et al. Spinale FG. Direct regulation of membrane type 1 matrix metalloproteinase following myocardial infarction causes changes in survival, cardiac function, and remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H1656-66

42. Sakabe M, Yoshioka R, Fujiki A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Card Cases*, 2013;8(6),173-175.

43. Odashiro K, Hiramatsu S, Yanagi N, Arita T, Maruyama T, Kaji Y, Harada M. Arrhythmogenic and inotropic effects of interferon investigated in perfused and in vivo rat hearts: influences of cardiac hypertrophy and isoproterenol. *Circ J* 2002;66:1161-1167.

44. World Heart Federation. Are patients with hypertension more likely to get serious covid-19? <https://www.world-heart-federation.org/covid-19-resources/>.

45. European Society of Cardiology Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/positions-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/positions-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

46. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns: using RAAS antagonists in covid-19. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHAstatement-addresses-concerns-re-using-RAASantagonists-in-covid-19.jsp

47. Akhmerov A, Marbán E. covid-19 and the Heart. *Circ Res* 2020;1-25.

48. Shi Shaobo, Qin Mu, Shen Bo et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with covid-19 in Wuhan, China *JAMA Cardiol* 2020; E1-E8

49. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M et al. Myocardial localization of coronavirus in covid-19 cardiogenic shock. *Case Report* 2020;1-8.

50. Li Y, Li H, Zhu S et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with covid-19. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2020;3423.

51. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with covid-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147.

52. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with covid-19. *Ann Int Med* 2020;173(4):268-277.

53. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in covid-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417-1418.

54. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr* 2017;171:288-295.

55. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects-- Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016;374:1981-1987.

MEMBRANA DE OXIGENACIÓN EXTRACORPÓREA

Thierry Hernández Gilsoul

*...Hoy, que me pierdo a solas en mi agonía
entre sombras de olvido y resignación,
en mi postrer suspiro te estoy llamando
porque mis ojos se están nublando,
porque se muere mi corazón...*
Los Panchos

RESUMEN

El soporte extracorpóreo cardiopulmonar es un método que permite la sustitución artificial del funcionamiento cardíaco y pulmonar, ideado para facilitar la cirugía cardíaca, sus inicios se asocian al soporte cardiopulmonar transoperatorio.

En ciertos eventos quirúrgicos se requería que el apoyo cardiopulmonar se prolongara más allá del tiempo quirúrgico, por lo que la evolución hacia una membrana de oxigenación extracorpórea con un sistema que permitiera una mayor durabilidad y que a su vez también beneficiara la resolución de otro grupo de patologías no quirúrgicas hizo necesario su desarrollo actual.

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) tiene dos modalidades: venoarterial (VA-ECMO) y venovenosa (VV-ECMO). Aunque ambos proporcionan soporte respiratorio, la modalidad venoarterial ofrece, además, soporte de bomba cardíaca.

Con la finalidad de definir las indicaciones y contraindicaciones de la ECMO en adultos, en este capítulo se revisa cómo funciona, así como los resultados de los estudios clínicos que avalan las indicaciones para insuficiencia respiratoria aguda que requiere soporte VV-ECMO y la insuficiencia cardíaca que requiere VA-ECMO.

INTRODUCCIÓN

El soporte extracorpóreo cardiopulmonar es un método que permite la sustitución artificial del funcionamiento cardiaco, pulmonar o ambos. Fue ideado para facilitar la cirugía cardiaca, de tal manera que sus inicios se asocian al soporte cardiopulmonar transoperatorio. Debido a que ciertos eventos quirúrgicos requieren que el apoyo cardiopulmonar se prolongue más allá del tiempo de cirugía, se hizo necesaria la evolución hacia una membrana de oxigenación extracorpórea con un sistema que permitiera una mayor durabilidad y que, a su vez, beneficiara la resolución de otras patologías no quirúrgicas.¹

Al apoyo cardiopulmonar prolongado se le denomina oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), soporte vital extracorpóreo o asistencia pulmonar extracorpórea. En principio existen dos modalidades de ECMO: venovenosa (VV-ECMO) y venoarterial (VA-ECMO), esta última, además de proporcionar soporte respiratorio, suministra soporte de bomba cardiaca.

Con la finalidad de definir las indicaciones y contraindicaciones de la ECMO en adultos, en este capítulo se revisa cómo funciona, así como los resultados de los estudios clínicos que avalan las indicaciones para insuficiencia respiratoria aguda que requiere soporte VV-ECMO o de insuficiencia cardiaca cuando se requiere VA-ECMO.

GENERALIDADES DEL CIRCUITO DE OXIGENACIÓN CON MEMBRANA EXTRACORPÓREA

Para el manejo de la ECMO se requiere un grupo multidisciplinario con capacitación certificada desarrollada en escenarios de simulación de alta fidelidad y totalmente interactivos, con el objetivo de optimizar la iniciación, mantenimiento, manejo de complicaciones e interrupción de la oxigenación.^{2,3}

Durante la ECMO, la sangre es extraída del cuerpo mediante una cánula colocada en un acceso venoso, circula a través de un circuito cuya tubería es transparente (calibre 3/16 a 1/2 pulgada de diámetro), la succión para la extracción se logra a través de una bomba mecánica centrífuga, la presión de succión que se genera es negativa y su fuerza debe ser, de preferencia, monitorizada ya que permite la explicación de fenómenos y complicaciones mecánicas del circuito: a mayor poder de succión (usualmente entre -100 y -200 mmHg) se aumenta la probabilidad de desarrollar fallas mecánicas en el sistema y mayor lisis celular, así como el fenómeno de cavitación, que consiste en la aparición de aire en el circuito por la separación de los gases disueltos en sangre.⁴

La bomba centrífuga gira a razón de diversos rangos de revoluciones por minuto (rpm) y expulsa la sangre generando presión positiva en el circuito, con esta presión ingresa a la membrana de oxigenación y posteriormente regresa al cuerpo a través de una cánula colocada en un acceso vascular.

El poder de la bomba se define en litros por minuto (LPM) y está determinado por las rpm, así como por el diámetro de la cánula de succión, de la tubería del circuito y de la cánula de retorno. Habitualmente, con cánulas comunes y a través de un poder de succión de $-100 \text{ cmH}_2\text{O}$ se logran flujos de bomba de cuatro a cinco LPM.

El paso de la sangre por la membrana de oxigenación permite el intercambio de gases debido a que ésta cuenta con un suministro de oxígeno que tiene un mezclador para regular tanto el flujo de los gases como la fracción de oxígeno. El oxígeno pasa hacia la hemoglobina cuyo contenido venoso es bajo y el dióxido de carbono (CO_2) se elimina con facilidad por su capacidad de difusión.

La capacidad de oxigenación de una membrana depende del flujo de sangre que la bomba del ECMO alcance y de la cantidad de hemoglobina, por lo tanto, al aumentar las rpm se logra mayor flujo de bomba y, en consecuencia, mayor saturación de oxígeno.

Por otra parte, la eliminación del CO_2 depende del flujo (LPM) del gas, el cual, a mayor flujo, mayor barrido de CO_2 , y es por ello que al mezclador de gases que regula dicho flujo se le denomina caudalímetro.⁵

La presión positiva con la que la bomba infunde la sangre a través de la membrana genera una resistencia, por eso a la salida de la membrana se genera menor presión positiva; la diferencia entre la presión premembrana y la postmembrana se conoce como presión transmembrana, al monitorizar esta presión se observa una diferencia que suele ser estable, un cambio abrupto en este gradiente (aumento de la presión transmembrana) sugiere falla de la membrana por trombosis, acompañada de una disminución de la oxigenación (caída de 50% del PaO_2 postmembrana inicial) y la incapacidad para barrer CO_2 (pCO_2 postmembrana $> 40 \text{ mmHg}$), aun con flujo de 10 LPM de gases de barrido.⁶

La extracción de sangre siempre se realizará de un acceso venoso; sin embargo, si el retorno de la sangre posterior al paso de la membrana es a través de otro acceso venoso o en ocasiones a través de la misma cánula venosa de extracción (cánula doble lumen) la modalidad es VV-ECMO y el soporte proporcionado es solamente respiratorio.

Cuando el sistema reinfunde la sangre oxigenada hacia un acceso arterial, debido a que la bomba del ECMO logra igualar en LPM el gasto cardiaco, sustituyéndose tanto la función pulmonar como la cardiaca, es la modalidad VA-ECMO.

La canulación de los accesos vasculares se logra, por lo general, de manera percutánea, guiados por ultrasonido, por técnica Seldinger o por ambas. Se procura utilizar siempre las cánulas más grandes (hasta calibre 31 FR) que puedan colocarse para el acceso vascular seleccionado; a mayor calibre, la capacidad de succión y de retorno será mayor, logrando un mayor flujo de sangre a menos rpm, alcanzando con mayor facilidad un flujo equivalente al gasto cardiaco. De acuerdo con los accesos vasculares y los tipos de cánula se puede establecer la nomenclatura que describe la modalidad del ECMO, por ejemplo, V23/25a-V17f ivc representa una modalidad en la que la cánula de extracción venosa es de 23 cm de largo, 25 FR de diámetro con punta en la aurícula, y la cánula de retorno sanguíneo es de 17

FR de diámetro y está colocada en la vena femoral con la punta en la vena cava inferior.⁷ La oxigenación de la sangre venosa en la membrana tiene una capacidad máxima definida como flujo nominal y puede ser identificada, bajo condiciones de saturación venosa de 75% y una hemoglobina de 12 gr/dL, al aumentar el flujo de sangre a través de la membrana la saturación postbomba aumentará gradualmente hasta llegar y mantenerse en 100%, sobrepasando la capacidad de transporte de oxígeno, incluso aumentando el flujo, la saturación postbomba desciende a 95%, el punto en donde ocurrió este descenso por sobresaturación es el flujo nominal.⁸

En el contexto de la cirugía cardiopulmonar la canulación central (aurícula, aorta) requerida para ejecutar el procedimiento quirúrgico es la misma que se utiliza cambiando el sistema extracorpóreo quirúrgico, de tiempo de funcionamiento corto al sistema ECMO con capacidad de funcionamiento prolongado.

Para VA-ECMO, suele preferirse el acceso femoral para el retorno sanguíneo, debido a que su inserción es relativamente fácil. El principal inconveniente de dicho acceso es la isquemia de la extremidad inferior ipsilateral. La probabilidad de esta complicación puede disminuir si se inserta una cánula arterial distal adicional a la de la arteria femoral y se redirige una pequeña porción de la sangre infundida a esta cánula adicional para perfusión de la extremidad. Alternativamente, puede insertarse una cánula en la arteria tibial posterior para un flujo retrógrado a la extremidad.⁹

En ocasiones, los vasos femorales no son adecuados para la canulación VA-ECMO, por ejemplo en pacientes con enfermedad arterial periférica o con revascularización. En tales circunstancias, puede utilizarse la arteria carótida común derecha o la arteria subclavia.

Las consideraciones para la canulación incluyen, en primera instancia, la factibilidad para canular el vaso que de acuerdo con su diámetro soporte la cánula de mayor calibre, en segundo término, la facilidad de movimiento (incluso de deambular) del paciente con el menor riesgo para decanularse.

OXIGENACIÓN CON MEMBRANA EXTRACORPÓREA VENOVENOSA

A lo largo de las últimas cuatro décadas ha ido aumentando el uso de la ECMO, así como el número de estudios que evalúan el efecto de ésta en la disminución de la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave.¹⁰⁻²³

El concepto del soporte extracorpóreo como medida para sustituir la función pulmonar cuando este órgano se ve gravemente afectado tiene como meta minimizar la hipoxemia y la hipercapnia, disminuir la lesión inducida por ventilación mecánica y el miotrauma al diafragma; esto se explica debido a que cuando un paciente tiene un daño pulmonar tan severo, para lograr metas de oxigenación y ventilación se requieren altos niveles de presión y de frecuencia respiratoria,

que suelen traducirse en niveles altos de presión meseta aun con una estrategia de ventilación con volumen corriente bajo y, por tanto, también una diferencial de presiones mayor, todo esto se convierte en volutrauma, barotrauma, atelectrauma y biotrauma.²⁴

El beneficio de la ECMO se obtiene cuando la meta de oxigenación y normocapnia se logran a través de la membrana extracorpórea sin someter al pulmón a lesión inducida por ventilación mecánica, puesto que se utilizan parámetros de “ultraprotección pulmonar”, definidos como una ventilación con metas de presión meseta menor de 24 cm/H₂O, una diferencial de presiones menor de 14, un volumen corriente ajustado a 4 cc/kg de peso predicho y una frecuencia respiratoria programada menor a 10 rpm.

