



ÍNDICE		INDEX	
1	EDITORIAL Mensaje de la presidenta <i>Olga Lidia Vera Lastra</i>	1	EDITORIAL Message by the president <i>Olga Lidia Vera Lastra</i>
ARTÍCULOS ORIGINALES		ORIGINAL ARTICLES	
3	Infarto agudo del miocardio en pacientes jóvenes <i>Arnulfo Joel Correa Chacón, Marcela Macías Magadán, Rodolfo Robledo Ramírez, Jorge Francisco Ramírez García, Jesús Alfonso Hernández Lara</i>	3	Myocardial acute infarction in young adults <i>Arnulfo Joel Correa Chacón, Marcela Macías Magadán, Rodolfo Robledo Ramírez, Jorge Francisco Ramírez García, Jesús Alfonso Hernández Lara</i>
8	Necrosis neuronal selectiva. Modelo experimental en ratas adrenalectomizadas <i>Martha Lilia Tena Suck, María Guadalupe Fabián San Miguel, Dolores Saavedra Ontiveros, Hugo Roberto Molina Cárdenas</i>	8	Selective neuronal necrosis. An experimental model in adrenalectomized rats <i>Martha Lilia Tena Suck, María Guadalupe Fabián San Miguel, Dolores Saavedra Ontiveros, Hugo Roberto Molina Cárdenas</i>
ARTÍCULOS DE REVISIÓN		REVIEW ARTICLES	
13	Métodos de estudio de los litos vesiculares <i>Martha Silvia Martínez Luna, Jesús David Guzmán Ortiz, Eduardo Pérez Campos</i>	13	Study methods of gallstones <i>Martha Silvia Martínez Luna, Jesús David Guzmán Ortiz, Eduardo Pérez Campos</i>
19	Enfermedad de las grandes alturas <i>Enrique Asensio L, Julio Prieto S, María Elena Durán L, Sabine Comel B, David Asensio L, Juan M Fraga, Fabian Fauche M, René Narváez D, Joel Dorantes G, Jorge Oseguera M, Manuel Niembro B, Jenaro Pliego F, Arturo Orea T</i>	19	High altitude disease <i>Enrique Asensio L, Julio Prieto S, María Elena Durán L, Sabine Comel B, David Asensio L, Juan M Fraga, Fabian Fauche M, René Narváez D, Joel Dorantes G, Jorge Oseguera M, Manuel Niembro B, Jenaro Pliego F, Arturo Orea T</i>
31	Hepatitis C <i>Hugo Mendieta Zerón</i>	31	Hepatitis C <i>Hugo Mendieta Zerón</i>
ARTÍCULO DE OPINIÓN		OPINION ARTICLE	
36	El significado actual de <i>primum non nocere</i> <i>Alberto Lifshitz</i>	36	The current meaning of <i>primum non nocere</i> <i>Alberto Lifshitz</i>
TENDENCIAS DE LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA INTERNA		TENDENCIES OF THE INTERNAL MEDICINE PRACTICE	
41	Profesionalismo médico. Compromiso del médico <i>Manuel Ramiro</i>	41	Medical professionalism. Physician's compromise <i>Manuel Ramiro</i>
42	Profesionalidad médica en el nuevo milenio: un fuero médico	42	Medical professionalism in the new millennium: a medical code
CASOS CLÍNICOS		CLINICAL CASES	
46	Pielonefritis bilateral y cistitis enfisematosa. Análisis de un caso y revisión de la literatura	46	Bilateral pyelonephritis and emphysematous cystitis. An analysis of a case and literature review

Mario Guillermo López Hernández, Antonio Chávez Díaz, Mario Hernández Manzano, Ramón Santiago Santiago, César Rivera Benítez, Teresa Beatriz Camacho Ortega, Sandra Franco León
52 **Hiperaldosteronismo primario y carcinoma adrenal**

Nélida A Cabello Udave, Sergio Cárdenas Estrada, Amalia Oliveros Rodríguez, Juan J Ojeda Ibarra

55 **Carcinoma epidermoide primario del ciego. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
Martha Lilia Tena Suck, Miguel Ángel Juárez Ezquivel, Ziad Aboharp Hasan, Hugo Roberto Molina Cárdenas, Ulises Rodríguez Wong, Manuel Gabriel Romo Sánchez

Mario Guillermo López Hernández, Antonio Chávez Díaz, Mario Hernández Manzano, Ramón Santiago Santiago, César Rivera Benítez, Teresa Beatriz Camacho Ortega, Sandra Franco León
52 **Primary hyperaldosteronism and adrenal carcinoma**

Nélida A Cabello Udave, Sergio Cárdenas Estrada, Amalia Oliveros Rodríguez, Juan J Ojeda Ibarra

55 **Squamous cell carcinoma of the colon. A report of a case and literature review**
Martha Lilia Tena Suck, Miguel Ángel Juárez Ezquivel, Ziad Aboharp Hasan, Hugo Roberto Molina Cárdenas, Ulises Rodríguez Wong, Manuel Gabriel Romo Sánchez

Medicina Interna de México

2003;19(1):1-2

Mensaje de la presidenta

“La Asociación seguirá siendo importante en el ámbito médico mientras cada uno de sus socios comparta sus conocimientos e investigaciones en pro de la formación de las futuras generaciones de internistas, con ello se fortalecerá el desarrollo de la especialidad y se logrará una mejor atención a los pacientes”.

El Consejo Directivo de la Asociación de Medicina Interna de México (2002-2003) se pone a sus órdenes, les desea lo mejor para este año y les agradece el voto de confianza otorgado.

Nuestro proyecto es continuar con la labor que durante más de 25 años se ha ido desarrollando y que ha culminado en que la AMIM sea una de las asociaciones más numerosas e importantes.

Los internistas tenemos un papel fundamental en el desarrollo de la medicina de nuestro país, puesto que somos los médicos que atendemos al paciente (“ser humano”) con un enfoque integrador; por ello, en la AMIM nos hemos preocupado por mantener la unión entre nosotros y fomentar al más alto nivel el conocimiento médico; como en el avance de la ciencia no existen límites ni fronteras estáticas resultaría un contrasentido no contribuir al progreso.

Como Asociación, nuestra misión consiste en agrupar a todos los internistas mexicanos para su mejoramiento científico, profesional y cultural mediante la promoción, el fomento y la asesoría de actividades académicas, de investigación y de educación en un ambiente ético, de humanismo y de fraternidad para lograr que la Medicina Interna se desarrolle como una especialidad holística.

Nuestra visión es ser la Asociación líder de la Medicina Interna en nuestro país como una entidad que agrupa a los médicos internistas para responder a los cambios de la salud y la enfermedad de los adultos, con un enfoque innovador basado en la interacción con otras sociedades e instituciones afines de México y el extranjero.

Para este año elaboramos un programa académico que tiene como objetivo dar a conocer al médico internista los

progresos en epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención de los padecimientos más frecuentes en nuestro país. Este programa se estructuró con mucho entusiasmo y cuenta con la participación activa de diversos miembros de nuestra Asociación y de destacados profesores nacionales y extranjeros.

El programa elaborado se resume en cuatro partes.

1. Curso sabatino: como en años anteriores esta vez no estará dirigido a médicos generales, sino primordialmente a los internistas, sobre todo, a quienes se encargan de la medicina de primer contacto. El curso consta, fundamentalmente, de talleres de exploración clínica y de estudios de laboratorio y gabinete. Se realizará los días sábado 1, 8, 15 y 29 de marzo del 2003 en el auditorio del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

2. Curso internacional: se realizará del 16 al 19 de julio del 2003 en la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se expondrán temas de interés para todos los internistas; han confirmado su participación distinguidos profesores e investigadores de nuestro país y del extranjero como: el Dr. Manuel Patarroyo, destacado científico, experto en citocinas y moléculas de adhesión; el Dr. Yehuda Shoenfeld de la Universidad de Tel Aviv, Israel, experto en aterosclerosis y autoinmunidad; el Dr. Alfredo Quiñones, de Pisa, Italia, quien se referirá al síndrome metabólico; el Dr. Rainer Bacon, de Lindau, Alemania, que analizará los factores de progresión del daño renal; el Dr. Paul A. Bacon, experto en trasplante de médula ósea en enfermedades autoinmunes; la Dra. Graciela S. Alarcón, experta en artritis reumatoide; el Dr. Niels Rasmussen, de Dinamarca, investigador de la apnea del sueño, entre otros.

3. El Congreso Nacional se realizará del 18 al 22 de noviembre del 2003 en el Centro de Convenciones Siglo XXI de Mérida, Yucatán.

El 18 de noviembre se efectuará el Curso pre-congreso que actualizará a los asistentes en: *a)* Medicina Interna, coordinado por el Dr. Arroliga de la Cleveland Clinic Foundation; *b)* Temas selectos de Medicina Interna, coor-

dinado por la Dra. Norma Juárez Díaz-González. *c)* VIH/SIDA, coordinado por el Dr. Manuel Pacheco Ruelas; *d)* Taller de coagulación y trombosis por el Dr. Abraham Majluf Cruz; *e)* Taller de economía de la salud, por el Dr. Raúl López Ledesma, y *f)* Taller de metodología de la investigación por el Dr. Víctor Hugco Córdoba Pluma.

Durante el congreso se presentará la productividad científica de los internistas del país, además de conferencias magistrales y simposia, impartidos por profesores nacionales y extranjeros, entre los que destacan el Dr. Jacobo Gopas, de Tel Aviv, Israel; Jaime Davison, de San Antonio, Texas; Joseph Font, de Barcelona; Luis Espinosa, de Nueva Orleans; Eliseo Pascual, de Alicante y la Dra. Sara Walker, de Missouri, actual presidenta de la ACP.

4. Las sesiones mensuales se realizarán el último miércoles de cada mes en el Auditorio Bernardo Sepúlveda del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, con la exposición de diversos temas afines con la Medicina Interna, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, insuficiencia renal crónica, controversias y realidades de la terapia hormonal de reemplazo,

complicaciones agudas de la diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, litiasis renoureteral, síncope vasovagal, depresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insulinas e hipoglucemiantes orales.

Algunas de nuestras propuestas son:

1. La transformación de la Asociación de Medicina Interna de México en Colegio de Medicina Interna de México para obtener las ventajas de un órgano colegiado.

2. Retomar el funcionamiento de los Comités de Investigación y de Educación, ahora integrados por médicos de diversas instituciones y continuar trabajando con el Comité de Bioética, encabezado por el Dr. Bernardo Tanur T.