Varios estudios observacionales y ensayos clínicos no controlados de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave reportaron tasas de supervivencia de entre 50 y 71% entre los pacientes que fueron asistidos con ECMO en comparación con la mortalidad de cohortes históricas.¹²⁻¹⁷ En la década de 1970 se realizaron dos ensayos aleatorizados con defectos en el diseño y en el año 2009 sucedió el punto de inflexión en el uso de la ECMO al publicarse el estudio CESAR¹⁹ a la par de la pandemia de influenza AH1N1.

Este ensayo asignó aleatoriamente a 180 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) grave definido como la presencia de acidosis respiratoria hipercápnica con un pH arterial < 7.20 o una puntuación de Murray superior a tres, para ser trasladados a un centro con programa ECMO en el Reino Unido o someterse a un tratamiento de ventilación convencional. La supervivencia de los pacientes referidos al centro ECMO mejoró significativamente y sin desarrollar discapacidad a los seis meses, en comparación con el manejo convencional (63 vs. 47%, RR 0.69; IC 95% 0.05-0.97, p= 0.03). El 20% de los pacientes asignados al grupo de ECMO no fueron tratados finalmente con ella, debido a que cinco fallecieron antes de ser trasladados al centro y 16 mejoraron al continuar con el protocolo de ventilación convencional utilizado por el centro.

Es importante mencionar que los criterios de exclusión relevantes incluyeron edad < 18 años o > 65 años, tiempo de intubación superior a siete días y que existieran contraindicaciones para la anticoagulación. La mayor crítica que ha recibido este ensayo es la heterogeneidad de las estrategias con las que se proporcionó ventilación en el grupo control y el gran número de pacientes trasladados para ECMO que nunca lo recibieron.²¹

En 2018 se publicó el estudio EOLIA,²⁵ ensayo que incluyó 249 pacientes con SIRA grave (definido como PaO₂/FiO₂ < 50 mmHg por > tres horas o PaO₂/FiO₂ < 80 mmHg durante > 6 horas) para iniciar tempranamente (tan pronto se cumplieran los criterios de inclusión) VV-ECMO (con ventilación ultraprotectora pulmonar) contra ventilación convencional con estrategia de ventilación a presiones bajas y volumen corriente bajo (se permitió reasignar a los pacientes del grupo convencional al grupo de ECMO de manera tardía como terapia de rescate, n= 35). En el grupo de ECMO (n= 124) se observó una mejor oxigenación, mayor número de días libres a falla renal (46 vs. 21 días, diferencia promedio, 25 días; IC 95% seis a 53 días) y a falla cardiaca (48 vs. 41 días; diferencia promedio, siete días; IC 95%, cero a 51 días) y menos pacientes con evento cerebrovascular isquémico (0 vs. 5%, diferencia de riesgo absoluto, -5%; IC 95%, -10 a -2).

El estudio fue detenido tempranamente por el comité de seguridad al obtener resultados provisionales que aparentemente favorecían al grupo ECMO;²⁶ sin embargo, después del análisis final, a pesar de una diferencia de 11% en la mortalidad a 60 días a favor del grupo ECMO, la diferencia de mortalidad (35 vs. 46%, RR 0.76; IC 95%, 0.55 a 1.04; $p=0.09$) no fue estadísticamente significativa.

Aunque en apariencia no se realizó ningún análisis formal, se ha comentado que el beneficio fue mayor en aquellos que iniciaron ECMO más temprano (dos días después intubación; 65%) en comparación con los de inicio tardío (rescate; es decir, seis días después de iniciar ventilación, 43%).

Con respecto a los efectos adversos, la ECMO mostró tasas más altas de sangrado que requirieron transfusiones (46 vs. 28%, diferencia de riesgo absoluto, 18%; IC 95%, seis a 30) y trombocitopenia grave (27 vs. 16%, diferencia de riesgo absoluto, 11%; IC 95%, cero a 21) en comparación con el tratamiento convencional. Los resultados pudieron estar sesgados a favor de la atención convencional por varios factores, incluyendo el detener tempranamente el estudio, el alto porcentaje de pacientes enfermos que cruzó del grupo de tratamiento convencional al grupo ECMO para la terapia de rescate (28%), el cual presentó una PaO_2 inicial promedio de 51 mmHg en comparación con 73 mmHg en los que iniciaron ECMO temprano.

Es por lo anterior que se ha criticado el alto porcentaje de pacientes reasignados tardíamente al grupo ECMO como una falta de equilibrio clínico, en conjunto con un mayor porcentaje en el grupo control del uso de estrategias que han demostrado mejorar la mortalidad en SIRA, como ventilación en prono (90%), vasodilatadores pulmonares inhalados (83%) y bloqueo neuromuscular (100%).

En un análisis de propensión por pareamiento, en 75 pares ajustados de pacientes con SIRA grave por AH1N1 se encontró que el grupo de pacientes que fueron derivados a un centro ECMO en Gran Bretaña tuvo una tasa de mortalidad más baja (23.7 vs. 52.5%).¹⁸ Por el contrario, un estudio también de análisis de propensión en pacientes con SIRA grave por AH1N1 en otro centro hospitalario en Francia, no se encontró una diferencia en comparación con la ventilación mecánica convencional.²⁰

Al realizar el metaanálisis²⁷ de los dos ensayos aleatorizados previamente mencionados junto con los datos de tres estudios observacionales, se encontró que la tasa de mortalidad a 60 días fue menor en pacientes que con VV-ECMO (34 vs. 47%; RR 0.73, IC 95%, 0.58-0.92, $p=0.008$). Otro metaanálisis complejo, que comparó la combinación de varias intervenciones en pacientes con SIRA moderado y grave con estrategia de ventilación con volumen corriente bajo, encontró una reducción de la tasa de mortalidad a 28 días en la intervención con ECMO.²⁸ El tiempo promedio de VV-ECMO en pacientes con SIRA grave es de 14 días. Otros estudios han demostrado un valor relevante en pacientes que requieren iniciar ECMO como puente para el trasplante pulmonar. Por ejemplo, en un estudio de 21 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada (enfermedad intersticial), seis pacientes lograron ingresar a ECMO, de los cuales cinco finalmente fueron dados de alta con trasplante, el beneficio supone mejorar el acondicionamiento pulmonar previo al prodecimiento.²⁹

De acuerdo con lo anterior, varias guías internacionales para el manejo de SIRA grave, así como editoriales de cuál sería el paciente ideal,³⁰⁻³³ coinciden y concluyen como recomendación que en un paciente quien, a pesar de utilizar una estrategia de ventilación mecánica convencional dentro de los primeros siete días de ventilación (incluyendo volumen corriente bajo, individualización de la presión y metas de protección pulmonar, así como ventilación en posición prono) no logre una mejoría definida como una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ constantemente menor a 80 mmHg, se considere discutir la instalación del VV-ECMO, donde el beneficio potencial siempre debe sopesarse con las comorbilidades y otras fallas orgánicas presentes. El paciente ideal sería, pues, un adulto joven con falla respiratoria como única disfunción orgánica.

Como herramientas que puedan mejorar la objetividad del potencial beneficio, se puede determinar el score RESP, el cual predice la mortalidad del paciente con SIRA en ECMO. Este score derivó de un análisis retrospectivo de la cohorte del estudio publicado por Schmidt y cols.,³⁴ en el que 2,355 pacientes con insuficiencia respiratoria fueron sometidos a VV-ECMO y registrados en la base internacional ELSO; se desarrolló un modelo predictivo a partir de múltiples variables que demostraron un cambio en la mortalidad en el análisis multivariado, y luego el modelo creado fue validado prospectivamente en un estudio que incluyó 140 pacientes con una correlación de 0.92 (IC 95% 0.89-0.97). El score RESP va de un puntaje negativo, menor a -6 hasta mayor a 6 puntos divididos en cinco grupos con una tasa de mortalidad intrahospitalaria, donde para el grupo I (≥ 6 puntos) se predice una mortalidad del 92% y para el grupo V (≤ -6 puntos) una mortalidad del 18%. Así mismo, se asume su realización en centros con programa formal de ECMO.

En la lógica de la evidencia con respecto a las múltiples intervenciones que se realizan en cuidados intensivos, se ha demostrado que la mayoría no suelen mejorar la mortalidad, esta lógica bajo el concepto de “menos es más”, ha llevado a considerar al VV-ECMO en SIRA como una intervención en contra de ese concepto; sin embargo, en un paciente adulto joven cuya única falla orgánica es la respiratoria, y a pesar de apegarse a la estrategia de ventilación convencional (incluso en ventilación en prono) donde persistentemente se tiene una pobre respuesta con alta probabilidad de mortalidad, cabe también la expresión “más es más”, sobre iniciar ECMO como terapia de rescate.³⁵

OXIGENACIÓN CON MEMBRANA EXTRACORPÓREA VENOARTERIAL

El VA-ECMO puede proporcionar el soporte de gasto cardíaco y respiratorio en un choque cardiogénico agudo o ante un paro cardíaco en adultos. El ECMO asume la función de bomba mientras se logra la recuperación del miocardio hacia una función ventricular deseable o, en el caso habitualmente remoto, exista la posibilidad de instalar un dispositivo de asistencia ventricular o como un puente al trasplante cardíaco.

Los estudios observacionales y las series de casos han notificado una supervivencia de entre el 20 y el 50% de los pacientes a quienes se les colocó ECMO en un paro cardíaco (E-CPR), choque cardiogénico grave o falla para el destete del bypass cardiopulmonar al finalizar la cirugía cardíaca incluyendo adultos mayores.^{36,37}

En dos estudios observacionales, el E-CPR se asoció con un aumento de la supervivencia en comparación con la reanimación cardiopulmonar (RCP) convencional.^{38,39}

Los sobrevivientes a largo plazo de VA-ECMO en choque cardiogénico agudo tienen mejor percepción de su “estado funcional” cuando se comparan incluso contra lo reportado en pacientes bajo sustitución renal permanente, insuficiencia cardiaca avanzada o en rehabilitación cardiaca.⁴⁰

En otro estudio de pacientes con falla cardiaca aguda, la mortalidad global fue del 60% a 30 días y del 76% a un año; la mortalidad empeoró considerablemente cuando el VA-ECMO se requirió por más de tres días.⁴¹ A diferencia del VV-ECMO, nunca habrá un ensayo controlado de ECMO para insuficiencia cardiaca porque la asignación a un grupo de control no está justificada; por lo tanto, se considera como una medida de rescate.

En una revisión sistemática de adultos con insuficiencia cardiaca aguda sin paro cardiaco hospitalario, la supervivencia fue del 22% en los 833 pacientes que recibieron ECMO durante la reanimación hemodinámica y la mitad de ellos tuvo una buena recuperación neurológica.⁴²

INDICACIONES PARA EL SOPORTE ECMO

Actualmente, la Organización Internacional de Soporte Extracorpóreo (ELSO) es la que determina, con base en los resultados de los miles de casos que se han registrado, los criterios más aceptables para iniciar VA-ECMO y que pueden ser consultados en Internet. La premisa para ser candidato a ECMO es tener una afección cardiaca potencialmente reversible que no responde al manejo convencional correspondiente, como por ejemplo, una falla cardiaca secundaria a una miocarditis viral.

Para la utilización de VA-ECMO en un paciente con choque cardiogénico se sugiere de igual manera razonar la probabilidad de éxito con VA-ECMO a través del SAVE score,⁴³ el cual fue desarrollado a partir de un análisis retrospectivo con 3,846 pacientes que fueron sometidos a VA-ECMO de la base ELSO, excluyendo E-CPR y pacientes con falla respiratoria primaria; se determinaron las variables que modificaron la mortalidad en el análisis multivariado, lo que permitió la creación de un score predictivo, el cual trató de validarse prospectivamente en 108 pacientes en un centro hospitalario, observándose una tasa de supervivencia de 67%; sin embargo, las fallas en la metodología no permitieron la comparación contra un grupo control. Esta escala agrupa a los pacientes en cinco categorías, donde el grupo I (> 5 puntos) predice una mortalidad del 75%, mientras que el grupo V (\leq -10) predice una mortalidad del 18%.