3. Actualizar el directorio nacional de los internistas.

4. Elaborar un boletín informativo mensual.

Invitamos a todos los socios a participar activamente; sólo con su intervención nuestra gestión será exitosa.

Muchas gracias por la oportunidad y el honor de servirles.

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Presidenta

Artículo original

Infarto agudo del miocardio en pacientes jóvenes

Arnulfo Joel Correa Chacón,* Marcela Macías Magadán,** Rodolfo Robledo Ramírez,** Jorge Francisco Ramírez García,*** Jesús Alfonso Hernández Lara*

Resumen

Antecedentes: el infarto agudo del miocardio en los pacientes jóvenes es un problema de salud pública e importante para la investigación clínica, ya que afecta al individuo en plena etapa productiva con las respectivas consecuencias en el ámbito socioeconómico.

Objetivo: determinar la frecuencia del infarto agudo del miocardio en los adultos jóvenes (menores de 40 años de edad) de la ciudad de Zacatecas, México.

Material y métodos: se revisaron 383 expedientes de pacientes que sufrieron un infarto del miocardio y se atendieron en los hospitales del sector salud de la ciudad de Zacatecas entre los años de 1996 y 2000. Trece casos (3.4%) correspondieron a menores de 40 años de edad.

Resultados: de los 13 casos de pacientes menores de 40 años de edad, 12 (92%) fueron del sexo masculino. El promedio de edad fue de 35 años, con un rango de 19 años (21 a 40 años). La ocupación se distribuyó de la siguiente manera: seis (46%) obreros, cuatro (31%) profesionistas y tres (23%) con otra ocupación. Los factores de riesgo identificados fueron: nueve pacientes (69%) con tabaquismo, siete (54%) con sedentarismo, seis (46%) con dieta rica en grasas, seis (46%) con obesidad, tres (23%) con hipertensión arterial sistémica, uno (8%) con cardiopatía isquémica previa. La localización del infarto fue como sigue: ocho antero-septal (62%) y cinco (38%) en la cara postero-inferior. Los 13 pacientes se mantuvieron en Killip-Kimball 1. Nueve casos (69%) fueron trombolizados y ocho de ellos (89%) fueron exitosos. El pronóstico intrahospitalario fue bueno.

Conclusiones: el infarto agudo del miocardio en los adultos jóvenes es más frecuente en el sexo masculino y alrededor de los 35 años. Los factores de riesgo fueron el tabaquismo y el sedentarismo.

Palabras clave: infarto agudo del miocardio, adultos jóvenes.

Introducción

El infarto agudo del miocardio en los pacientes jóvenes es un problema de salud pública, y es de suma importancia para la investigación clínica, ya que afecta al individuo en plena etapa productiva con sus consecuencias en el ámbito socioeconómico.¹ En nuestro país existen varios informes, como el de Rotberg, 1964,² en el que describe 35

Abstract

Background: Acute myocardial infarction in young people is a public health problem and is important for clinical research, since it affects individuals right in the middle of their productive stage with its consequences in the socio-economical field.

Objective: To determine the incidence of acute myocardial infarction in young people in Zacatecas, Mexico.

Material and methods: We studied 383 cases of patients with acute myocardial infarction attended at the hospitals of health sector in the city of Zacatecas from 1996 to 2000. Thirteen cases (3.4%) corresponded to patients younger than 40 years of age.

Results: Out of the 13 cases 12 (92%) were male. The mean age was 35 years, with a range of 19 years (21 to 40 years). Their occupation was as follows: six (46%) workers, four (31%) professionals and three (23%) with another occupation. The coronary risk factors found were: nine patients (69%) with nicotine poisoning, seven (54%) were sedentary, six (46%) with a fat-rich diet, six (46%) with overweight, three (23%) with systemic high blood pressure and one (8%) with previous myocardial infarction. In eight patients (62%) the acute myocardial infarction was of antero-septal localization and in five (38%) it was postero-inferior. Without complications, the 13 cases were classified as 1 Killip-Kimball. Nine cases (69.2%) were thrombolized and eight (89%) of them had a success thrombolysis. Intrahospital prognosis was good.

Conclusions: The acute myocardial infarction in young adults is more frequent in 35 year-old male. Risk factors were smoking and a sedentary life.

Key words: acute myocardial infarction, young adults.

casos obtenidos de una población de 1,153 pacientes infartados. El de Estandía, 1977,³ que reportó 84 casos de un total de 2,197. Hurtado en 1982⁴ con 32 casos de 2,040 pacientes y el que realizó en la Ciudad de México Elías Baduñ en 1993,⁶ con 142 casos registrados de un total de 2,525 atendidos en el Centro Médico La Raza (cuadro 1).

Cuadro 1. Estudios reportados en México sobre el infarto agudo del miocardio en pacientes menores de 40 años de edad

Autor	Año	Total de pacientes con IAM	Menores de 40 años de edad con IAM	Incidencia %
Rotberg ²	1964	1,153	35	3.08
Estandia ³	1971	2,197	84	3.82
Hurtado ⁴	1982	2,040	32	1.59
Muñoz ⁵	1986	IND*	41	IND*
Badu ⁶	1993	2,525	142	5.6
Nuestro estudio	2001	383	12	3.4

* Información no disponible.

Entre 4 y 10% de los infartos agudos del miocardio registrados en Estados Unidos ocurren en pacientes menores de 45 años de edad.⁷ Casi 80% son masculinos y la enfermedad de las arterias coronarias se limita a un sólo vaso.⁷ Existen muy pocos datos de la manifestación clínica en este grupo de enfermos porque a los pacientes menores de 40 años de edad no se les realizan muchas pruebas.⁸

En un estudio con 209 pacientes menores de esa edad y que se documentó que sufrieron un infarto agudo del miocardio, la mayoría (90%) tuvieron dolor subesternal y 7.7% lo refirió con dolor en un lugar atípico. En este grupo, sin embargo, sólo 8.6% sufrió algún grado de dolor en la pared costal durante la digitopresión.⁸

Algunos de los factores de riesgo que se describen como significativos del infarto agudo del miocardio en pacientes jóvenes son el tabaquismo, una historia familiar positiva para padecer cardiopatía isquémica; y si se comparan los peligros para los pacientes mayores, la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, fueron menos comunes en los jóvenes.⁷⁻⁹

Un estudio de pacientes jóvenes fallecidos por una variedad de causas, demostró de manera muy clara que la combinación de múltiples factores de riesgo cardiovascular incrementó la extensión de la aterosclerosis coronaria encontrada en la autopsia. En 20% de los pacientes jóvenes la

angiografía mostró que el estado de las arterias coronarias fue normal.⁷ Las condiciones de hipercoagulabilidad (embarazo, anomalías congénitas o adquiridas, anticonceptivos orales), anomalías congénitas de las arterias coronarias y la cocaína se identificaron como un posible mecanismo.⁷

En la actualidad, las personas tienen un estilo de vida con mucho estrés y en el que las mujeres se involucran cada vez más; por esto surge el interés de revisar la frecuencia del infarto agudo del miocardio en los adultos jóvenes de uno y otro sexo, en los centros de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y Secretaría de Salud (SSA-HGZ) de la ciudad de Zacatecas, México.

Material y métodos

Se revisaron en forma retrospectiva 383 expedientes de pacientes, que correspondieron al total de los enfermos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio. De éstos, 14 fueron de pacientes menores de 40 años de edad y que ingresaron en el periodo 1996 a 2000 a los centros hospitalarios de la ciudad de Zacatecas, México.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) llegaron nueve casos (62%), en el Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) se atendieron dos casos (15%) y al Hospital General de la Secretaría de Salud (SSA) ingresaron tres casos (23%). El diagnóstico de infarto se estableció con los criterios habituales;¹¹ es decir, los clínicos, los electrocardiográficos y los enzimáticos, con base en los resultados se excluyó un paciente por no cumplir con los criterios.⁷

Todos los casos se analizaron según sus características socio-demográficas, los antecedentes heredo-familiares, los factores de riesgo coronario, la evolución clínica de acuerdo con la clasificación de Killip-Kimball,¹² la localización del infarto,¹³ las complicaciones y el tratamiento empleado.

* Investigador asociado del IMSS.

** Facultad de Medicina, UAZ.

*** Cardiólogo. Hospital General del ISSSTE Núm. 26.

Correspondencia: Dr. Arnulfo Joel Correa Chacón. Instituto Mexicano del Seguro Social, unidad de investigación de epidemiología clínica. Hospital General de Zona núm. 1, Interior Alameda núm. 45, Col. Centro, CP 98000, Zacatecas, Zac., México. Tel.: (01492) 922-6373 ext. 1224. Fax (01492) 922-1881. E-mail: correajoel@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2002. Aceptado: noviembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Resultados

De los 13 pacientes, 12 fueron del sexo masculino (92%). El promedio de edad para ambos sexos fue de 35 años, con una DE \pm 4.97 años (figura 1), con un rango de 19 años (amplitud entre los 21 y 40 años). Estado civil: 12 (92%) casados. Ocupación laboral: obreros 6 (46%); 4 (31%) profesionistas y 3 (23%) otra ocupación. Factores de riesgo coronario: con tabaquismo, 9 casos (69%), 7 casos (54%) de sedentarismo, 6 (46%) con dieta rica en grasas y obesidad, 3 pacientes (23%), hipertensión arterial y 1 (8%), infarto agudo del miocardio previo (figura 2).

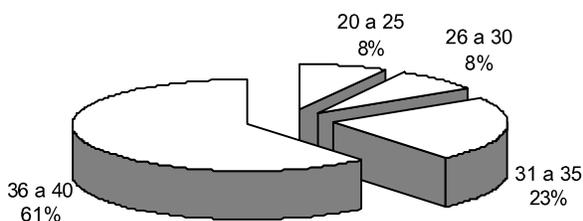


Figura 1. Distribución por grupos de edad.

Según la clasificación Killip-Kimball (K-K),¹² los 13 casos evolucionaron clínicamente en K-K 1.

Localización del infarto agudo del miocardio:¹³ ocho casos en la cara antero-septal (ondas Q en V₁-V₂, V₃, V₄) y cinco en la cara postero-inferior (ondas Q en D_{II}-D_{III}-aVF).

De acuerdo con el perfil enzimático, la mayoría de los pacientes ingresó al hospital durante la fase aguda del infarto (figura 3).

Tratamiento

Se trataron 12 casos (92.3%) con vasodilatadores coronarios, a 11 (85%) se les administraron antiagregantes plaquetarios, 10 casos (77%) con β -bloqueadores y laxantes; con ansiolíticos y anticoagulantes a 9 pacientes (69%), 8 (62%) requirieron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 7 (54%) enfermos recibieron calcio-antagonistas y antiinflamatorios no esteroideos (contraindicados en el infarto agudo del miocardio), 2 (15%) tomaron diuréticos y 9 (69%) fueron trombolizados.

Eficacia de la trombólisis: nueve casos cumplieron los requisitos para la trombólisis,¹⁴ de los cuales en ocho pacientes (89%) fue exitosa (por las arritmias de reperfusión, onda Q temprana, disminución del dolor y reducción temprana de las enzimas de lisis miocárdica,¹⁵ figura 4). Durante su estancia hospitalaria no tuvieron complicaciones.

Conclusiones

La frecuencia del infarto agudo del miocardio en pacientes jóvenes no difiere de lo publicado previamente en nuestro país (cuadro 1) por diferentes autores.¹⁻⁶ También se corrobora que predominó en el sexo masculino.^{6,16-18}

Varios de los estudios hemodinámicos, según el grupo de edad, señalan que la afección fue en un solo vaso, principalmente la arteria descendente anterior. Dadas las características de los centros hospitalarios, el cateterismo cardiaco no se pudo realizar, lo que hubiera ayudado a dilucidar si la afección fue de un solo vaso en este grupo de pacientes y compararlo con los pacientes mayores de 40 años de edad,^{6,16,18} para dar una posible explicación a la buena evolución de los pacientes.

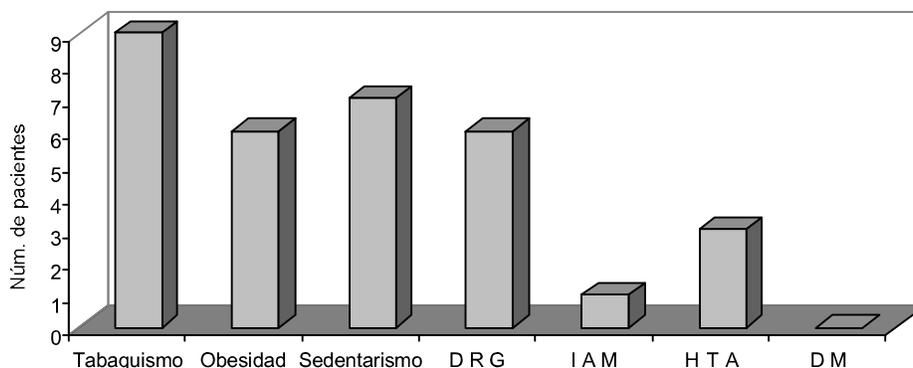


Figura 2. Distribución por factores de riesgo. DRG: dieta rica en grasas; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.

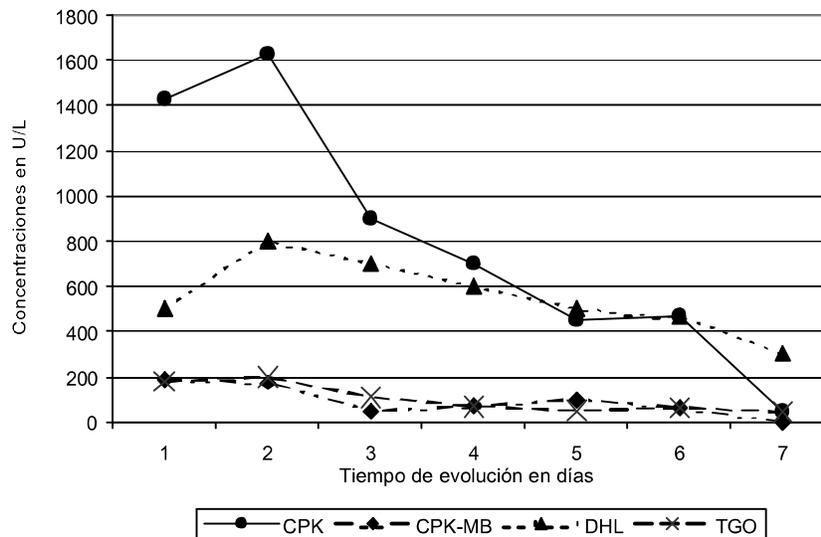


Figura 3. Perfil enzimático.

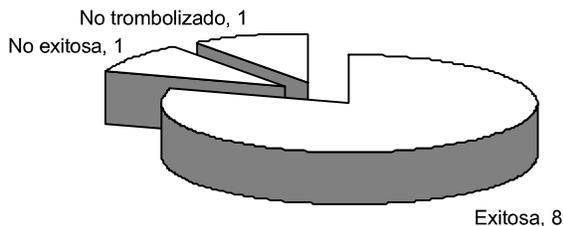


Figura 4. Resultado de la trombólisis.

El pronóstico de los casos revisados fue bueno, similar a lo reportado en otras investigaciones.^{13,18-21} El factor de riesgo coronario identificado en los reportes previos fue el tabaquismo; su importancia radica en la serie de trastornos que provoca, sobre todo en el metabolismo de los lípidos, así como en el aumento de la agregación plaquetaria.¹⁸⁻²² Esta variable se mantiene al igual que en otros estudios. El estrés, que es un factor ampliamente documentado en otros estudios, no se pudo medir en la presente investigación.^{6,16}

En consideración con el número de factores de riesgo se concluye que los obreros son los que estuvieron en mayor peligro. Destacó con una frecuencia más alta¹⁶ ser adulto joven, obrero, fumador, obeso, sedentario, con una dieta rica en grasas. Se debe recordar que los factores encontrados en los adultos jóvenes difieren de los de los adultos mayores, en los que los estados co-mórbidos agregados, como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus son más comunes.⁸⁻¹⁹

La evolución en los adultos jóvenes fue favorable, ya que no hubieron complicaciones graves al igual que en la literatura consultada.²⁰ En este grupo de pacientes el índice de mortalidad es bajo,⁸ la información obtenida, como la reportada, se encuentra sesgada debido a que no se registra el número de pacientes que fallecen extra hospitalariamente con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, en comparación con los grupos de mayor edad, por lo que hay poco interés en las medidas de prevención y control;¹ la incidencia en las mujeres es mínima,^{6,8,16-18,23,25} sin embargo, es significativa con datos de progresión y deberá observarse cuando haya sospecha diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Smielak KW, Kulon I, Szerszen MJ, Wasik T, Ksiazek J, Swedziol E, *et al.* The fate of young individuals with a history of myocardial infarction. *Pol Tyg Lek* 1992;47(40-41):913-5.
2. Rotberg T, Gorodezky M, Espino VJ. El infarto del miocardio en adultos jóvenes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1964;34:49-57.
3. Estandía A, Esquivel J, Malo R, Ferez S, León E. Infarto juvenil del miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1971;34:137-50.
4. Hurtado L, Ferrero L, Cárdenas M. Infarto del miocardio en pacientes menores de 40 años. *Arch Inst Cardiol Mex* 1982;57:237-43.
5. Muñoz MJ, Zghaib A, Esteves L, Salazar E. Correlaciones clínico-angiográficas del infarto miocárdico en los jóvenes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1986;56:475-9.
6. Badui E, Rangel A, Valdespino A, Graef A, Plaza A, Enciso R, *et al.* Infarto agudo al miocardio en adultos jóvenes. Presentación.

- tación de 142 casos. Arch Inst Cardiol Mex 1993;63:529-37.
7. Choudhury L, Marsh J. Myocardial infarction in young patients. Am J Med 1999;107:254-61.
 8. Kanitz M, Giovannucci S, Jones J, *et al.* Myocardial infarction in young adults: Risk factors and clinical features. J Emerg Med 1995;14:139-45.
 9. Moccetti T, Malacadra R, Pasotti E, *et al.* Epidemiologic variables and outcome of 1972 young patients with acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 database. Arch Intern Med 1997;157(8):865-9.
 10. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, *et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med 1998;338:1650-6.
 11. Morris D, Walter P, Hurst W. The recognition and treatment of myocardial infarction and its complications. En: Hurst W. The heart. 7th ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1990;pp:1054-78.
 12. Killip T 3d, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two years experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20 (4): 457-64.
 13. Rude RE, Poole WK, Muller JE, *et al.* Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J Cardiol 1983;52:936-42.
 14. Fibrinolytic Therapy Trialist (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: The MITI Project Group. J Am Coll Cardiol 1991;18:657-62.
 15. Fendrick AM, Ridker PM, Bloom BS. Improved health benefits of increased use thrombolytic therapy. Arch Intern Med 1994;154:1605-9.
 16. Maity Ak, Das MK, Chatterjee SS, Dutta S, Guha S. Prognostic significance of risk factors in acute myocardial infarction in young. Indian Heart J 1989; 14(5):288-91.
 17. Fournier JA, Sánchez A, Quero J, Fernández CJA, González BA. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: A prospective clinical-angiographic study. Clin Cardiol 1996;19(8):631-6.
 18. Jalowiec DA, Hill JA. Myocardial infarction in the young and in women. Cardiovasc Clin 1989;20(1):197-206.
 19. Wolfe MW, Vacek JL. Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. Chest 1988;94:926-30.
 20. Imazio M, Bobbio M, Bergerone S, Barlera S, Maggioni AP. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: The GISSI experience. G Ital Cardiol 1998;28(5):505-12.
 21. Zimmerman FH, Cameron A, Fischer LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). J Am coll Cardiol 1995;26(3):654- 61.
 22. Kannel W, Thom T. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular diseases. En: Hurst W. The heart. 7th ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1990; pp:627-38.
 23. Kanfman D, Palmer J, Rossenberg K, Shapiros J. Cigar and pipe smoking and myocardial infarction in young men. Br Med J 1987;294:1315-6.
 24. Wei JY, Bulkey BH. Myocardial infarction before age 36 years in women: predominance of apparent nonatherosclerotic events. Am Heart J 1982;104 (3):561-6.
 25. Pasquali V, Le Helloco A, Leborgne O, Bedossa M, Laurent M, Leborgne P. Myocardial infarction in young women: Apropos of 22 cases. Pathogenic and prognostic approach. Arch Mal Coeur 1992;85(1):53-57.

Artículo original

Necrosis neuronal selectiva. Modelo experimental en ratas adrenalectomizadas

Martha Lilia Tena Suck,* María Guadalupe Fabián San Miguel,** Dolores Saavedra Ontiveros,*** Hugo Roberto Molina Cárdenas****

Resumen

Antecedentes: los efectos cerebrales directos producidos por la adrenalectomía se relacionan principalmente con los cambios hipoglucémicos por necrosis del hipocampo. Se observa que la inmunopositividad de los diferentes neurotransmisores disminuye, en especial, en las áreas supraóptica y paraventricular del tálamo; así como en algunas hormonas del eje hipotálamo-hipófisis, en especial de la hormona adrenocorticotropina (ACTH).