Con respecto a E-CPR, éste se logra a través de la canulación inmediata tanto venosa como arterial (vena y arteria femoral) de un circuito ECMO previamente preparado. La canalización, instalación e iniciación del ECMO debe ser entre el minuto 15 y 30

del protocolo de maniobras RCP avanzada, debido al poco tiempo de que se dispone y lo caótico que puede ser un escenario de reanimación cardiopulmonar y canulación simultánea, es necesario que se realice por un grupo ECMO con amplia experiencia que logre la instalación de un ECMO con las dificultades técnicas que conllevan la RCP.^{37,44}

Así mismo, al ser uno de los desenlaces más importantes de la RCP la recuperación cerebral y tomando en cuenta que el tiempo de maniobras de RCP han excedido los 15 minutos, es necesario considerar ciertas condiciones que sugieren una recuperabilidad del paro cardíaco: evento presenciado, estado funcional previo presumiblemente óptimo, de etiología reversible y que se trate de un ritmo cardíaco susceptible a terapia eléctrica; por el contrario, un paciente mayor de 65 años de edad, cuyo paro cardiorespiratorio no fue presenciado, en quien se presume mala funcionabilidad, cuente con antecedentes y comorbilidades importantes, así como un ritmo de actividad eléctrica sin pulso o asistolia, no es candidato a E-CPR.⁴⁴

INDICACIONES

Falla respiratoria grave persistente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ en los primeros siete días de ventilación, refractario a maniobras convencionales incluyendo ventilación en posición prono.

Puente a trasplante pulmonar o cardíaco.

Choque cardiogénico refractario por patología reversible.

Paro cardiorespiratorio presenciado con ritmo desfibrilable refractario (E-CPR).

Falla al retiro del bypass cardiopulmonar al finalizar cirugía cardíaca.

CONTRAINDICACIONES

Una contraindicación absoluta para instalar ECMO es una afección preexistente incompatible con la recuperación (lesión neurológica grave, neoplasia maligna terminal, lesión quirúrgica no reparable, enfermedad pulmonar o cardíaca avanzada sin posibilidad de recuperación y sin posibilidad a trasplante, por mencionar algunos ejemplos).

Las contraindicaciones relativas incluyen estados que compliquen la anticoagulación y, por lo tanto, aumenten el riesgo de sangrado; un pobre pronóstico de la condición primaria, el cual puede estar dado por otras fallas orgánicas y donde cabe mencionar que el requerimiento de sustitución renal es la variable que más aumenta el riesgo de muerte durante el ECMO (HR 1.64, IC 95% 1.21-2.48).⁴⁵ Así mismo, pacientes con inmunosupresión han mostrado muy altos porcentajes de mortalidad en el registro ELSO, por lo que no suele recomendarse en este grupo de pacientes.⁴⁶

FUENTES CONSULTADAS

1. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications and future directions. *Crit Care* 2015;19:431-439.
2. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell Km et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(8):894-901.
3. Burton KS, Pendergrass TL, Byczkowski TL et al. Impact of simulation-based extracorporeal membrane oxygenation training in the simulation laboratory and clinical environment. *Simulation in Healthcare* 2011;6(5):284-291.
4. Wang S, Chin BJ, Gentile F, Kunselman AR, Palanzo D, Ündar A. Potential danger of pre-pump clamping on negative pressure-associated gaseous microemboli generation during extracorporeal life support- An in vitro study. *Artif Organs* 2016;40:89-94.
5. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med* 2013;39:838-46.
6. Lubnow M, Philipp A, Foltan M et al. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange – retrospective analysis of 256 cases. *PLoS One* 2014;9(12):e112316:1-22
7. Broman LM, Taccone FS, Lorusso R et al. The ELSO Maastricht treaty for ECLS nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support – a position paper for the ELSO. *Crit Care* 2019;23:36-45.
8. Galletti PM, Richardson PD, Snider MT, Friedman LI. A standardized method for defining the overall gas transfer performance of an artificial lung. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1972;18:359-68.
9. Madershahian N, Nagib R, Wippermann J, Strauch J, Wahlers T. A simple technique of distal limb perfusion during prolonged femoro-femoral cannulation. *J Card Surg* 2006;21(2):168-169.
10. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240:595-607.
11. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997;112:759-64.
12. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997;23:819-35.
13. Ullrich R, Lorber C, Röder G et al. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology* 1999;91:1577-86.
14. Rich PB, Awad SS, Kolla S et al. An approach to the treatment of severe adult respiratory failure. *J Crit Care* 1998;13:23-26.
15. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 1997;226:544-564.
16. Davies A, Jones D, Bailey M et al. Australia and New Zealand extracorporeal membrane oxygenation (ANZ ECMO) Influenza investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-1895.
17. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009;35:2105-14.
18. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659-1668.
19. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-1363.
20. Pham T, Combes A, Rozé H et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:276-2785.
21. Bartlett RH. Clinical research in acute fatal illness: Lessons from extracorporeal membrane oxygenation. *J Intensive Care Med* 2016;31:456-465.
22. Posluszny J, Rycus PT, Bartlett RH et al. Outcome of adult respiratory failure patients receiving prolonged (≥ 14 Days) ECMO. *Ann Surg* 2016;263:573-81.
23. Robba C, Ortu A, Bilotta F et al. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome in trauma patients: A case series and systematic literature review. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:165-173.
24. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: A review. *JAMA* 2019;322(6):557-568.
25. Combes A, Hajage D, Capellier G et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965-1975.
26. Harrington D, Drazen JM. Learning from a trial stopped by a data and safety monitoring board. *N Engl J Med* 2018;378:2031-2032.

- 27.** Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:163-172.
- 28.** Aoyama H, Uchida K, Aoyama K et al. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198116:1-16.
- 29.** Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ et al. Outcome of patients with interstitial lung disease treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:527-33.
- 30.** Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Resp Res* 2019;6:e000420:1-27.
- 31.** Papazian L, Aubron C, Brochard L et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019;9:(69)1-18.
- 32.** Fernandez-Mondejar E, Fuset-Cabanes MP, Grau-Carmona M et al. The use of ECMO in ICU. Recommendations of the Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units. *Medicina Intensiva* 2019;43(2):108-120.
- 33.** Han JJ, Swain JD. The perfect ECMO candidate. *JACC* 2018;71(10):1178-82.
- 34.** Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(11):1374-82.
- 35.** Fan E, Karagiannidis C. Less is More: not (always) simple – the case of extracorporeal devices in critical care. *Intensive Care Med* 2019;45:1451-1453.
- 36.** Younger JG, Schreiner RJ, Swaniker F, Hirschl RB, Chapman RA, Bartlett RH. Extracorporeal resuscitation of cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 1999;6:700-7.
- 37.** Massetti M, Tasle M, Le Page O et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2005;79:178-83.
- 38.** Shin TG, Choi JH, Jo IJ et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with in-hospital cardiac arrest: A comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2011;39:1-7.
- 39.** Chen YS, Lin JW, Yu HY et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* 2008;372:554-61.
- 40.** Combes A, Leprince P, Luyt CE et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1404-11.
- 41.** Chang CH, Chen HC, Caffrey JL et al. Survival analysis after extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adults: A nationwide cohort study. *Circulation* 2016; 133:2423-33.
- 42.** Chung M, Zhao Y, Strom JB, Shen C, Yeh RW. Extracorporeal membrane oxygenation use in cardiogenic shock: Impact of age on in-hospital mortality, length of stay, and costs. *Crit Care Med* 2019;47:e214-e221.
- 43.** Schmidt M, Burrell A, Roberts L et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015;36(33):2246-2256.
- 44.** Kelly RB, Porter PA, Meier AH, Myers JL, Thomas NJ. Duration of cardiopulmonary resuscitation before extracorporeal rescue: how long is not long enough? *ASAIO J* 2005;51:665-7.
- 45.** Schmidt M, Pham T, Arcadipane A et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal oxygenation for acute respiratory distress syndrome. An international multicenter prospective cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):1002-1012.
- 46.** Schmidt M, Schellongowski P, Patroniti N et al. Six-month outcome of immunocompromised patients with severe acute respiratory distress syndrome rescued by extracorporeal membrane oxygenation. An international multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(10):1297-1307.

TRASPLANTE PULMONAR

Julio de Jesús Herrera Zamora, Francina Valezka Bolaños Morales, Eric Narciso Dircio, Israel Hernández Ramírez, Patricio Javier Santillán Doherty

*...Volveremos a juntarnos, volveremos a brindar,
un vino queda pendiente en nuestro bar..
La Oreja de Van Gogh (modificado)*

RESUMEN

El trasplante pulmonar ha evolucionado de ser una serie de experimentos en animales a establecerse como el tratamiento idóneo para pacientes con enfermedad pulmonar irreversible.

El candidato a trasplante debe cubrir ciertas características y su evaluación debe ser integral, incluyendo a un equipo multidisciplinario. Es conveniente conocer el estado general de salud, priorizando aquellos pacientes en la lista de espera mediante el análisis del beneficio del trasplante vs. el riesgo de muerte.

En general, debe dársele la máxima prioridad en la lista a los pacientes con la menor cantidad de tiempo de vida, pero el resultado es un factor importante a considerar para evitar trasplantes inútiles.

También deben tomarse en cuenta los criterios para considerar un donador pulmonar; actualmente el grupo más extenso de donadores es el de pacientes con muerte cerebral y, en algunos centros, se considera la donación tras paro cardiaco.

Estudios recientes han concluido que los pacientes con estancia intrahospitalaria prolongada postrasplante sufren mayores complicaciones.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el trasplante de pulmón (TP) es una opción terapéutica para pacientes con enfermedades respiratorias en etapa terminal. En este capítulo abordaremos una perspectiva general y actualizada de los aspectos más relevantes de este procedimiento.^{1,2}

ANTECEDENTES

Durante el último siglo, el TP ha evolucionado de ser una serie de experimentos en animales a establecerse como tratamiento para pacientes con enfermedad pulmonar irreversible. Los trabajos experimentales de Alexis Carrel sirvieron como pauta en el área de los trasplantes, mismos que le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1912.³ En los siguientes años, diversos investigadores como Guthrie, Demikhov y Metras realizaron aportaciones a la técnica quirúrgica.⁴⁻⁷

Estos trabajos experimentales sirvieron de inspiración para que en 1963, en la Universidad de Mississippi, James Hardy realizara el primer TP en humanos, seguido a los pocos días del segundo en la Universidad de Pittsburgh y dos años más tarde del tercero en la Universidad de McGill.⁸⁻¹⁰ Los siguientes años se realizaron más de 30 trasplantes con resultados poco alentadores, por lo que el interés en este tratamiento decayó.

Hasta que en 1982, en la Universidad de Stanford, Shumway y Reitz demostraron la factibilidad clínica de trasplantar utilizando ciclosporina A como inmunosupresor, descubrimiento que marcó un avance muy importante en el trasplante de órganos sólidos.^{11,12} La cicatrización de la anastomosis bronquial se convirtió en tema de interés y un año más tarde el grupo de trasplante pulmonar de la Universidad de Toronto, gracias a sus experimentos en la revascularización de la anastomosis bronquial mediante un colgajo de omento, pudo realizar el primer trasplante pulmonar exitoso en el mundo, con una sobrevida de más de seis años.^{13,14}

A la par en México, en el laboratorio de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER) se demostró que el colgajo de omento reducía significativamente la aparición de complicaciones bronquiales en animales alotrasplantados y tratados con ciclosporina A.¹⁵ El 24 de enero de 1989, Santillán y Villalba realizaron el primer TP en nuestro país a un paciente con fibrosis pulmonar, cuya sobrevida fue de siete años.¹⁶⁻¹⁸

SELECCIÓN DEL CANDIDATO

Un candidato a trasplante es aquel paciente que cumpla los siguientes criterios:^{19,20}

- Riesgo elevado de mortalidad (> 50%), secundaria a la enfermedad pulmonar en los siguientes dos años, si no se realiza un trasplante pulmonar.

- Alta probabilidad de supervivencia (> 80%) de cuando menos 90 días, posterior al trasplante pulmonar.
- Alta probabilidad de supervivencia (> 80%) a los cinco años después del trasplante pulmonar, desde una perspectiva médica, asumiendo un correcto funcionamiento del injerto pulmonar.