Objetivo: estudiar los efectos cerebrales posteriores a la adrenalectomía.

Material y métodos: en el modelo experimental se utilizaron ratas Wistar de tres semanas de edad. Diez ratas por grupo distribuidas de la siguiente manera: a) control, b) adrenalectomía sin tratamiento y c) adrenalectomía con metilprednisolona con dosis de 25 mcg/kg vía intraperitoneal por tres meses. Se estudió la necrosis cerebral neuronal y la gliosis reactiva en distintas topografías cerebrales de los diferentes grupos de ratas. Se valoró la necrosis neuronal del hipocampo y la de las células de Purkinje del cerebelo y la gliosis periventricular.

Resultados: el grupo con adrenalectomía sin medicamentos tuvo más daño cerebral que el que recibió la metilprednisolona, que actuó como neuroprotector contra la necrosis cerebral.

Palabras clave: adrenalectomía experimental, necrosis del hipocampo, hipófisis, necrosis neuronal.

* Anatomía patológica, Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.

** Departamento de investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, DF.

*** Departamento de genética, Universidad Complutense, Madrid, España.

**** Anatomía patológica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Martha Lilia Tena Suck. Instituto Nacional de Perinatología. Anatomía patológica. Montes Urales 800, Col. Lomas de Virreyes, CP 11000, México, DF. Tel.: 5520-9900 ext. 203. Recibido: octubre, 2002. Aceptado: noviembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Abstract

Background: The direct brain effects after an adrenalectomy are mainly associated with hypoglycemia, due to the hippocampus necrosis. It has been proven that immune test for different neurotransmitters shows a diminishment, specially in the supraoptic and paraventricular areas of the thalamus, as well as an important reduction in other hormones associated with the hypothalamus-pituitary axis, the adrenocorticotropin hormone is the most severely affected.

Objective: To study the different brain effects produced after adrenalectomy.

Material and methods: An experimental model was performed in 10 Wistar rats at an average age of three weeks, distributed in three groups: a) control, b) adrenalectomy without treatment and c) adrenalectomy with methylprednisone at 25 mcg/kg dose administered intraperitoneal via, during three months. We studied the brains of the different groups, in search of neuronal necrosis and reactive gliosis in different brain sites. We also assessed hippocampus neuronal necrosis, Purkinje cells in the cerebellum necrosis and periventricular gliosis.

Results: The adrenalectomized group without treatment had a larger distribution of damage than the treatment group, because the methylprednisone functioned as neuroprotector against neuronal death.

Key words: Experimental adrenalectomy, hippocampus necrosis, hypophysis, neuronal necrosis.

Introducción

En 1856 Brown Séquart demostró que en los animales de experimentación la extirpación total de las suprarrenales causaba la muerte inmediata después del procedimiento, mientras que los animales testigo con escisión parcial sobrevivían; esto sugirió que existía algún mecanismo que conservaba la vida.¹ Las investigaciones posteriores confirmaron que una hormona mantenía la vida y se producía en las células de la corteza suprarrenal.¹

La adrenalectomía experimental, accidental o secundaria al daño directo a la glándula suprarrenal, como sucede en

casos de hemorragia masiva bilateral,² produce una insuficiencia suprarrenal importante, caracterizada por signos variables entre los que se encuentran: la náusea, el vómito, la debilidad muscular, la pérdida de peso, la hipotensión arterial, la hipercalcemia, la hiperpigmentación de las mucosas, la hiponatremia con disminución de la ACTH, la aldosterona, el cortisol, el 17-hidrocorticoides, los cetoesteroides y la glucosa, además el aumento de la renina-vasopresina y el metabolismo basal bajo.^{1,2}

Se sabe poco del daño cerebral directo que produce la adrenalectomía, sin embargo, algunos estudios muestran que hay neurotransmisores tóxicos, como el glutamato y el aspartato,³ y que los receptores muscarínicos, acetilcolínicos y adrenérgicos disminuyen⁴ en la necrosis neuronal selectiva del hipocampo, básicamente.

El objetivo de este trabajo fue reproducir un modelo experimental en ratas con muerte cerebral neuronal selectiva del hipocampo después de la adrenalectomía.^{5,6}

Material y métodos

En el departamento de investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud se realizó un modelo experimental utilizando diez ratas Wistar por grupo. Treinta machos de tres semanas de vida, con peso de 250 g, se sometieron a adrenalectomía con anestesia con fenobarbital 30 mg/kg IM.

Los grupos de estudio se dividieron en: a) grupo control, b) grupo de ratas adrenalectomizadas de tres semanas de vida sin administración de ningún tipo de medicamento (adrenalectomía pura) y c) el grupo de animales adrenalectomizados, con el mismo tiempo de vida y al día siguiente recibieron 25 mcg IM de metilprednisolona, en dosis diaria durante dos meses hasta que se sacrificaron.

Todas las ratas se sacrificaron previa perfusión intracardíaca con paraformaldehído al 4% en buffer fosfatos (PSS) al 1 molar. El cerebro se colocó en parafina y se realizaron cortes histológicos de 4 micras, se tiñeron con coloración de hematoxilina eosina, sodian y proteína glial ácida fibrilar (PGFA), con la técnica de Avidina Biotina (AS) para inmunohistoquímica.

Se realizó un conteo subjetivo del número de las células muertas por campo a 40X en diferentes áreas del hipocampo y de la fascia dentada. Se consideró como células muertas aquellas con núcleos hiper cromáticos con citoplasma retraído y granulación irregular del citoplasma (apoptosis). La observación se hizo con la tinción de

sodian. Se cuantificó por cruces y se clasificó como leve (1+) cuando presentaba de 1 a 3 células muertas, moderada (2+) con 3 a 5 células muertas y grave (3+) con más de 5 células muertas. Además se valoró la fragmentación de neuritas, la gliosis reactiva y las células inflamatorias. La diferencia entre los grupos se valoró con la prueba de la chi al cuadrado.

Resultados

Los hallazgos histológicos cerebrales estudiados de los diferentes grupos se presentan en el cuadro 1. La necrosis neuronal selectiva en el hipocampo afecta las áreas A1-A3 (figura 1) y la fascia dentada (cuadro 1). Las neuronas piramidales del hipocampo muestran granulación irregular y fragmentación de las dendritas. Este hallazgo fue más evidente en las ratas adrenalectomizadas (figura 2) que en las ratas adrenalectomizadas tratadas con esteroides (figura 3). La necrosis celular neuronal fue más clara en la fascia dentada que en las otras áreas estudiadas en el grupo que no recibió esteroides (figura 4). La necrosis leve del cerebelo también afectó a las ratas adrenalectomizadas (figuras 5 y 6), lo que fue estadísticamente significativo ($p < 0.005$). La gliosis reactiva periventricular se observó en ambos grupos. No se identificaron células inflamatorias en ningún grupo (cuadro 1).

Cuadro 1. Modelo experimental

	Control	RA/ST	RA/CT
Tipo de lesión			
Gliosis cortical	(+)	(++)	++
Gliosis periventricular	(-)	(++)	+++
Necrosis del hipocampo			
C1	(-)	(++)	+
C2	(-)	(+)	+/-
C3	(-)	(+++)	++
Fascia dentada	(-)	(++)	+
Cerebelo	(+/-)	(++)	+

$p > 0.005$ (estadísticamente significativo).

RA/CT: grupo de ratas adrenalectomizadas con tratamiento.

RA/ST: grupo de ratas adrenalectomizadas sin tratamiento.

En conclusión, la necrosis cerebral del hipocampo fue más evidente en distintas áreas cerebrales en las ratas posadrenalectomizadas sin esteroides; el efecto de la metilprednisolona previene la necrosis cerebral neuronal selectiva, como lo observamos en el grupo con tratamiento.

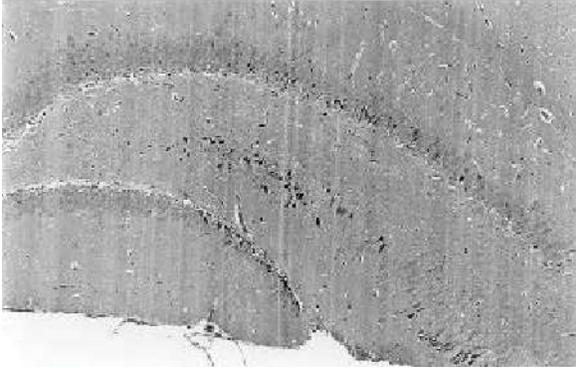


Figura 1. Muestra el hipocampo del grupo adrenalectomizado sin tratamiento con las diferentes áreas con necrosis neuronal. Tinción de bodian 10X.

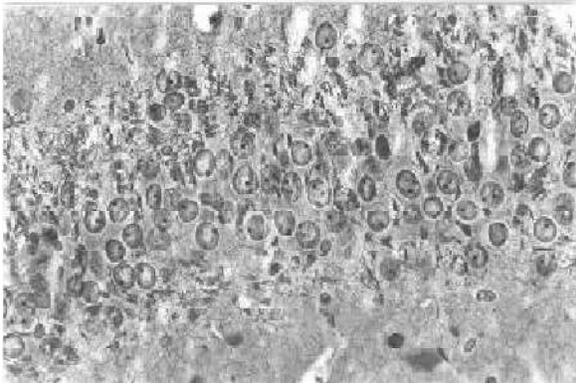


Figura 2. Ratas normales (control), corte del hipocampo con células piramidales sin alteraciones. Tinción de bodian 40X.

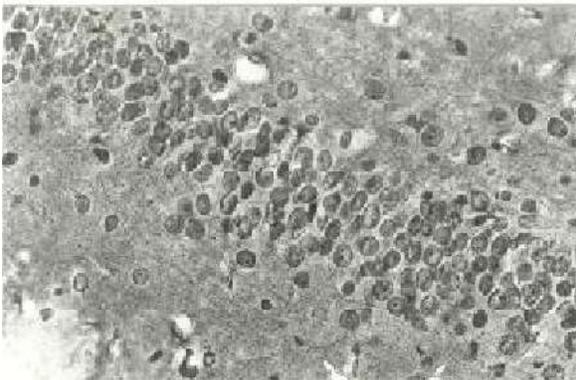


Figura 3. Grupo de adrenalectomía sin tratamiento. Las neuronas piramidales de la porción CA3 del hipocampo muestran pérdida de neuronas, están hiperpigmentadas, algunas con granulaciones finas. Hay fragmentación de neuritas que se hacen cortas y en ocasiones tortuosas.

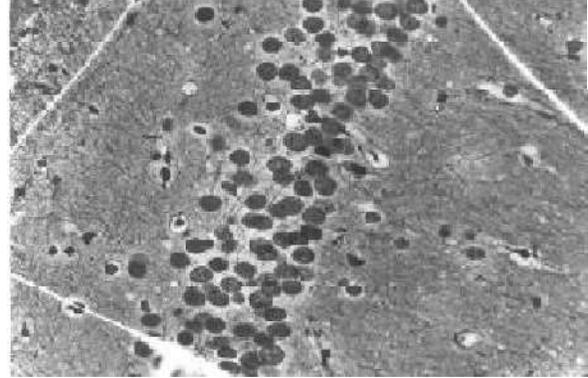


Figura 4. Grupo de adrenalectomía con tratamiento. Las neuronas piramidales muestran más células con ordenamiento y menos células hiper cromáticas y vacuoladas. A veces con fragmentos de neuritas largas y finas. Tinción de bodian 40X.

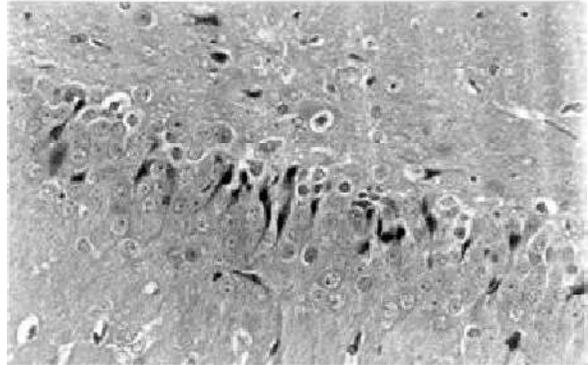


Figura 5. Grupo adrenalectomía sin tratamiento. Las neuronas de la fascia dentada muestran marcada necrosis. Tinción de bodian 40X.

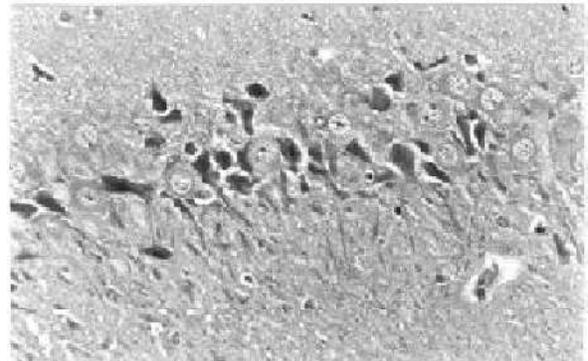


Figura 6. Grupo adrenalectomía con tratamiento. Las neuronas de la fascia dentada muestran necrosis focal con una mejor conservación de las neuronas piramidales. Tinción de bodian 40X.

Discusión

La adrenalectomía experimental produce pérdida de los gránulos de las neuronas del hipocampo, este fenómeno es útil como modelo en la muerte celular neuronal selectiva experimental controlada.⁶ Inmediatamente después de la adrenalectomía se inicia la degeneración de los gránulos de las neuronas del hipocampo y persiste durante algunos meses. Este hecho es extraordinariamente electivo para los gránulos de las células del hipocampo, ya que ningún otro tipo de neuronas degenera después de la adrenalectomía. En casos extremos la pérdida de los gránulos celulares abarca 80% de las células de la fascia dentada.^{4,5}

En esta investigación se encontró muerte neuronal en diferentes niveles cerebrales, en el hipocampo y la fascia dentada; en especial en las ratas adrenalectomizadas sin neuroprotección con metilprednisolona, lo que es significativo desde el punto de vista estadístico. Esto puede ser el resultado de la disminución en la neurogénesis producida por los esteroides suprarrenales, según lo propuesta de Cameron y Gould.^{1,2,5}

Por microscopía electrónica se observa que la coalescencia de la cromatina nuclear con formación de cuerpos esféricos y la compactación del citoplasma con daño inespecífico en las mitocondrias y el retículo endoplásmico rugoso, es notorio en las células granulares piramidales, principalmente del área CA3 del hipocampo, con cambios degenerativos en las terminaciones postsinápticas.^{4,5} La degeneración electrodensa del axón terminal de las células granulares asociada con los elementos postsinápticos de las células piramidales CA3 refuerza la extraordinaria selectividad de la muerte de las células granulares inducidas por la adrenalectomía.

Por otro lado, estudios realizados en la fascia dentada de la rata muestran que produce nuevas neuronas granulares en la edad adulta y que la tasa de neurogénesis en la fascia dentada de ésta última, depende de las concentraciones circulantes de los esteroides suprarrenales. La corticostero-na exógena no influye en la neurogénesis de la fascia dentada, pero protege a las células de la muerte por la adrenalectomía experimental.⁶ Así mismo, la adrenalectomía se vincula con la disminución general de la excitabilidad de las células granulares dentadas, en especial en el nivel de la membrana sináptica, sin afectar específicamente el mecanismo de potenciación a largo plazo.

La adrenalectomía causa, en general, incremento de la glutamina en diferentes regiones del hipocampo CA1, CA2

y CA3, en la fascia dentada, el hipotálamo, el cuerpo estriado y el cerebelo. Sin embargo, se observan cambios muy poco evidentes con la taurina, el aspartato, el glutamato y el ácido gamaaminobutírico.⁶

La falta de los glucocorticoides provoca la reducción de la glucogénesis y después ocurre la hipoglucemia, como se observa en la hipoxia, afecta de manera selectiva y de preferencia al hipocampo. Esta última hipótesis estudiada recientemente y postulada por Cocchi y Cataneo.^{3,5} Por otra parte Zonta y Ferrario, en su modelo experimental en ratas adrenalectomizadas, observaron que el aumento de la glutamina cerebral actúa como neurotransmisor tóxico, así como en la disminución de los receptores muscarínicos y adrenérgicos.^{6,8} Se produce pérdida en la interacción neuroglial, de la plasticidad cerebral y estimulación de los diferentes factores del crecimiento neural.^{7,10} Los esteroides adrenales pueden considerarse como un marcador funcional que interviene directamente en el funcionamiento y la integridad de las neuronas del hipocampo, en el circuito eje hipotálamo-hipófisis, fundamentalmente en la neurogénesis de la fascia dentada,⁶ como se ha demostrado en algunas lesiones cerebrales.¹¹

Desde el punto de vista de la muerte cerebral hipóxica como modelo experimental, García encontró que los principales signos que sufre la célula ante la falta de riego sanguíneo son la vacuolación del citoplasma^{2,12} y la desintegración de la cromatina nuclear. Cambios que no se observaron en este modelo experimental,^{4,5,6} ya que no se encontraron vacuolas citoplásmicas visibles por microscopía de luz.^{5,6,12}

Los leucocitos polimorfonucleares, las plaquetas y la gliosis pueden ser signos inespecíficos, pero estar en los diferentes modelos experimentales de muerte celular neuronal.^{12,13,17} Del mismo modo, pueden observarse alteraciones histológicas secundarias a los cambios hipóxicos en las crisis epilépticas,¹⁴ en la oclusión de las arterias cerebrales,^{12,15} la descompensación atmosférica,² la hipotensión con y sin hipoxemia (oligemia),¹⁶ la hipoxemia con depresión cardíaca e hipoglicemia,¹¹ la intoxicación por monóxido de carbono (anemia hipóxica),^{11,15} con cianuro y en hipoxia citotóxica.^{2,11}

REFERENCIAS

1. Brown AW, Breirley JB. Evidence for early anoxic-ischaemic cell damage in rat brain. *Experientia* 1966;22:546-7.
2. Rao RH, *et al.* Bilateral massive adrenal hemorrhage, early recognition and treatment. *Am Inter Med* 1989;110-27.

3. *En prensa*: Cocchi D, Cattaneo L, Zambotti F. Role of somatostatina and cholinergic neurons in the hippocampal regulation of the adrecortical (HPA) axis.
4. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis in regulated by adrenal steroid in dentate gyrus. *Neurosciencie* 1994;61(2):203-9. Bazan, The Human Press Inc. 57-91.
5. Sloviter RS, Sollas AI, Dean E, Neubort S. Adrenalectomy induced granule cell degeneration in the rat hippocampal dentate gyrus. Characterization of an vivo model of controlled neuronal death. *J Comp Neurol* 1993;3308:324-46.
6. Sloviter RS, Dean E, Neubort S. Electron microscopic analysis of adrenalectomy-induced hippocampal granule cell degeneration in the rat: Apoptosis in adult central nervous system. *J Comp Neurol* 1993:330-37.
7. Whittemore SR, Niento-Sanpedro M, Needels DI, Cotman CW. Neuronotrophic factors for mamilian brains neurons; injury induction in neonatal, adult and aged rat brain. *Dev Brain Res* 1985;20:169-78.
8. Zonta N, Ferrario P, Zecca L, Di Guilio AM, Gorio A, Mantegarzza P. Neurochemical changes of long adrenalectomy in the rat brain: effects on neurotransmitter amino acids. *Int J Dev Neurosci* 1992;10:439-45.
9. Moonen G, Rogister B, Leprince P, Rigo JM, Delee P, Lefevre PP, *et al.* Neuro-glia interactions, and neural plasticity. *Prog Brain Res* 1990;48:63-73.
10. Pérez-Polo RH, Foreman PJ, Jackson R, Taguialela G, Thorpe Lw, Werrbach-Pérez K. Nerve wrowth factor and neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 1990.
11. Greenfriel's neuropathology. 4th ed. Amol E, editor. Londres.
12. García HJ, Yasuji Y, Hua-Chen YL, Zhang ZG, Lian J. Progression from ischemic injury to infact following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol* 1993;142:623-35.
13. García JH, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S, Zoppa GJ. Influx of leukocytes and platelets in evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994;144:188-98.
14. Meldrum BS, Breirley JB. Brain damage in rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. *Brain Res* 1969:101-18.
15. Breirly JB, Excell BJ. The effects of profound systemic hypotension upon the brain of M. Rhesus. Physiological and pathological observation. *Brain* 1966;89:269-98.
16. Ames JE, *et al.* Cerebral ischaemia. The no reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968;52:437-53.
17. Blagbrough AE, Brierley JB, Nicholson AN. Behavioral and neurological disturbance associated with hypoxic brain damage. *J Neurol Sci* 1973;18:475-88.