La evaluación de un candidato a trasplante pulmonar debe ser integral y su valoración previa debe incluir a un equipo multidisciplinario. Es conveniente conocer el estado general de salud, función cardiopulmonar y estado psicosocial, entre otros factores, y deben considerarse de forma adicional otros indicadores, mostrados en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios generales de selección para receptores de trasplante pulmonar

Enfermedad pulmonar terminal
Sobrevivencia estimada no mayor a 12-18 meses
Ausencia de hábitos tóxicos: tabaco, alcohol o drogas al menos seis meses antes de ser incluidos en lista de espera
Adecuado estado nutricional, manteniendo un peso entre 70 y 130% del ideal
No padecer enfermedad sistémica con daño irreversible a otros órganos
Esteroides sistémicos a dosis menores de 20 mg/día
No padecer enfermedad coronaria significativa intratable
Paciente con capacidad de seguir programa ambulatorio de rehabilitación
Excluir infección activa extrapulmonar
Sin contraindicación para inmunosupresión postquirúrgica
Excluir enfermedad maligna activa en los últimos dos años
Estabilidad psicológica y familiar
Trasplante unilateral: a) Edad menor a 65 años b) Sin enfermedad pulmonar crónica infecciosa c) Enfermedad pulmonar obstructiva, restrictiva o vascular
Trasplante bilateral a) Edad menor a 55 años b) Enfermedad pulmonar crónica infecciosa c) Enfermedad pulmonar obstructiva o vascular

Actualmente se cuenta con una puntuación de asignación pulmonar (LAS), basada en la necesidad del trasplante y la probabilidad de supervivencia posterior a éste.²¹ La LAS va de 0 a 100 puntos y se aplica a pacientes mayores de 12 años, priorizando aquéllos en la lista de espera mediante el análisis del beneficio del trasplante vs. el riesgo de muerte mientras se encuentran en la lista de espera.¹

La distribución de órganos debe respetar los principios éticos de equidad, justicia, beneficencia y utilidad. En general, debe darse la máxima prioridad en la lista a los pacientes con la menor cantidad de tiempo de vida, pero el resultado es un factor importante a considerar para evitar trasplantes inútiles. La instalación de un estado de urgencia disminuirá la mortalidad de los candidatos más enfermos en la lista de espera a menos que la proporción de éstos en estado de urgencia sea demasiado alta.²²

SELECCIÓN DEL DONADOR

El cumplimiento de criterios de donación pulmonar es la principal limitante del TP.^{23,24} A nivel mundial sólo se obtienen el 73% de los potenciales órganos para trasplante, el pulmón representa entre el 14 y el 17% de ellos.^{25,26} En México se desconocen las cifras, pero un estudio reciente realizado en la Coordinación de Donación de Órganos y Tejidos con Fines de Trasplante del INER, informó que se obtiene menos del 50% de los órganos de potenciales donadores multiorgánicos y de ellos sólo el 16% cumple los criterios de donación pulmonar.

Los criterios para considerar un donador pulmonar ideal deben mostrar una adecuada función del órgano, ausencia de infección o de daño pulmonar intercurrente.²⁷ Debido a la falta de cumplimiento de estos criterios, se han desarrollado diversas estrategias para poder disponer de mayor cantidad de órganos, con resultados similares a corto, mediano y largo plazo comparado con donadores con criterios de selección estándar (**Tabla 2**).²⁸⁻³⁰

Actualmente, el grupo más extenso de donadores es el de pacientes con muerte cerebral, en ellos cesa la función cerebral, pero sus órganos pueden mantenerse aún viables por un cierto periodo si se conserva la función cardíaca y se les brindan los cuidados especiales en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, muchos factores contribuyen a una adecuada preservación pulmonar con fines de donación: trauma torácico directo, broncoaspiración, neumonía, barotrauma por la ventilación mecánica, atelectasia, toxicidad por oxígeno, edema pulmonar neurogénico y sobrecarga de volumen, entre otras. En algunos centros se considera la donación tras paro cardíaco, ampliando así la oferta de órganos.^{31,32}

En la **Figura 1** se muestra una secuencia de pasos en la valoración inicial de un potencial donador de pulmón. En años recientes, otra estrategia que se ha desarrollado para aumentar el número de posibles órganos a trasplantar y, a la vez, disminuir la incidencia de disfunción primaria del injerto es la perfusión pulmonar ex vivo (EVLV).³³ Esta técnica permite mejorar la evaluación de órganos limítrofes y de ser necesario tratar y reparar órganos lesionados (**Figura 2**).^{34,35}

Tabla 2. Criterios de selección para donadores de pulmón

Criterio	Estándar	Ampliados	Aceptables
Edad	< 55 años	≥ 55 y < 65 años	≥ 65 y < 70 años
Sanguíneo ABO	Sí	Sí	Sí
Antropométrica	Sí	Sí	Aproximadas
Rx de tórax	Normal	Infiltrados unilaterales	Infiltrados bilaterales moderados
PaO ₂ (FiO ₂ 1.0)	≥ 300 mmHg	≥ 250 y < 300 mmHg	≥ 200 y < 250 mmHg
Índice tabáquico	< 20 paquetes año	≥ 20 sin daño pulmonar	> 20 y < 40
Trauma	Ausente	Unilateral	Unilateral
Antecedente de cirugía en tórax	Ausente	Antecedentes	Antecedentes
Infección	Negativa	Positiva	Positiva
Tinción Gram	Negativa	(+) con profilaxis	(+) con profilaxis
Broncoaspiración	Ausente	Secreciones moderadas	(+) con buena función pulmonar

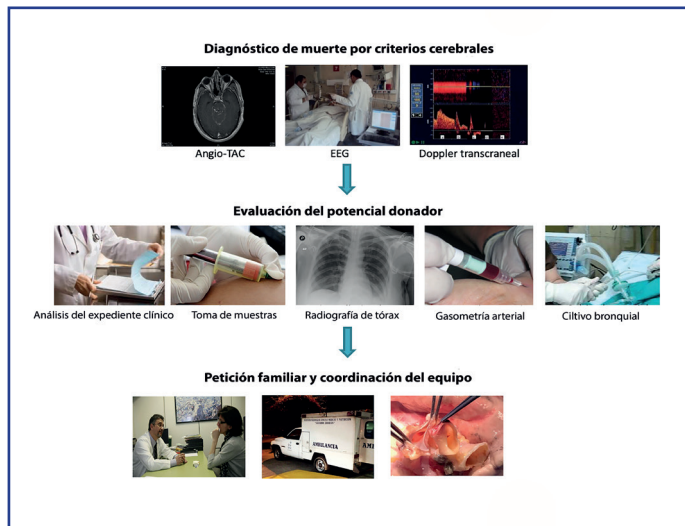


Figura 1. Valoración del potencial donador, de confirmación de muerte cerebral a valoración macroscópica del pulmón



Figura 2. Técnica de perfusión pulmonar ex vivo

INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE PULMÓN

El TP está indicado en aquellos pacientes que han desarrollado enfermedad pulmonar crónica terminal irreversible con deterioro progresivo hacia una insuficiencia respiratoria que interfiere con sus actividades cotidianas de manera significativa, con falta de respuesta al manejo médico y en quienes se espera un desenlace fatal a corto plazo.¹ Según la etiología, la enfermedad pulmonar se ha clasificado en cuatro categorías: obstructiva, restrictiva, infecciosa y vascular (**Tabla 3**).^{6,19}

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

Es importante considerar las comorbilidades y contraindicaciones del paciente a trasplantar, ya que esta opción terapéutica tiene un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad perioperatoria. En las **tablas 4 y 5** se describen las contraindicaciones absolutas y relativas respectivamente.^{36,37}

PROCURACIÓN PULMONAR

La técnica de procuración pulmonar debe permitir la obtención de ambos pulmones y el corazón para trasplantarse en dos o tres receptores diferentes.³⁸ La preservación pulmonar inicia con una infusión de 500 µg de prostaglandina E1 en la arteria pulmonar, previo al pinzamiento, para producir vasodilatación pulmonar y lograr una distribución adecuada

Tabla 3. Indicaciones según diagnóstico y guías de selección de candidatos a receptor de trasplante pulmonar⁶

	Neuropatía de origen obstructivo	Neuropatía de origen restrictivo	Neuropatía de origen infeccioso	Neuropatía de origen vascular
Tipo	Enfisema / EPOC Enfisema / Deficiencia de $\alpha 1$ antitripsina Bronquiolitis obliterante (retrasplante)	Fibrosis pulmonar idiopática Sarcoidosis Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad pulmonar ocupacional Neumonitis por hipersensibilidad Toxicidad por drogas	Fibrosis quística Bronquiectasias	Hipertensión pulmonar primaria Hipertensión pulmonar secundaria con cardiopatía congénita
Indicación	VEF1 < 25% predicho PaCO ₂ = o > 55 mmHg Cor pulmonale	Enfermedad sintomática progresiva Capacidad vital < 60-70% del esperado DLCO < 50-60%	VEF1 = o < 30% VEF1 > 30% con hospitalizaciones frecuentes Hemoptisis masiva PaCO ₂ > 50 mmHg PO ₂ < 55 mmHg	NYHA III o IV Índice cardiaco menor a 2 Presión aurícula derecha > 15 mmHg Presión arterial pulmonar media > 55 mmHg

EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VEF1= volumen espiratorio forzado del primer segundo, PaCO₂= presión arterial de dióxido de carbono, DLCO= capacidad de difusión de dióxido de carbono, NYHA= clasificación funcional de la New York Heart Association.

de la solución de perfusión.^{39,40} Se adicionan otros 500 μ g de prostaglandina E1 a la primera bolsa con solución preservadora.

Recientemente se han realizado modificaciones importantes al tipo de solución preservadora utilizada, con el objetivo de disminuir la lesión que produce la isquemia del pulmón que será implantado. En la actualidad, la mayoría de los centros de TP utilizan una solución de tipo extracelular baja en potasio y adicionada de dextrán de bajo peso molecular y glucosa (Perfadex® Vitrolife, Goteborg, Suecia) que preserva la barrera endotelio-epitelial, reduce la agregación eritrocitaria y plaquetaria y mantiene el metabolismo celular en hipotermia.

Los pulmones vasodilatados se perfunden con solución fría de Perfadex® entre 50 a 60 ml/kg a través de la arteria pulmonar a una presión de 10-15 mmHg. Los pulmones se extraen parcialmente inflados con oxígeno al 100%, y se transportan en condiciones de hipotermia, entre 0 y 4°C. La isquemia no debe exceder las seis horas, aunque se han reportado órganos

Tabla 4. Contraindicaciones absolutas del trasplante de pulmón

Contraindicaciones absolutas
Presencia de malignidad en los dos últimos años, con excepción de tumores de células basales y escamosos cutáneos
Disfunción avanzada de otro sistema que no responda a tratamiento
Infección extrapulmonar crónica (Hepatitis B, hepatitis C, VIH)
Deformidad de la columna vertebral o de la pared torácica
Imposibilidad de adherencia y seguimiento al tratamiento
Condición psiquiátrica o psicológica asociado con incapacidad de cooperar o cumplir la terapia médica
Ausencia de un sistema de apoyo social confiable y consistente
Adicciones en los últimos seis meses (alcoholismo, tabaquismo o narcóticos)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

que se trasplantaron hasta 10 horas después de haber sido obtenidos,⁴¹ mediante preservación in situ de los pulmones y el uso de un sistema de perfusión *ex vivo* en condiciones de normotermia.^{34,42}

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO Y ASISTENCIA CARDIORRESPIRATORIA

La técnica quirúrgica dependerá de la enfermedad de base; antes de 1990 la técnica quirúrgica más empleada era el abordaje unilateral. En nuestros días, el abordaje bilateral es empleado en más de las dos terceras partes de los trasplantes pulmonares. El trasplante combinado cardiopulmonar se reserva para casos en los que la enfermedad cardíaca irreversible coexiste con la patología pulmonar. Tradicionalmente el soporte pulmonar en etapa terminal consistía en la ventilación mecánica asistida, lo que invariablemente se traducían en la muerte de muchos pacientes que no cumplían criterios para un trasplante pulmonar.

A la fecha, el procedimiento de oxigenación a través de membrana extracorpórea (ECMO) se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la falla respiratoria y cardíaca refractaria. La con-

Tabla 5. Contraindicaciones relativas del trasplante de pulmón

Contraindicaciones relativas
Condición clínica crítica o inestable
Estado funcional severamente limitado o con escaso potencial de rehabilitación
Colonización con bacterias altamente resistentes
Obesidad mórbida (IMC > 30 kg/m ²)
Osteoporosis severa o sintomática
Ventilación mecánica. Selección cuidadosa de candidatos con ventilación mecánica, ausencia de disfunción orgánica, capaces de participar activamente en el programa de rehabilitación
Otras condiciones médicas que no han dado lugar a daño irreversible de órganos (DM, HAS, úlcera péptica, ERGE, enfermedad coronaria)

IMC= Índice de masa corporal, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensión arterial sistémica, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

figuración tradicional del ECMO es la venovenosa (VV) o la venoarterial (VA), las cuales proporcionan apoyo respiratorio y apoyo combinado respiratorio y circulatorio, respectivamente. En la modalidad venovenosa, la sangre es extraída y reingresa al organismo a través de cánulas colocadas en el sistema venoso central después de pasar por una bomba y un sistema de oxigenación proporcionando, de esta forma, sangre oxigenada a la aurícula derecha.⁴³

La valoración transoperatoria de los órganos potencialmente utilizados para trasplante, incluye la inspección con el fin de descartar áreas de atelectasia, tumores, trauma y cualquier área sospechosa distinta al resto del parénquima pulmonar; se pide al anestesiólogo desconectar el tubo endotraqueal del donador para evaluar la elasticidad pulmonar (prueba de colapso); si los pulmones no se colapsan o no lo hacen de forma simétrica, esto puede ser indicativo de secreciones retenidas, edema, neumonía, hemorragia o enfisema.^{44,45}

El abordaje quirúrgico en caso de trasplante unilateral requiere de un acceso por toracotomía posterolateral y una decisión inicial con respecto a qué pulmón debe ser trasplantado (derecho

o izquierdo). Lo habitual es extraer el pulmón con menor función estimada en el preoperatorio; sin embargo, factores técnicos específicos, como pleurodesis previa, pueden favorecer la decisión sobre qué lado es el que debe ser trasplantado. Cuando la función de ambos pulmones es similar o cuando se anticipa la necesidad de asistencia cardiopulmonar, es preferible optar por el lado derecho, debido a una mejor exposición de la aorta ascendente y la aurícula derecha. Es útil en patología pulmonar restrictiva, obstructiva e inclusive en hipertensión pulmonar y, por lo general, no requiere circulación extracorpórea.^{46,47}

En el caso de trasplante bilateral, el procedimiento más común es el bilateral secuencial. Este procedimiento tiene mucho menor incidencia de complicaciones bronquiales que el realizado con el trasplante en bloque y es técnicamente más sencillo de llevar a cabo. La exposición para el trasplante pulmonar bilateral secuencial es a través de una toracotomía anterolateral bilateral con esternotomía transversa en el 4° o 5° espacio intercostal.

COMPLICACIONES EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Estudios recientes han concluido que los pacientes con estancia intrahospitalaria prolongada postrasplante (> 42 días) sufren mayores complicaciones.⁴⁸ Las principales complicaciones postrasplante son la falla primaria al injerto (FPI), rechazo agudo, infecciones, rechazo crónico (SBO, síndrome bronquial obstructivo) y efectos secundarios a la terapia con inmunosupresores. La falla primaria al injerto (FPI) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la etapa temprana postrasplante, con una mortalidad a 30 días del 50%.⁴⁹ Podemos catalogar a las complicaciones en neumológicas y no neumológicas para comprender el amplio espectro que puede tratarse en forma universal.

COMPLICACIONES NEUMOLÓGICAS

El rechazo agudo es una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T dirigidos contra antígenos, que se presenta en el 40% de los pacientes durante los primeros seis meses. Se observan hallazgos clínicos inespecíficos como fiebre, disnea, caída en los flujos espiratorios > 10%, desaturación arterial de O₂ e infiltrados en la radiografía de tórax.

Se sabe que la compatibilidad ABO entre donador y receptor se asocia con una mejor supervivencia. El TP entre pacientes con incompatibilidad ABO (iABO) se ha asociado con rechazo humoral agudo y, por lo tanto, debe evitarse.⁵⁰ Se han descrito en la literatura dos casos planificados de TP con iABO y varios casos de errores involuntarios con un seguimiento limitado.⁵¹ En estas experiencias se describe un manejo inicial con plasmaféresis, globulina antitimocítica e inmunoglobulinas poliespecíficas intravenosas, seguido de un triple esquema de inmunosupresión.^{52,53}

Las complicaciones quirúrgicas se relacionan con problemas hemorrágicos postoperatorios o complicaciones de las anastomosis bronquiales. Las complicaciones neurológicas, en especial parálisis del nervio frénico y una alta tasa de complicaciones pleurales, principalmente derrame pleural y neumotórax. En cuanto a la necesidad de reintervención por hemorragia postoperatoria, se ha visto con una tasa de hasta 10%.

Las complicaciones infecciosas son causa frecuente de morbimortalidad en pacientes trasplantados y son la causa de cerca de la mitad de las muertes. La infección bacteriana es la complicación más frecuente de un receptor de un trasplante de pulmón. Del total, entre el 35 y el 66% son bacterianas y entre el 50 y el 85% de los pacientes desarrollan, como mínimo, un episodio de infección bacteriana. La segunda causa más frecuente de infección, después de la bacteriana, es la infección por Citomegalovirus (CMV). A pesar de utilizar diferentes estrategias de prevención, la incidencia sigue siendo elevada, y se sitúa alrededor del 7% el primer año postrasplante. Es el único tipo de trasplante de órgano sólido en el cual la etiología más frecuente de la infección fúngica es *Aspergillus* spp., a diferencia del resto, en que típicamente se deben a *Candida* spp. La incidencia de aspergilosis invasora ocurre en alrededor del 4%.⁵⁴

El rechazo crónico corresponde al deterioro de la función pulmonar de manera crónica e irreversible. Se define por una disminución irreversible del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV1) por debajo del 80% del valor basal conseguido tras el trasplante, afecta a más del 30% de los pacientes e incluye dos procesos diferentes: el síndrome restrictivo (RAS) y el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS).⁵⁵

- El síndrome restrictivo cursa con patrón intersticial y fibrosis fundamentalmente de lóbulos superiores y disminución de la capacidad pulmonar total, se presenta en el 30% de las disfunciones crónicas del injerto, su mecanismo no está claro y tiene muy mal pronóstico, con mayor impacto en la sobrevida que el BOS.
- El síndrome de bronquiolitis obliterante es una disfunción crónica del injerto sin RAS; ocurre en el 70% de las disfunciones crónicas del injerto y se caracteriza por un síndrome obstructivo, con atrapamiento aéreo, TC torácica con árbol en gemación y bronquiectasias. Tiene mal pronóstico, aunque la sobrevida media es del doble con respecto a RAS. Se caracteriza por un cuadro de obstrucción bronquial que se manifiesta por disminución progresiva del flujo espiratorio y cursa con disnea progresiva que no responde a broncodilatadores e infecciones de vías aéreas de repetición. En los estadios avanzados se acompaña de insuficiencia respiratoria.⁵⁶ El cuadro puede evolucionar rápidamente y de forma progresiva en uno o dos años, o de forma lenta y escalonada a lo largo de varios años. En general, responde mal a los diversos tratamientos establecidos, únicamente en algunos casos se logra estabilizar la función pulmonar, pero casi nunca hay reversión. La mayoría de los pacientes fallecen, es una de las principales causas de muerte a largo plazo y obliga incluso a contemplar el retrasplante.

COMPLICACIONES NO NEUMOLÓGICAS

- Hipertensión arterial sistémica. Se observa hasta en el 50% de los pacientes trasplantados. Su control no confiere algún problema especial y puede ser tratada con las medidas habituales: antagonistas del calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Debe tenerse cuidado con estos fármacos por el riesgo de nefrotoxicidad, aunado a los fármacos anticalcineurínicos.

- Diabetes. Es común hasta en el 25 o 33% de los casos, se relaciona con el uso de esteroides incluso antes del trasplante y en todos como tratamiento inmunosupresor, asociado al uso de tacrolimus, y es muy frecuente en pacientes con fibrosis quística (FQ). Debe ser controlada con dieta, ejercicio físico, antidiabéticos orales e insulina para reducir el riesgo cardiovascular.⁵⁷
- Osteoporosis. La población de pacientes candidata a trasplante pulmonar se compone mayoritariamente de enfermos crónicos. Esto explica que la mayoría sufra osteopenia u osteoporosis previamente al trasplante; se calcula que del 32 al 54% de los pacientes en lista de espera para trasplante ya tienen osteoporosis. El tratamiento inmunosupresor acelera la pérdida de densidad ósea durante los tres o seis primeros meses y, por tanto, el riesgo de fracturas vertebrales que se estima es muy superior al de personas de la misma edad. El tratamiento para controlar este problema es la asociación de suplementos de calcio y el bifosfonato, y es más eficaz si se inicia antes del trasplante.
- Reflujo gastroesofágico, se ha asociado con la aparición de bronquiolitis obliterante en algunos pacientes. Clínicamente, la presencia de náusea, vómito y diarrea relacionados con la medicación, aunque ocasionalmente son producidos por enfermedad asociada a CMV (esofagitis, gastritis, colitis, entre otros). Pancreatitis, colecistitis y diverticulitis son cuadros frecuentes y han obligado a intervenciones quirúrgicas necesarias.⁵⁸

CUIDADOS POSTQUIRÚRGICOS

La sobrevida de los pacientes trasplantados a corto plazo depende de múltiples factores, como su estado pretrasplante, posibles complicaciones durante la intervención, la necesidad de medicación a dosis altas, el tiempo de ventilación mecánica, entre otras causas, por lo que es muy importante de detectar a tiempo las posibles causas y tratarlas.⁵⁹

El monitoreo del injerto incluye las de pruebas de función respiratoria, estudios radiológicos y broncoscopia; deben ser realizadas por el equipo que llevó a cabo el trasplante u otro equipo con experiencia. Se realiza espirometría y radiografía de tórax mensualmente durante los seis primeros meses, a partir del primer año se puede realizar trimestral o semestralmente. Las pruebas de función respiratoria completas, que incluyen volúmenes, difusión y prueba de caminata, y tomografía computada (TC) torácica se realizan a los tres, seis, nueve, 12, 18 y 24 meses, y posteriormente de forma anual. La broncoscopia se realiza a la tercera semana postrasplante para valorar el estado de las suturas y realizar biopsia transbronquial para analizar el estado del injerto y descartar rechazo.

- Monitoreo de medicamentos y detección de complicaciones. Incluye la realización de un hemograma completo, perfil bioquímico, orina, niveles en sangre de los inmunosupresores y determinación de carga para CMV. Se realiza mensualmente durante el primer año y, una vez estabilizado, se puede realizar cada dos o tres meses, dependiendo de la evolución.⁶⁰

- Ejercicio físico. Durante los tres primeros meses realizará los ejercicios de fisioterapia pulmonar. Se debe evitar levantar peso y cualquier actividad que empeore el dolor en la herida quirúrgica. Al tercer mes: evitar deportes, monitorizar frecuencia cardiaca y respiratoria durante el ejercicio. Reducir actividad si refiere disnea. La natación es un ejercicio excelente.
- Resultados funcionales. Los enfermos con trasplante unipulmonar pueden llevar una vida normal si no desarrollan complicaciones. Las pruebas de esfuerzo, realizadas en trasplantados bipulmonares y unipulmonares y el consumo de oxígeno (VO_2) muestran resultados comparables, esta última se sitúa entre el 45 y el 50% de los valores teóricos, es decir, a niveles comparables a los obtenidos con trasplante cardiopulmonar o bipulmonar. También se ha de destacar que los niveles alcanzados en la prueba de esfuerzo son comparables a los del trasplante unipulmonar en fibrosis o EPOC. La distribución de la perfusión y la ventilación en los dos pulmones tras el trasplante unipulmonar dependerá de las indicaciones. La mayor parte de la perfusión (el 80%) se dirige preferentemente hacia el injerto, con independencia de la indicación. La ventilación se distribuye preferentemente también en el injerto en las enfermedades obstructivas, y en un porcentaje superior en las fibrosis. En caso de hipertensión arterial pulmonar, se produce, al contrario, una distribución igualitaria de la ventilación en el injerto y en el pulmón nativo, aunque esto no produce un efecto cortocircuito significativo.⁶¹

PRONÓSTICO Y RETRASPLANTE

El registro de la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (ISHLT) describe que la sobrevida para los trasplantes cardiopulmonares es del 64% al año e inferior al 18% a los 14 años.⁶² El mismo registro menciona una sobrevida para los trasplantes uni y bipulmonares, de 71% al año, 55% a los dos años, 42.6% a los cinco años.⁶³

El registro internacional de St. Louis menciona la sobrevida para los trasplantes bipulmonares al primer, segundo, tercer, cuarto y quinto año es del 72, 65, 58, 55 y 51%, respectivamente, mientras que para los trasplantes unipulmonares es del 71, 62, 55, 48 y 42%.⁶⁴

Si se analizan los resultados por enfermedades en ambos registros, los pacientes con EPOC tienen los mejores resultados, mientras que los enfermos con HTAP grave los peores. Los pacientes trasplantados por fibrosis pulmonar presentan sobrevidas intermedias entre los valores extremos.