Artículo de revisión

Métodos de estudio de los litos vesiculares

Martha Silvia Martínez Luna,* Jesús David Guzmán Ortiz,* Eduardo Pérez Campos**

Resumen

Se revisan las ventajas y desventajas de los métodos instrumentales para el estudio de los litos vesiculares. La mayor parte de ellos se orientan a identificar los elementos orgánicos, como: las concentraciones del colesterol, los pigmentos biliares, la bilirrubina y las proteínas, además del calcio y fósforo. Trabajos más recientes distinguen algunos elementos traza útiles para el tratamiento de estos pacientes. El análisis químico y el empleo de alguna de estas herramientas en el estudio de los litos vesiculares humanos permite diferenciar otros factores participantes en la enfermedad.

Palabras clave: litos vesiculares, elementos traza.

Introducción

Existe una clasificación sencilla y útil de los cálculos, que los divide en: cálculos de colesterol, de pigmentos biliares y de calcio. En ésta, como en otras clasificaciones, elementos como el hierro, el fósforo, los carbonatos, las proteínas, los carbohidratos, el moco y los residuos celulares no se incluyen. Se ha determinado que los litos vesiculares contienen en su centro material pigmentado y bilirrubinato de calcio. Este material con frecuencia está atrapado en una matriz orgánica que puede ser una glucoproteína. El análisis estructural del lito revela que en las capas superiores de la matriz orgánica pigmentada hay alternancia entre los cristales planos de colesterol. Esto sugiere que los litos se forman paso por paso alrededor de un núcleo de pigmento biliar y de una glucoproteína. Entre los grupos de litos hay que considerar las diferencias en la composición química y

Abstract

This article presents a review of the advantages and disadvantages of the instrumental methods to study gallstones. Most of the methods have been oriented towards trying to identify organic elements such as cholesterol concentrations, biliary pigments, bilirubin, and proteins, as well as calcium and phosphorus. More recent work identifies the presence of some trace elements that can be useful for the treatment of this group of patients. Chemical analyses and the use of some of these instruments in the study of human gallstones are useful tools to identify other participating factors in this pathology.

Key words: gallstones, trace elements.

la microestructura, ya que pueden reflejar distintos mecanismos de formación.¹

Al comparar la frecuencia de los litos vesiculares en las diferentes poblaciones encontramos una variabilidad enorme. Se calcula que hay cerca de cinco millones de personas en el Reino Unido y veinticinco millones en Estados Unidos con cálculos biliares.

En las poblaciones caucásicas los estudios revelan predominio de una bilis saturada. Los masai del Este de África rara vez desarrollan cálculos biliares y su bilis tiene un bajo contenido de colesterol. (Biss y col)²

Sampliner y colaboradores (1970) hallaron que la preponderancia global en las mujeres de la tribu pima era del 48.6%, además de los factores genéticos que podrían determinar la formación de cálculos biliares, son de importancia los siguientes agentes de riesgo: la obesidad, la dieta y la diabetes mellitus (Tucker y col. 1982).³

En Japón se observa un cambio interesante en la naturaleza de los cálculos biliares, por lo general, a principios del siglo XX se hallaban cálculos de pigmento pero datos recientes indican que, en la actualidad, predominan los cálculos de colesterol. (Nakayama y Miyake, 1970)⁴

La frecuencia y la relación de la enfermedad litiásica vesicular se está estudiando en una población de España, donde los factores positivamente asociados son los siguientes: incremento de la edad, índice de masa corporal, síntomas dispépticos, tabaquismo y uso de drogas hipolipi-

* Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, SS. Facultad de medicina UABJO, Oaxaca, Oax., México.

** Laboratorio de patología clínica Dr. Eduardo Pérez Ortega, S.A. de C.V., Oaxaca, Oax. México. Unidad de bioquímica e inmunología ITO-UNAM, Oaxaca, Oax.

Correspondencia: Martha Silvia Martínez Luna. Belisario Domínguez 714, Col. Reforma, Oaxaca, Oax., México, CP 68050. Tel.: (01-951) 515-1707. E-mail: mardaluna@hotmail.com
Recibido: octubre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

démicas; el colesterol sérico total y el consumo de alcohol no se relacionaron.⁵

La naturaleza del material pigmentado en los cálculos se investiga ampliamente por diversos grupos de expertos, pero en particular Soloway y sus colaboradores, en Filadelfia, han clasificado los cálculos de pigmento como negros y marrones. Ambos muestran diferencias en la composición química y la microestructura que podrían reflejar diferentes mecanismos de formación.⁶ En su estructura los cálculos vesiculares contienen en el centro material pigmentado, bilirrubinato de calcio, a menudo atrapado en una matriz orgánica que posiblemente sea una glucoproteína. El análisis del resto de un cálculo muestra que la matriz orgánica pigmentada está en capas que alternan entre planos de cristales de colesterol, lo que sugiere su formación paso por paso alrededor de un centro de pigmento biliar y glucoproteína (Sutor y Wooley, 1974; Bilis y Lewis 1975; Beer y col., 1977, 1979).¹ El análisis con una sonda de electrones muestra que los cálculos contienen cantidades variables de: Na, K, P, Fe, Mg, Ma, Ca, Pb, S, Al, Ni, Cr, Ag.⁷

Aunque en el estudio de la formación de los cálculos biliares se tienen identificados los factores que se cree pueden ser los más importantes, aún quedan algunas preguntas, como: ¿qué función tienen los oligoelementos en la formación del cálculo biliar? Para obtener la respuesta es necesario revisar los métodos de estudio de los cálculos vesiculares (cuadro 1).

Tomografía computada

La tomografía es una colección de cortes planos transversales que se obtiene por reconstrucción a partir de la medición de la radiación absorbida, cuando se ilumina el cuerpo con un haz de rayos contenidos en ese plano.

Se emplea para analizar la estructura y composición de los cálculos con el estudio cristalográfico de las láminas delgadas y el contenido total de calcio por la espectrofotografía de absorción atómica. La imagen es muy sensible y detecta pequeñas cantidades de calcio.

La imagen es muy sensible y detecta pequeñas cantidades de calcio.

García Molina y sus colaboradores realizaron uno de los trabajos en el que se usa la tomografía computada. Establecieron tres modelos tomodensitométricos básicos: hipodenso (grupo I), denso (grupo II) e hiperdenso (grupo III). A las muestras se le asignó una categoría, según los criterios Whiting, 1) litos puros de colesterol, cuando el contenido de colesterol fue superior al 80%; 2) litos de colesterol mixtos, cuando su contenido fue de entre 25 y 80%, 3) litos de pigmento, cuando el colesterol no excedía el 25% y la constitución de su estructura era la mayor parte de los compuestos derivados de la bilirrubina. De manera similar a otros estudios, la cantidad superior de los litos correspondió a los litos de colesterol mixtos. Se menciona que el análisis de los litos vesiculares en la tomografía computada tiene dos perspectivas: por un lado, el valor absoluto de las atenuaciones expresadas en unidades Hounsfield o números de TC y, por el otro, una imagen bidimensional (o escala de grises) que define una serie de modelos visuales.

Con el método de la tomografía computada se logra una buena correlación entre las tres áreas de atenuaciones (central, media y periférica), la evaluación del colesterol, los pigmentos, las sales de calcio inorgánico y el total de calcio también se observan.

El examen tomodensitométrico aporta más información que la radiología simple, permitiendo una diferenciación más variada y acorde con la complejidad estructural de la litiasis biliar.⁸

Difracción de rayos X

Sobre la aplicación de la difracción de los rayos X un investigador identifica un mineral desconocido o caracteriza la estructura atómica de un mineral. En los trabajos de Méndez y colaboradores se determinó colelitiasis sintomática, así como las características físico-químicas de los litos vesiculares.

Cuadro 1. Comparación de la información obtenida por los diferentes métodos

Métodos	Composición estructural	Elementos traza	Información cuantitativa	Información cualitativa
Tomografía computada	Sí	No	No	Sí
Difracción de rayos X	Sí	Sí	No	Sí
Espectroscopia infrarroja	Sí	No	Sí	Sí
Cátodo-luminiscencia	Sí	No	No	Sí
Emisión de protones inducida por rayos X	Sí	Sí	Sí	Sí

culares de los pacientes intervenidos quirúrgicamente. Los litos vesiculares se analizaron con difracción de rayos X de acuerdo con el método de Sutor, y se clasificaron por su contenido de colesterol en dos grupos: 1) litos de colesterol (con más del 80% como puros, y con 30 al 80% como de tipo mixto), y 2) litos de pigmento (con menos del 30% de colesterol). En este trabajo se encontró una frecuencia alta de litos del grupo de colesterol mixto (cuadro 2) y la prevalencia de la enfermedad vesicular en algunas ciudades de Europa fue similar a la de México.⁹

Otro de los informes con difracción de rayos X es el correspondiente al estado de Tamil Nadu, del Distrito de Coimbatore. En ese trabajo se clasificaron utilizando el criterio de Bernhoft¹⁰ y se correlacionaron las características morfológicas. De los litos vesiculares analizados la mayor parte corresponde a la variedad de pigmento con una proporción baja de los del tipo mixto. El estudio de Tamil Nadu confirma una observación previa^{11,12} en la que los litos vesiculares de pigmento son el tipo que domina en esta región. Rathinasamy y colaboradores¹³ mostraron, por estudios de difracción de rayos X, que una mayor proporción de litos vesiculares en el sur de India la constituye el carbonato de calcio y el palmitato de calcio con cantidades traza de colesterol; concluyeron que tienen confirmada bioquímicamente la predominancia de la variedad de pigmento de los litos vesiculares en Tamil Nadu y sólo se destacan sus diferencias en las características morfológicas.¹⁴

Espectroscopia infrarroja

El espectro electromagnético se divide en numerosas zonas dependiendo de la longitud de onda de la radiación (energía asociada), y cada zona del espectro tiene ciertas propiedades que son las que se usan para hacer las espectroscopias. A cada energía los átomos responden a algunos estímulos que pueden medirse. Este método aprovecha la vibración de las moléculas a esas frecuencias, es decir, las vibracio-

nes atómicas y moleculares tienen una energía similar a la de la radiación infrarroja, y lo que se hace es ver cómo responde la molécula al irradiarla con la luz de esas frecuencias.