El retrasplante de pulmón representa un pequeño porcentaje de trasplantes de pulmón que se realizan anualmente. Los criterios para la selección de candidatos para el retrasplante pulmonar generalmente son los mismos que se utilizan para la selección del trasplante pulmonar inicial. Debe prestarse especial atención a la presencia de disfunción renal, pues ésta aumenta el riesgo de mortalidad entre los candidatos. Igualmente, las comorbilidades adicionales aumentan el riesgo.⁶⁵

Los candidatos pueden considerarse para el trasplante bilateral o de pulmón simple. Si el trasplante inicial era un trasplante de pulmón único, debe considerarse si es conveniente dejar el aloinjerto anterior in situ. El injerto fallido puede representar una estimulación inmunológica y su extracción ofrecería ventajas. Estos factores sugerirían que la eliminación de un injerto fallido es aconsejable. El trasplante ipsilateral de un solo pulmón se ha asociado con un alto riesgo de muerte en comparación con el trasplante contralateral unipulmonar, por lo que la tendencia actual, tomando en cuenta estas consideraciones, es retirar los injertos fallidos y realizar trasplantes bilaterales.⁶⁶

FUENTES CONSULTADAS

1. Yeung JC, Keshavjee S. Overview of clinical lung transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4(1): 1-14.
2. Todd JL, Christie JD, Palmer SM. Update in lung transplantation 2013. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(1):19-24.
3. Dente CJ, Feliciano DV. Alexis Carrel (1873-1944). Nobel Laureate, 1912. *Arch Surg* 2005; 140(6): 609-610.
4. Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970; 9(6):489-515.
5. Woo MS. Overview of Lung Transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35(3):154-63.
6. Santillán-Doherty P, Jasso-Victoria R, Olmos-Zúñiga R et al. Trasplante de pulmón. *Rev Invest Clin* 2005;57:350-357.
7. Margreiter R. History of lung and heart-lung transplantation, with special emphasis on German-speaking countries. *Transplant Proc* 2016;48(8):2779-2781.
8. Hardy JD, Webb WR, Dalton MI, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;12:99-108.
9. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc* 1999;31:25-29.
10. Benfield JR, Wain JC. The history of lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10(1):189-199.
11. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-564.
12. Goldberg M, Lima O, Morgan E et al. A comparison between cyclosporin A and Methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thor Cardiovasc Surg* 1983;85:821-826.
13. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:204-210.
14. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314: 1140-1145.
15. Santillán-Doherty P, Jasso R, Gaxiola M, Villalba Caloca J. Protección de la anastomosis bronquial con colgajo de omento en trasplante pulmonar unilateral. *Rev Invest Clin* 1989;41:117-122.
16. Santillán-Doherty P. Trasplante unilateral de pulmón en un caso de fibrosis pulmonar terminal. *Rev Invest Clin* 1990;42:127-134.
17. Chavarría-Martínez U, Posadas-Valay R. Trasplante pulmonar. *Neumol Cir Tórax* 2006;65,1:11-23.
18. García-Covarrubias L, Salerno TA, Panos AL, Pham SM. Estado actual del trasplante pulmonar. *Gac Méd Méx* 2007;143:4,323-332.
19. Wille KM, Harrington KF, deAndrade JA, Vishin S, Oster RA, Kaslow RA. Disparities in lung transplantation before and after introduction of the lung allocation score. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(7):684-692.
20. Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014, an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(1): 1-15.
21. Lehr CJ, Zaas DW. Candidacy for lung transplant and lung allocation. *Thorac Surg Clin* 2015;25:1-15.
22. Gottlieb J. Lung allocation. *J Thorac Dis* 2017;9(8):2670-2674.
23. Santillán-Doherty P. El donador pulmonar: Cómo cuidar un pulmón sano. *Neumol Cir Torax* 1991;50:4-6.
24. Munshi L, Keshavjee S, Cypel M. Donor management and lung preservation for lung transplantation. *Lancet Respir Med* 2013;1:318-328.
25. Israni AK, Zaun DA, Rosendale JD, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: deceased organ donation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 1):179-198.
26. Valapour M, Paulson K, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant* 2013;13 (Suppl1):149-177.
27. Orens JB, Boehler A, de Perrot M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:11,1183-1200.

28. Pêgo-Fernandes PM, Samano MN, Fiorelli AI et al. Recommendations for the use of extended criteria donors in lung transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:216-219.
29. Aigner C, Winkler G, Jaksch P et al. Extended donor criteria for lung transplantation – a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:757-761.
30. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:919-925.
31. Elgharably H, Shafii AE, Mason DP. Expanding the donor pool donation after cardiac death. *Thorac Surg Clin* 2015;25:35-46.
32. Cypel M, Keshavjee S. Extending the donor pool rehabilitation of poor organs. *Thorac Surg Clin* 2015;25:27-33.
33. Reeb J, Cypel M. Ex vivo lung perfusion. *Clin Transplant* 2016;30(3):183-94.
34. Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal lung perfusion (ex-vivo lung perfusion). *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21(3):329-335.
35. Makdisi G, Makdisi T, Jarmi T, Caldeira CC. Ex vivo lung perfusion review of a revolutionary technology. *Ann Transl Med* 2017;5(17):343.
36. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):745-755.
37. Kanasky WF Jr, Anton SD, Rodrigue JR, Perri MG, Szwed T, Baz MA. Impact of body weight on long-term survival after lung transplantation. *Chest* 2002;121:401-406.
38. Lau CL, Patterson A. Technical considerations in lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:463-483.
39. Toyoda Y, Thacker J, Santos R et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116-1122.
40. Kaiser LR, Cooper JD. The current status of lung transplantation. *Adv Surg* 1992;25:259-307.
41. De Perrot M, Keshavjee S. Lung preservation. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:443-462.
42. Cypel M, Yeung JC, Liu M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation; *N Engl J Med* 2011;364:1431-1440.
43. Biscotti M, Sonett J, Bacchetta M. ECMO as bridge to lung transplant. *Thorac Surg Clin* 2015;25:17-25.
44. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(10):1073-1086.
45. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:14-20.
46. FitzSullivan E, Gries CJ, Phelan P et al. Reduction in airway complication after lung transplantation with novel anastomotic technique. *Ann Thoracic Surg* 2011;92:309-315.
47. Murthy SC, Gildea TR, Machuzak MS. Anastomotic airway complications after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:582-587.
48. Dierich M, Tecklenburg A, Fuehner T et al. The influence of clinical course after lung transplantation on rehabilitation success. *Transpl Int* 2013;26(3):322-330.
49. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest* 2011;139(2):402-411.
50. Strüber M, Warnecke G, Hafer C et al. Intentional ABO-incompatible Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2476-2478.
51. Banner NR, Rose ML, Cummins D et al. Management of a ABO-incompatible lung transplant. *Am J Transplant* 2004;4:1192-1196.
52. Patel M, Carby M, Rice A, Cummins D, Banner NR. Medium-term outcome of an ABO incompatible lung transplant. *Am J Transplant* 2010;10:702-703.
53. Snell GI, Holmes M, Levvey BJ et al. Lessons and Insights from ABO-incompatible lung transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1350-1353.
54. Cerón Navarro J, de Aguiar Quevedo K, Mancheño Franch N, Peñalver Cuesta JC, Vera Sempere FJ, Padilla Alarcón J. Complications after lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin (Barc)* 2013;140(9):385-389.
55. Gavaldá. J, Román A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(10):639-650.
56. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR et al. Outcomes in systemic sclerosis related lung disease after lung transplantation. *Transplantation* 2013;95:975-980.
57. Morales P. Seguimiento del paciente trasplantado pulmonar en su lugar de residencia. *Manual SEPAR de Procedimientos*, 2010.
58. Paul S, Escareno CE, Clancy K, Jaklitsch MT, Bueno R, Lautz DB. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:475-479.
59. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant Report-2014; Focustheme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009-24.22.
60. Zurbano-Gofiñ F, Iturbe-Fernández D, Cifrián-Martínez JM. "Monitorización del paciente con trasplante pulmonar. Complicaciones sistémicas", en Gámez P, Laporta R (eds.) *Trasplante pulmonar*, Ergon, Madrid, 2012.
61. Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, Llorca J, Cifrián JM, González-Castro A. Mortality analysis of patients undergoing lung transplantation for emphysema. *Arch Bronconeumol* 2009;45:335-340.

- 62.** Saggari R, Khanna D, Furst DE et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
- 63.** Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:805-815.
- 64.** Cassuto JR, Reese PP, Sonnad S et al. Wait list death and survival benefit of kidney transplantation among non-renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2502-11.
- 65.** Yi SG, Burroughs SG, Loebe M et al. Combined lung and liver transplantation: analysis of a single center experience. *Liver Transpl* 2014;20:46-53.
- 66.** Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.

AMORES Y DESAMORES DE HOY

Mario Campuzano Montoya

*Porque el amor, cuando no muere mata,
porque amores que matan nunca mueren.*
Joaquín Sabina

RESUMEN

Los procesos que dan lugar a la constitución de la subjetividad individual y los vínculos humanos, entre ellos las relaciones amorosas y de pareja, son fuertemente influenciados por los cambios en el entorno cultural y económico. Por eso, las grandes etapas de cambio en la historia de las relaciones de pareja han sido: la etapa cristiano-feudal, la etapa moderna y la contemporánea, que fue diluyendo la importancia del compromiso en las relaciones amorosas y aumentando la importancia de la sexualidad, dando lugar a producir relaciones de mayor levedad y menor profundidad, que son el perfil que tiende a generalizarse en la actualidad debido al cambio de ideales que enfatizan el individualismo, narcisismo, hedonismo y consumismo.

Las cifras elevadas y crecientes de separaciones maritales y divorcios han dado lugar a diversas interpretaciones, algunas conservadoras y catastrofistas en relación con una grave crisis del matrimonio en la época contemporánea y a una preocupación grande por el destino de los hijos criados bajo condiciones posteriores a la separación de los padres.

La realidad, menos amenazante, es consecuencia de los cambios socio-históricos reseñados. Es el costo social y personal del Nuevo Orden Sentimental que iniciara el Modernismo en el siglo XVIII y de la trivialización de las relaciones en el postmodernismo, fuerzas socio-históricas de tal peso, que es poco realista pretender su cambio: es un hecho que la pareja estable y el matrimonio están a la baja.

INTRODUCCIÓN

El común de la población tiene poca conciencia de la importancia del contexto histórico-social en la determinación de sus subjetividades individuales en muchos aspectos, incluyendo la expresión de los sentimientos amorosos y la forma de establecer vínculos y configurar agrupaciones, entre otras, las relaciones de pareja.

En el campo de los profesionales de la historia, la situación descrita ha dado lugar a la creación de un campo de investigación distinto al de los grandes acontecimientos políticos, sociales y económicos, que es el tradicional del ejercicio histórico, y ha generado un sector de investigadores dedicados a la historia de la vida privada o de las mentalidades que da cuenta de los efectos de los grandes acontecimientos en la vida particular de las personas y ha generado un nuevo concepto en las ciencias psicosociales que es el de cultura de época.