En la Universidad de Siena, Italia, Cetta F y sus colaboradores estudiaron a algunos pacientes con litos vesiculares y los clasificaron de acuerdo con el criterio morfológico descrito. Se basaron en la composición de los litos determinada por espectroscopia infrarroja. Encontraron litos vesiculares de pigmento negro, que tienen una composición completamente diferente de la de los litos vesiculares de colesterol. La composición de los litos de pigmento negro fue pigmento, colesterol, carbonato de calcio y fosfato de calcio. Los litos de colesterol se componen principalmente de colesterol y algunos también contienen cantidades pequeñas de sales de calcio, bilirrubinato, fosfato y carbonato.^{15,16}

En los trabajos de Diehl y su grupo se infiere que si las variables registradas están adecuadamente definidas, pueden tener una concordancia entre la clasificación visual hecha por los cirujanos y el análisis del contenido del lito por la espectroscopia infrarroja cuando las categorías a determinar son sencillas, como los litos de colesterol, de pigmento e indeterminados.¹⁷

Cátodo-luminiscencia mediante microscopia electrónica

La cátodo-luminiscencia mediante el repaso de la microscopia electrónica (CCL-SEM) es la emisión de luz producida por la interacción de los electrones (rayos catódicos) con sustancias orgánicas e inorgánicas.

Con este método la información que se obtiene es la auto-luminiscencia de las moléculas orgánicas y en la CL las estructuras orgánicas absorben los tintes. El espectro de las muestras estudiadas con CL pueden analizarse en color real o por espectrometría, entre el sistema de colección de luz y el detector de luces. En años recientes, la CCL-

Cuadro 2. Características físico-químicas de los litos vesiculares en tres diferentes áreas geográficas

	México ⁹	India ^{11,12,14}	Estados Unidos (Texas) ¹⁷
N	59	105	551
Edad en años	42 ± 12.7	50 ± 16.5	40
Método	Difracción de rayos X	Difracción de rayos X	Espectroscopia infrarroja
Composición (núm. de casos)			
Colesterol puro	9	2	489
Mixtos	41	36	1
Pigmento	8	67	61

SEM se utiliza para la investigación de los cálculos urinarios con sustancias inorgánicas y la microscopía de transmisión de electrones (TEM), para determinar los depósitos de colesterol en la colestasis hepática. Con ambos métodos pueden determinarse la mayor parte de los componentes químicos y estructurales de los cálculos biliares. En particular, el uso de la CCL-TEM permite detallar las observaciones de color que se hicieron en la distribución y localización del colesterol, la bilirrubina, las proteínas y la interrelación con otros cálculos. En la actualidad, las técnicas estándar para visualizar los cristales de colesterol en los litos se realizan mediante SEM por ME. La rapidez y sencillez de la SEM lo hacen un método popular establecido firmemente para la búsqueda del colesterol de los litos. Una de sus limitaciones es que sólo se visualizan las líneas finales de las estructuras laminares de los cálculos de colesterol, los cuales se examinan en sus capas internas. La imagen de color de la forma cristalina del colesterol tiende a ser el azul característico, el espectro de la emisión de luz se ubica en el intervalo de longitud de onda de 420-460 nm. Una segunda sustancia básica es la bilirrubina no conjugada que emite luces luminiscentes rojo-naranja con el espectro entre 500-550 nm. El color amarillo-verdoso es por la colágena y algunos tipos de glucoproteínas en un intervalo de 480-500 nm. En los experimentos preliminares el azul violeta se obtuvo al reproducir una franja de referencia para los tres ácidos biliares conocidos, derivados naturales del colesterol: el ácido cólico, el desoxicólico y el ursodesoxicólico. Algunas sales de calcio (fosfato, carbonato y cloruro de calcio) fueron estables luminiscentes dando un rayo azul cielo. El color cátodoluminiscente (SEM) permite la visualización e identificación, en algunas ocasiones, del contraste del color real de la vaina azul del cálculo; el rojo-naranja por debajo de las estructuras concéntricas de la vaina y la región amarilla verdosa de los núcleos y la bilirrubina en algunas capas. En imágenes amplificadas la periferia se vio claramente y consiste en el color azul cielo de las regiones correspondientes a lo largo del filo del cálculo, permitiendo la separación del colesterol y de los depósitos de las sales de calcio. Los estudios de color SEM son cualitativos, pero reconocen la distribución de los diferentes componentes orgánicos e inorgánicos de los cálculos biliares.

Con el uso de la combinación de los métodos CCL-SEM con TEM que se complementa con la espectroscopia infrarroja de fase sólida, los microrayos X, la emisión espectroscópica de protones inducida por rayos X, la emi-

sión espectroscópica del plasma atómico inductivamente acoplado, así como el estudio de los litos vesiculares humanos y el nivel supramolecular pueden llevar a un profundo entendimiento de la coleditiasis.¹⁸

Combinación de diversos métodos. FT-Raman, FT-IR y Pixe

La espectroscopia FT-Raman y la espectroscopia de rayos infrarrojos se utilizaron como las técnicas analíticas principales para la determinación de la composición estructural del lito vesicular humano. Estas técnicas proveen información rápida, cualitativa y cuantitativa sobre la estructura del lito. Espectroscópicamente los litos vesiculares pueden clasificarse inicialmente como de colesterol o litos de pigmento, el lito con más colesterol es de composición mixta, conteniendo básicamente colesterol, además de sales de calcio, ácidos biliares, pigmentos biliares, ácidos grasos, proteínas y fosfolípidos. Se sabe que los litos de pigmento se componen básicamente de sales de bilirrubinato de calcio. Varios estudios revelan que los elementos traza tienen una distribución amplia en los tejidos humanos en muy baja concentración y una función significativa en la mayor parte de los procesos biológicos. No se sabe bien si los elementos traza de los litos vesiculares son el simple resultado de un depósito externo o si participan en el metabolismo de los mecanismos del transporte de calcio en las células tubulares, y así, afectar la formación del lito. Hofbauer y sus colaboradores,¹⁹ demostraron que los elementos traza son esenciales en la formación de las partículas de los litos que sustentan el proceso regular de algunas reacciones enzimáticas. Por ejemplo, el cobre es un metal existente en la bilis y, por lo tanto, también en cierta clase de litos vesiculares.

En los trabajos de Paluszkiwicz²⁰ los litos vesiculares se obtuvieron de 40 pacientes, de entre 20 y 70 años de edad, durante el proceso quirúrgico. Los litos pesaron entre 0.5 y 10 g. La composición química estructural del cristal de todas las muestras se confirmó con el análisis de difracción por rayos X. Después del análisis estructural de los litos, se aplastaron, trituraron y prensaron en un diámetro de 10 mm por 1 mm de espesor, para usarlos con tarjetas uniformes para el análisis cualitativo de los elementos traza con microscopio electrónico con un detector de rayos X de energía dispersable. Las concentraciones de los elementos traza se determinaron con el método PIXE (emisión de protones inducida por rayos X), la espectroscopia (FT-Raman) y la espectroscopia infrarroja (FT-IR). Para la determinación de

la composición estructural de los litos vesiculares humanos se utilizaron las técnicas analíticas principales, éstas proporcionan información de la estructura del lito rápida, cualitativa y cuantitativa. Con estos métodos los litos vesiculares se dividieron en cuatro grupos diferentes según su composición química: 1. litos de colesterol, 2. litos mixtos de colesterol y sales de bilirrubinato (< 30%), 3. litos de colesterol y sales de bilirrubinato (>30%) y 4. litos de pigmento (marrón y negro). Los estudios abarcaron el análisis de los elementos traza por la emisión de protones inducida por rayos X. En los 14 elementos detectados se encontraron, por el análisis cuantitativo, seis elementos: calcio, magnesio, hierro, cobre, zinc y bromo. Sus concentraciones variaron dependiendo de la estructura química de los litos vesiculares. La relación entre el calcio y el cobre parece tener una significación particular. El análisis químico y la categorización de los litos vesiculares humanos son mejores si se usa una combinación de estos métodos. La técnica analítica complementaria FT-Raman y FT-IR y, en particular, su uso con técnicas de microespectroscopia son importantes para la información estructural. La utilidad de la técnica de espectroscopia vibracional está comprobada en el análisis químico y estructural de los litos vesiculares humanos, en especial, cuando se usan junto con otros métodos, como la emisión de protones inducida por rayos X. Estos estudios confirman la necesidad del microanálisis para determinar la concentración de los elementos traza en la capa interna de las muestras específicas.¹⁸

Comparación de los métodos

La composición de los litos vesiculares puede estudiarse a través de técnicas diferentes, como las descritas. De manera independiente del método usado, casi todas las clasificaciones señalan dos o cuatro grupos de litos vesiculares, todos ellos consideran finalmente litos de colesterol y litos mixtos. El análisis químico y estructural de los litos vesiculares proporciona datos muy importantes, tanto para el clínico como para el epidemiólogo. Sin embargo, una combinación de técnicas para el estudio de los litos vesiculares, en particular de los oligoelementos o elementos traza, combinado con la emisión de protones inducida por rayos X, permite proponer nuevas alternativas no sólo para los clínicos sino también para los toxicólogos ambientales.

De acuerdo con las características de este método se asume que la emisión de protones inducida por rayos X es una técnica no invasiva y analiza en forma simultánea sólidos,

líquidos, películas finas de elementos y muestras pasadas por filtros de aerosol. Como otras técnicas espectroscópicas para el análisis elemental, la emisión de protones inducida por rayos X se basa en la física del átomo y no en la química. Esto implica la estimulación del átomo en la muestra para producir características de los rayos X y detectarlos en su medio, en el caso de que esta intensidad pueda identificarse y cuantificarse.

La combinación de la difracción de rayos X con la espectroscopia ofrece datos completos en el análisis químico elemental de los litos vesiculares, tanto cuantitativa como cualitativamente.