LAS GRANDES ETAPAS DE CAMBIO: DE LA ALIANZA DE LINAJES AL AMOR ROMÁNTICO Y DEL AMOR ROMÁNTICO A LA LEVEDAD DEL SER

En la Edad Media, cuando el hombre existía como un simple integrante de alguna colectividad (iglesia, feudo, gremio, ejército o familia) sometido siempre a alguna autoridad indiscutible, el matrimonio (siempre como unión religiosa) tiene, por consecuencia, un sentido acorde con la situación corporativa de vida: una alianza de linajes que representa la unión de intereses de dos grupos familiares. La pasión amorosa y sexual, la individualidad y la subjetividad tenían ahí nulo o mínimo espacio.

A pesar de esas difíciles condiciones, algunas parejas lograban desarrollar algo más que una asociación de apoyo e incluir vínculos afectivos. Otras no, lo cual generó en Europa la lírica trovadoresca entre el siglo XI y XIII, una poesía en donde se expresa una nueva forma de amor dirigida a una mujer idealizada, que no es la propia y que conlleva el adulterio. Esta poesía se basa en formas que implican la humildad y el vasallaje del hombre ante la mujer, así como la cortesía y el refinamiento.

Si bien se idealiza a la mujer, no se trata de un amor platónico sino sexualizado y pasional, generalmente adúltero, y que por ello requiere, como norma caballeresca, la discreción absoluta del amante en relación con la dama que le ha otorgado sus favores.

Éstas son las formas del amor cortés que busca expresarse fuera del matrimonio, ya que dentro de él no existía la libertad; éste es el origen de una revolución histórica futura en el campo de los afectos y los vínculos: el amor romántico y el matrimonio por amor, que en la Modernidad propia de la Revolución Industrial (siglos XV a XVIII) tiende a substituir a la feudal alianza de linajes.

Este proceso se dio a partir tres factores: la Revolución Industrial que requería establecer contratos mercantiles y de trabajo y para que fuera posible se crearon conceptos inéditos

como individualidad y libre albedrío y, por otra parte, los filósofos de la Ilustración que abordaron temas de libertad, subjetividad y emancipación.

Cambios tan radicales dieron lugar a lo que un historiador inglés, Edward Shorter,¹ denominó Revolución Sentimental, que introdujo no sólo las relaciones amorosas entre esposos, sino entre padres e hijos y la sustitución de las relaciones sexuales funcionales propias de la etapa feudal por la sexualidad placentera de la Modernidad, agregándose conceptos complementarios a los anteriores, además de individualidad y libre albedrío, el de privacidad, domesticidad y relaciones afectivas en la pareja y la familia, reforzados por la coexistencia de la Revolución Francesa como expresión de cambios políticos: del sistema monárquico al republicano con sus planteamientos de libertad, igualdad y fraternidad.

Sin embargo, los afectos amorosos y sexuales quedaron durante siglos como terreno privilegiado de los poetas y literatos para expresar esos importantes sentimientos y de los ministros religiosos para normar y reglamentar las relaciones. Sólo hasta épocas recientes se convirtió en ámbito posible de abordar por científicos sociales e investigadores médicos, como sexólogos y psicoanalistas.

DEL MODERNISMO AL POSTMODERNISMO, DEL AMOR ROMÁNTICO A LA LEVEDAD DEL SER

Estas etapas históricas, junto con sus diferentes modelos de relaciones amorosas y de pareja dieron lugar a que en la sociedad actual coexistan parejas tradicionales, premodernas y modernas al lado de parejas postmodernas de nuevo cuño.

En estas últimas subyacen los efectos del debate ideológico-social (más actuado que verbalizado) entre modernidad y postmodernidad. En el primer caso, alrededor de los conceptos de un deber ser centrado en la colectividad o en un bien superior, y en el segundo en una actitud centrada en la importancia de la propia persona y el placer inmediato, así como el énfasis en el consumo, donde las relaciones amorosas y sexuales se vuelven un objeto más del mercado, de modo que en los lugares de encuentro los sujetos postmodernos se exhiben y deambulan como en una tienda, con la calculada distancia propia del interés controlado y en otros momentos con la superficial cercanía de la camaradería colegial. Exhibición que, por supuesto, se correlaciona con el énfasis postmoderno en la imagen que lleva a una atención mayor a la conservación del cuerpo y a su exposición más amplia.

Los cambios en la subjetividad comienzan por los individuales, en los que el énfasis ideológico en el narcisismo, hedonismo, consumismo e individualismo llevan al predominio de los proyectos personales sobre los compartidos, volviendo a las relaciones amorosas inestables y de horizonte limitado, lo que Zygmunt Bauman² ha considerado el paso del “amor sólido” al “amor líquido”, más fluido y evanescente. Aumenta la tendencia a la falta de compromiso para establecer relaciones de pareja y se vuelve notoria la disminución en la duración de las uniones, así como la evitación de su legalización. Hay más personas viviendo solas, aunque no solitarias porque comparten diversiones, afectos y sexualidad con otras.

Los roles masculino y femenino se reformulan con un ascenso de posibilidades en la mujer que participa en el mundo laboral y en la esfera pública, dotándola de una nueva situación de poder y de una amplificación de sus intereses más allá del ámbito doméstico. En muchos casos, inclusive, se da un cambio de roles en el que las mujeres son más emprendedoras y obtienen mayores ingresos económicos y de estatus mientras los hombres, sobreprotegidos y pasivizados por sus padres, tienen escolaridad e ingresos inferiores.

LOS NUEVOS IDEALES

Si bien las grandes utopías políticas y religiosas tienden a desaparecer, eso no significa que desaparezcan ideales sociales, aunque estos cambian sustantivamente hacia los aspectos ya mencionados de individualismo sin responsabilidad social, hedonismo, narcisismo y consumismo, como corresponde al predominio del capital financiero sobre el industrial que requiere de consumidores en vez de ciudadanos.

En esta época hay más parejas que no quieren tener hijos, debido a la combinación de limitaciones económicas y por el cambio de ideales que ya no plantean la realización a través de los hijos, sino en forma directa como realización hedonista personal. En paralelo, hay un desinterés en los aspectos ideológicos, políticos, sociales e intelectuales.

En las parejas estables, que las hay a pesar de todas las presiones ambientales, suele producirse un cambio en el rol masculino, con mayor participación en las tareas domésticas y el cuidado de los hijos.

El hedonismo dominante lleva a nuevos ideales sexuales en la pareja matrimonial, ya no el amor-reserva de origen religioso, sino el amor-pasión con búsqueda de relaciones plenas y satisfactorias para ambos cónyuges, en donde la iniciativa no queda reservada al hombre, sino que se le permite a la mujer a la que se le acepta la realidad de tener, al igual que el hombre, experiencia sexual en su vida premarital.

En un ambiente cultural que le da más importancia y crea menos inhibiciones a la sexualidad, ésta tiene inicios más tempranos y se mantiene aún en las personas de edad avanzada, a condición de que conserven una buena condición física, interés en la sexualidad y un compañero o compañera con quien compartirla, facilitada a su vez por la aparición de fármacos que resuelven la disfunción eréctil.

Los amores de viejos tienden a mantener el estilo del amor romántico y los hombres y mujeres de edad media se dividen en quienes siguen ese modelo o los que adoptan el post-moderno de las relaciones leves.

Esta tendencia social que da mayor importancia a la satisfacción sexual tiene el contrapeso del narcisismo que, en su individualismo acendrado, teme a la entrega amorosa y sexual al otro, y aunque sea solamente sexual se teme a la dependencia; más aún cuando, además, se busca una vida compartida “por siempre” o cuando menos por largos periodos; la búsqueda del placer y la seguridad de una vida amorosa compartida entra en conflicto

con la sensación de “atrapamiento”, de pérdida de la libertad individual que estimula el narcisismo.

LAS NUEVAS MODALIDADES VINCULARES

El vínculo postmoderno se caracteriza por el ocaso del modelo de la pareja burguesa y romántica, sustituido por un enfoque amoroso más ligero, menos comprometido, un modelo de relación caracterizado por un desapego distante que queda definido mediante calificativos anglos: las relaciones light, de poco compromiso, laxas, con vínculos de fácil disolución; o de modalidad cool con distancia afectiva, hiperdiscriminadas, como táctica para disminuir el compromiso y el dolor potencial de la pérdida llegado el momento de la inevitable separación.

Cuando las mujeres se mantienen en enfoques tradicionales de dependencia y romanticismo encuentran una frustración constante a sus aspiraciones en relación con el comportamiento evasivo y la falta de compromiso en los varones: el encuentro sin solución de modalidades vinculares del siglo XIX o XX confrontadas con las del siglo XXI. Algunas de estas chicas jóvenes que mantienen deseos de relaciones estables las niegan en los hechos planteando relaciones free por temor al rechazo.

El cortejo tiende a desaparecer. Las relaciones tienden a volverse predominantemente sexuales, buscando la diversión sin vínculo afectivo profundo ni compromiso, dando lugar a nuevas denominaciones: relaciones free en México o rollo en España, aunque algunas pueden pasar después a un nivel de mayor profundidad.

El inicio de las relaciones cambia de un conocimiento gradual por medio del noviazgo, en el pasado, a una inmediata o rápida inmersión en la sexualidad en el presente. Hay un desprecio a las manifestaciones relacionadas con la ternura, uno de los grandes componentes del vínculo amoroso junto con la sexualidad, lo cual limita al vínculo erótico al frustrar las necesidades de apoyo y dependencia. Esto es estratégico como obstáculo para las relaciones estables, ya que la corriente tierna estabiliza el vínculo mediante la indulgencia que permite tolerar las inevitables imperfecciones humanas presentes en el compañero.

En algunos casos, cuando se logra establecer un vínculo de pareja estable, puede darse la propuesta de no convivir bajo el mismo techo, sino mantenerse en sus espacios individuales. Esto, a veces, como forma de regular la cercanía y compromiso para controlar el temor a la pérdida de la libertad individual y en otras ocasiones por limitaciones de orden económico, sobre todo en jóvenes o adultos insolventes e inmaduros que no pueden sostener los gastos de un domicilio de pareja, tendiendo a permanecer hasta edades avanzadas en el domicilio de las familias de origen. También, en otros casos, como solución pragmática y razonable en divorciados con hijos grandes que no quieren enfrentar los difíciles problemas de la formación de una familia compuesta.

La expectativa de una relación para toda la vida tiende a ser sustituida por una de corto plazo o, cuando menos, de plazo limitado.

Los cambios sociales y económicos del neoliberalismo globalizador han vuelto al trabajo asalariado una especie en extinción por la creciente automatización en los procesos industriales, comerciales y de servicios, lo cual ha generado curiosas contradicciones entre la búsqueda de independencia y su imposibilidad en las grandes capas poblacionales depauperadas por el nuevo modelo económico y, consecuentemente, tienen necesidades de apoyo externo (por ejemplo, los hijos que no pueden abandonar el hogar familiar por insuficiencias económicas y que por la misma razón evaden establecer una pareja estable). Las parejas ya establecidas encuentran, a su vez, presiones de índole económica como inflación, desempleo, carencia de servicios sociales, etcétera, así como las derivadas de la llamada flexibilización laboral, o sea, el cambio de las condiciones estables y convencionales de trabajo que produce inéditos arreglos en el cuidado del hogar y los hijos, derivados de quién de los cónyuges conserva empleo y capacidad económica y de qué tiempos libres disponen.

La economía del hogar, en parejas de convivencia bajo el mismo techo, es con frecuencia compartida, dado el desfase entre ingresos individuales y gastos familiares y la creciente autosuficiencia de las mujeres que, en ocasiones, llegan a tener ingresos superiores a los de los varones, dando lugar a cambios en la distribución del poder y de los roles.

Una mayor tolerancia social a la homosexualidad hace más frecuentes y visibles a parejas de este tipo, que en muchos países pueden incluso legalizar su unión y adoptar hijos, acercándolos más a los modelos de parejas y familias heterosexuales.

En un ambiente cultural en el que aumenta la tolerancia a la diversidad sexual y se promueve la formación de caracteres preedípicos que mantienen la potencialidad polimorfa de la sexualidad infantil tiende a ejercerse con mayor frecuencia la posibilidad de ejercicios bisexuales paralelos o alternantes tanto en la juventud como en la adultez. Ya no es raro que en la consulta psicoanalítica una paciente llegue un día comentando que la novedad es que ahora ya no tiene novio sino novia y que después de una temporada homosexual continúe la heterosexualidad; es menos frecuente en los varones, pero también llega a suceder, como muestra la reciente película de Almodovar, *Dolor y gloria*.

En conclusión, los procesos que dan lugar a la constitución de la subjetividad individual y los vínculos humanos son fuertemente influidos por los cambios en el entorno cultural y económico de manera que no es de extrañar que los actuales tengan el sello de la cultura postmoderna y del neoliberalismo.

LA LEVEDAD DEL SER, UNA SEPARACIÓN COOL

Rafael y Zita son jóvenes profesionales de 30 y pocos años, él viene de las ciencias sociales y ella del área tecnológica. Llevan tres años en unión libre, él se siente mucho mejor que con anteriores parejas ya que la relación fluye fácil en la convivencia cotidiana y la sexualidad, amén de que se dan amplia libertad individual con sus respectivas amistades. Ha logrado no sentirse atrapado en una relación y sin libertad para ligar mujeres más guapas o más interesantes.

Ambos se sienten insatisfechos de sus trabajos, que les producen buenos ingresos pero no les apasionan, por lo cual han iniciado estudios de postgrado en nuevas áreas que esperan les den la satisfacción anhelada, aunque no queda claro cómo les van a proporcionar un ingreso equivalente al que tienen o cuando menos suficiente para cubrir sus necesidades. La diferencia es que él está entusiasmado con sus estudios y ella no. Entran en crisis, cada uno está cada vez más inmerso en sus círculos amistosos distintos, disminuyendo el interés en las actividades compartidas. Él siente que no recibe suficiente estímulo de Zita, que es de carácter fácil pero superficial, sin intereses culturales o ideológicos, sólo la diversión a través de películas banales y la música pop del momento. Se habla tanto de la posibilidad de separación, como de buscar reconstruir, revitalizar la relación. La decisión final parte de ella, que toma conciencia de que tiene muy poco claro su proyecto personal de vida y que en la relación gira alrededor de él sin poder desarrollar, de manera paralela, un proyecto personal.

La relación termina de la misma manera fluida que inició, sin dramas, sin conflicto, como evidencia de no haber podido generar suficiente profundidad de vínculo y de compromiso. El leve duelo propio de una relación cool se vuelve todavía más llevadero mediante salidas con amigos y amigas, algunos encuentros sexuales, y diversiones diversas acompañadas de alcohol y mariguana.

LA SEPARACIÓN MARITAL Y EL DIVORCIO

El divorcio es la legalización de la separación marital bajo una serie de reglas y compromisos establecidos jurídicamente.

Las cifras elevadas y crecientes de separaciones maritales y divorcios han dado lugar a diversas interpretaciones, algunas conservadoras y catastrofistas en relación con una grave crisis del matrimonio en la época contemporánea y a una preocupación grande por el destino de los hijos criados bajo condiciones posteriores a la separación de los padres.

La realidad es menos amenazante: es consecuencia de los cambios socio-históricos reseñados: el matrimonio, al sustentarse sobre los afectos y el consentimiento mutuo, pierde estabilidad al compararlo con la organización institucional que era en la época cristiano-feudal. Es el costo social y personal del Nuevo Orden Sentimental que iniciara el Modernismo en el siglo XVIII y de la trivialización de las relaciones en el postmodernismo, fuerzas socio-históricas de tal peso, que es poco realista pretender su cambio: es un hecho que la pareja estable y el matrimonio están a la baja.

En diversas investigaciones se asocia a la separación marital y el divorcio con un incremento en la ansiedad y depresión, y un aumento del riesgo en el abuso de alcohol en los ex cónyuges.³ En cuanto a los efectos sobre los hijos, los estudios de largo plazo más confiables señalan un pequeño pero detectable aumento en el riesgo de trastornos conductuales de la adolescencia, alteraciones depresivas y ansiosas, adicciones e inicio más temprano de la actividad sexual,⁴ también un efecto moderado negativo en la salud mental del adulto.⁵ Este efecto tiende a estabilizarse conforme pasan los años⁶ y el conflicto psicológico es atemperado cuando se conserva la relación del padre y la madre con los hijos.⁷ El estudio longitudinal durante 12 años de Amato y cols.,⁸ es especialmente útil para la discriminación

de variables y muestra que las consecuencias negativas del divorcio (y la separación marital) dependen del conflicto marital previo; en familias con alto conflicto, los hijos tuvieron mayores niveles de bienestar cuando adultos si los padres se separaron, en comparación con aquellos que permanecieron casados; pero en familias de bajo conflicto, los hijos tuvieron mayor bienestar cuando los padres permanecieron juntos que cuando se separaron.

Estas investigaciones psicosociales coinciden con la observación clínica que muestra muchos ejemplos en los que la disfunción marital es más dañina para los hijos que el propio divorcio. Y lo negativo que el divorcio les causa depende más de la forma en que se realice éste, así como del cuidado y responsabilidad que los padres tengan sobre los hijos durante y después de la separación. Pero es claro que todos los involucrados van a tener un impacto emocional traumático y depresivo, con frecuentes sensaciones de fracaso y ansiedades de separación, ya que los vínculos más fuertes y más dependientes son los que se tienen con los padres y después con los cónyuges. De ahí que muchos hijos y cónyuges que han pasado por esta experiencia difícil, busquen ayuda psicoterapéutica profesional, de grupos de autoayuda o de grupos religiosos.

Que los matrimonios no se mantengan a ultranza se debe a que las expectativas personales y sociales han cambiado sustancialmente y se da un menor énfasis en la unión para la sobrevivencia y para formar una familia. La exigencia contemporánea es más en relación con la satisfacción marital, incluyendo los aspectos afectivos, comunicacionales, sexuales, intelectuales y económicos, lo cual hace a la unión matrimonial una empresa más difícil, si bien más atractiva al promover la autorrealización y la satisfacción mutua. Naturalmente, las necesidades de apoyo en situaciones de crisis económica como la actual tienden a oponer una pauta conservadora de sobrevivencia a las pautas ideológicas generales, dando por resultado mezclas y contradicciones diversas. Tan altas expectativas no son fáciles de realizar y provocan nuevas exigencias sobre los individuos que componen la pareja.

Ese énfasis sobre la satisfacción de los individuos se complementa con una situación social que ha perdido su rigidez respecto al mantenimiento del matrimonio por encima de los intereses y sentimientos individuales. Entre otros cambios sociales notables se encuentra el legislativo familiar que iguala los derechos y deberes de los cónyuges y permite la realización del divorcio, el feminismo con su larga lucha por la emancipación de la mujer en todos los terrenos y la incorporación cada vez mayor de la mujer al terreno productivo que permite una ampliación sustantiva de su autonomía y autosuficiencia, así como el matrimonio homosexual.

EL VÍNCULO CONYUGAL Y SU RUPTURA

El vínculo conyugal se estructura a partir de dos niveles básicos de influencia: los de tipo socioeconómico (nivel institucional) y los de tipo biopsicológico (nivel pulsional). Ambos niveles participan en la elección y mantenimiento de la pareja y, por ende, en la determinación de su ruptura.

Los factores frecuentes que pueden llevar a la ruptura de la relación marital son los siguientes:

1. Inexperiencia debida a la juventud de uno o de ambos cónyuges.

2. Inmadurez (de uno o ambos) que les hace plantearse expectativas poco realistas en relación con la unión conyugal, frecuentemente con sobredemandas y dificultad para responsabilizarse de su mantenimiento.
3. Psicopatología individual que gravita sobre la relación conyugal. Por ejemplo, dificultades para establecer vínculos humanos cercanos como en el caso de algunos caracteres esquizoides o narcisistas, o personas afectadas de privación emocional temprana. Características superficiales y explotadoras en las relaciones conyugales, como sucede en algunas personalidades narcisistas o psicopáticas, o en vínculos de tipo sadomasoquista (independientemente de la estructura de personalidad de base), etc. En este caso habrá que evitar siempre los juicios individuales del tipo víctima-verdugo y entender la situación desde la dinámica de la pareja como un sistema en donde ambos influyen, interactúan y obtienen sus particulares “ganancias” defensivas.
4. Desfase en los intereses y proyectos de vida, o en la maduración de los cónyuges, que vuelve incompatible la relación de pareja establecida con las necesidades individuales. Esto se acentúa en momentos críticos de la evolución personal, por ejemplo, la crisis de la edad media (recuérdese a Gauguin y su viraje radical de banquero parisino a pintor en los mares del sur) o la crisis del “nido vacío” al salir los hijos del hogar familiar, o en momentos de intenso cambio social (guerras, revoluciones, emigración a otros países).
5. Problemas específicos relacionados con el establecimiento y mantenimiento de una relación afectiva. Eso puede darse en distintos momentos de ese proceso, a saber: dificultad en el establecimiento del vínculo, dificultades para asumir el compromiso que implica un vínculo estable, dificultades con la cercanía afectiva y física, dificultades con la sexualidad (divididas éstas, a su vez, en trastornos del deseo, de la excitación y del orgasmo), conflictos de poder: posesividad, control, rivalidad, dominación.

Resumiendo, los conflictos que conducen a la separación marital son, principalmente, la dependencia de las familias de origen (con la inmadurez consecuente de las personas) y el narcisismo que dificulta la cercanía, que devalúa al otro y que busca experiencias estimulantes por medio de relaciones extramaritales sin conciencia de los efectos destructivos de la experiencia en el cónyuge afectado y en la relación de pareja; así como el establecimiento de modalidades agresivas y devaluatorias en las relaciones de pareja ya sea desde el hombre, la mujer o ambos.

FUENTES CONSULTADAS

1. Shorter, E. *El nacimiento de la familia moderna*, Crea, Anesa, Buenos Aires, 1977.
2. Bauman, S. *Amor líquido*. FCE, México, 2005.
3. Richards M, Hardy R, Wadsworth M. “The effects of divorce and separation on mental-health in a national U. K. birth cohort”, *Psychological Medicine (UK)* 1997;27(5):1121-1128.
4. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. “Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors”, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(8):1122-1131.
5. Chaselansdale PL, Cherlin AJ, Kiernan KE. “The long-term effects of parental divorce on the mental-health of young-adults. A developmental perspective”, *Child Develop* 1995;66(6):1614-1634.
6. Wallerstein J, Resnikoff D. “Parental divorce and developmental progression. An inquiry into their relationship” *Int J Psychoan* 1997;78:135-154.
7. Black AE, Pedrocarroll J. “Role of parent-child relationships in mediating the effects of marital disruption”. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(5):1019-1027.
8. Amato PR, Loomis LS, Booth A. “Parental divorce, marital conflict, and offspring well-being during early adulthood”, *Social Forces* 1995;73(3):895-915.

La población con hambre en el mundo es muy numerosa, pero es aún más la que padece trastornos de alimentación, obesidad o sobrepeso.

Tanto la adicción a la comida o a las drogas, como la presencia de partículas ambientales y gases generan riesgos para presentar daño pulmonar y cardiovascular, además de lesionar y alterar la estructura y función de todos los órganos del cuerpo humano.

A este auge de satisfactores inmediatos con resultados nocivos, se le añade la importancia de la propia persona, pues hasta las relaciones amorosas se vuelven objeto de mercado y consumo, condiciones que, sumadas a los factores de riesgo tradicionales y factores epigenéticos, favorecen las enfermedades cardiopulmonares y metabólicas estrechamente asociadas con la nutrición intrauterina y postnatal que establecen la persistencia de un proceso inflamatorio sistémico que induce disfunción endotelial como común denominador.

Reconocer esta relación cardiopulmonar y metabólica con otros órganos y sistemas resulta fundamental para un manejo integral del paciente y su entorno, ya que también afecta física y mentalmente a quien lo asiste, convirtiendo al cuidador en paciente silencioso. La baja adherencia al tratamiento afecta también sus resultados, multiplicando, desde el punto de vista de salud pública, el problema.

Esta obra presenta una visión integradora de factores de riesgo cardiopulmonar y metabólico, insuficiencia cardíaca y comorbilidades emergentes con una perspectiva preventiva y de tratamientos farmacológicos, no farmacológicos y médico-quirúrgicos que abarcan incluso el trasplante pulmonar, con un enfoque novedoso de la práctica médica, intervenciones psicológicas y alimentación que incorpora a expertos creativos en el arte de saber comer, así como una visión moderna del amor y el porqué “los médicos escribimos” en un intento por remarcar el papel de la relación corazón-pulmón con “el lado humano” del corazón... hasta que la muerte los separe.