REFERENCIAS

1. Blumgart LH. Cirugía del hígado y las vías biliares. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1989;vol. 1, sección 5:595-607.
2. Holzbach RT. Current concepts of cholesterol transport and crystal formation in human bile. *Hepatology* 1990;12:26S-28S.
3. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970;283:1358-64.
4. Nakayama F, Miyake H. Changing state of gallstone disease in Japan. Composition of the stones and treatment of the condition. *Am J Surg* 1970;120:794-9.
5. Martínez PC, Carballo F, Horcajo P, Aldeguer M, Hazuda HP, Haffner SM, *et al.* Prevalence and associated factors for gallstone disease results of a population survey in Spain. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1347-55.
6. Soloway RD, Trotman BW. Pigment gallstones. *Gastroenterol* 1977;72:167-70.
7. Markkanen T, Aho AJ. Metabolic aspects of trace metal content of gallstones and gallbladders. *Acta Chir Scand* 1972;138:301-5.
8. García Molina FJ, García Gil JM, Fernández Mena J, Navarro Freire. Computerized tomographic assessment of the composition of gallstones. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:857-62.
9. Méndez SN, Ponciano RG, Jessurun J, Alonso de Ruiz P, Romero LP, Uribe M. Gallstone composition in Mexican patients. *Arch Med Res* 1995;26:415-9.
10. Bemhoft RA, Pellegrini CA, Motson RW, Way LW. Composition and morphologic and clinical features of common duct stones. *Am J Surg* 1984;148:77-85.
11. Jayanthi V. Pattern of gallstones disease in Madras City, South India. A hospital based survey. *J Assoc Phys India* 1996;44:461-4.
12. Tandon RK, Thakur VS, Basak AK, Lal K, Jayanthi V, Nijahawan S. Pigment gallstones predominate in south India (abstract). *Indian J Gastroenterol* 1994;13:A 18.
13. Rathinasamy A, Vijayan J, Omprakash R, Sasikala B, Rangabashyam N. Gallstone disease-our experience. *South Indian Surg Clin* 1989;3:89-93.
14. Jayanthi V, Palanivelu C, Prasanthi R, Sunil M, Vijaya S.

- Composition of gallstones in Coimbatore District of Tamil Nadu State. *Indian J Gastroenterol* 1998;17:134-5.
15. Cetta F, Lombardo F, Malet PF. Black pigment gallstones with cholesterol gallstones in the same gallbladder. *Dig Dis Sci* 1995;40:534-8.
 16. Trotman BW, Morris TA, Sánchez HA. Pigment *versus* cholesterol cholelithiasis: Identification and quantification by infrared spectroscopy. *Gastroenterology* 1977; 72:495-8.
 17. Diehl AK, Schwesinger WH, Holleman DR, Chapman JB, Kurtin WE. Clinical correlates of gallstone composition: Distinguishing pigment from cholesterol stones. *Am J Gastroenterol* 1995;90:967-72.
 18. Loginov AS, Chebanov SM, Petrakov AV, Saporin GV, Obyden SK, Ivannikov PV. Investigation of cholesterol, bilirubin, and protein distribution in human gallstones by color cathodoluminescence scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. *Scanning* 1998;20:17-22.
 19. Hofbauer J, Steffan I, Hobarth K, Vojcic G, Schwetz H, Reich G, *et al.* Trace elements and urinary stone formation: New aspects of the pathological mechanism of urinary stone formation. *J Urol* 1991;145:93-6.
 20. Paluszkiewicz C, Kwiatek WM, Sobieraj D, Wentrup-Byrne E. FT-Raman, FT-IR spectroscopy and PIXE analysis applied to gallstones specimens. *Cell Mol Biol* 1998;44:65-73.

Artículo de revisión

Enfermedad de las grandes alturas

Enrique Asensio L,* Julio Prieto S,** María Elena Durán L,** Sabine Comel B,** David Asensio L,** Juan M. Fraga,* Fabián Fauche M,** René Narváez D,* Joel Dorantes G,* Jorge Oseguera M,* Manuel Niembro B,** Jenaro Pliego F,* Arturo Orea T*

Resumen

La enfermedad de las grandes alturas es un estado fisiopatológico bien definido, secundario a hipoxia y a los mecanismos de adaptación a ese medio. Entre los síntomas clínicos, aunque variados, predominan los de origen neurológico. Aún se discuten las manifestaciones de la enfermedad de las grandes alturas, así como del edema cerebral y pulmonar de éstas. Su prevención depende de la aclimatación adecuada y el tratamiento consiste, primordialmente, en descender al enfermo; sin embargo, en este trabajo se revisan las alternativas de tratamiento. Por último, se examinan los aspectos de las adaptaciones crónicas a las grandes alturas y su repercusión en los diferentes padecimientos crónicos y otras situaciones fisiológicas como el embarazo.

Palabras clave: enfermedad de las grandes alturas, edema cerebral de las grandes alturas, edema pulmonar de las grandes alturas, aclimatación.

Introducción

La enfermedad de las grandes alturas, "mal de altura" o "mal de montaña", es un padecimiento bien definido con manifestaciones variadas.¹ Se ha generado una gran cantidad de información durante los últimos años por el gran número de personas de todas las edades y condiciones que han hecho de las excursiones a las montañas un pasatiempo habitual, además de aquellas que realizan viajes de negocios a ciudades con mayor altitud.²⁻⁹ Esta afluencia de individuos, no siempre preparados ni con conocimiento de las característi-

Abstract

High altitude disease is a well defined physiopathological as an entity that is the consequence of hypoxia and the subsequent adaptations to such an environment. Clinical manifestations are protean, even if they are mainly of neurological origin. We discuss the high altitude illness' manifestations as well as the high altitude brain and pulmonary edemas. Its prevention depends on an adequate acclimatization, and treatment consists mainly in the descent of the patient, even if we check other treatment options. Finally we mention aspects relative to the chronic adaptations to high altitude and its impact on different chronic diseases and physiological conditions such as pregnancy.

Key words: high altitude disease, high altitude cerebral edema, high altitude pulmonary edema, acclimatization.

cas del medio ambiente de las grandes alturas, hace que haya una incidencia mayor de los problemas provocados por la altitud. Un estudio realizado en el estado de Colorado (EUA) mostró pérdidas en los ingresos anuales por 35 millones de dólares debidas a la enfermedad de las grandes alturas.⁵ En nuestro país no se conocen la frecuencia de este de problema ni sus repercusiones económicas; sin embargo, la Ciudad de México y las regiones aledañas tienen una altitud promedio entre los 2,000 y 3,000 metros, mismas que se registran a lo largo de las dos cordilleras que recorren el país de norte a sur. A lo largo de ambas Sierras Madre hay asentamientos humanos en los que los habitantes habrían desarrollado ciertas adaptaciones a la altitud y que no se han investigado; en estas altitudes los visitantes pueden sufrir la enfermedad de las grandes alturas. En otros países latinoamericanos, como Perú y Bolivia, con poblaciones situadas a altitudes entre 3,000 y 4,500 metros, se han identificado las adaptaciones a ese medio entre ciertas etnias,¹⁰⁻²³ incluso entre los nepalíes que han habitado ancestralmente en altitudes cercanas a los 5,000 metros sobre el nivel del mar (MSNM) hay mutaciones. No es el caso de aquellos que por diferentes motivos, incluyendo los turís-

* Departamento de cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Laboratorio de neurofisiología comparada, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de arritmias y marcapasos, Departamento de cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga núm. 15, Col. Sección XVI, 14000, México, DF.

Tel./fax: 5655-3306. E-mail: easensio@avantel.net; jprietos@yahoo.com

Recibido: diciembre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

ticos o laborales, se desplazan de lugares de altitud baja hacia estos puntos de mayor elevación y son susceptibles de tener los síntomas.^{4,7-9} Entre esta población es en la que hay que destacar los aspectos preventivos y de reconocimiento temprano de los síntomas para evitar la progresión a las formas graves o las complicaciones derivadas de otras enfermedades crónicas, como la diabetes o hipertensión y que pueden agudizarse durante la estancia en los lugares altos. Los individuos que deseen viajar a esos lugares deben recibir una orientación adecuada, como parte de la prevención primaria o secundaria, de quienes ya lo han padecido.

La definición de rangos de “las grandes alturas” puede ser útil ya que por lo común estas zonas se correlacionan con los diferentes efectos fisiológicos que se mencionan en el cuadro 1, en donde queda claro que a partir de los 1,500 metros sobre el nivel del mar la posibilidad de cursar con la enfermedad es mayor. Estos efectos condicionan los distintos tipos de respuestas de adaptación, los que empezaron a estudiarse a partir de los trabajos de Bert y Mosso⁶ en 1878 sobre los efectos de la hipoxia en las grandes alturas.

El tratamiento depende del tiempo de evolución y, de forma especial, de las manifestaciones clínicas de cada enfermo. Lo esencial del mismo puede resumirse en que los pacientes con la enfermedad de las grandes alturas deben llevarse a altitudes menores, pero la gravedad de los síntomas, lo abrupto del terreno, las condiciones climatológicas, la falta de transporte u otros factores pueden retrasar el traslado y poner en riesgo la vida.

La prevención es el factor más importante, aunque hay una gran variabilidad inter e intra-individual en cuanto a la susceptibilidad de sufrir la enfermedad de las grandes alturas.

Fisiopatología

La enfermedad aguda de las grandes alturas es secundaria a la hipoxia derivada de una disminución en la presión parcial del oxígeno atmosférico. Así, si al nivel del mar la presión parcial de O₂ es de 150 mmHg; a 3,000 metros sobre el nivel del mar cae a 135 mmHg y a 12,000 es de 30 mmHg. Los efectos

de la hipoxia repercuten en diferentes aparatos, desde el pulmonar hasta el renal y revisten una complejidad variable.

La estancia en altitudes importantes provoca una serie de cambios agudos que constituyen la adaptación a esas condiciones. Entre los primeros fenómenos está un incremento en la ventilación pulmonar (con aumento proporcionalmente mayor del volumen corriente sobre la frecuencia respiratoria) secundario a la disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y del porcentaje de saturación arterial de éste. Estos fenómenos ventilatorios llevan a la reducción de la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) y a una alcalosis respiratoria que se compensa algunos días después por mediación renal, aunque persisten las concentraciones bajas de PaCO₂.⁴⁻⁶ Desde el inicio se registra una disminución del volumen plasmático de 10 a 15%,⁹ por movilización del líquido intravascular hacia el intracelular como resultado de la hipoxia. Esto, además del incremento en la síntesis de la eritropoyetina, aumenta el hematócrito, cosa que no ocurre entre las poblaciones adaptadas a la altitud, como los sherpas de Nepal, pero sí entre otras etnias aclimatadas, en particular en Perú, Bolivia o Chile.²³⁻²⁶ Se ha documentado una disfunción de la ATPasa de sodio-potasio en la membrana celular, que provoca un desequilibrio hidroelectrolítico celular que incluye depleción de potasio intracelular y edema por incremento en el sodio de ese compartimento.^{6,27} Entre estos primeros sucesos está el aumento de la actividad simpática²⁸⁻³² que lleva a una constricción venosa pulmonar y a una elevación en las concentraciones de la aldosterona y vasopresina, además de endotelinas.^{6,33} En la figura 1 se propone un esquema que explica los fenómenos subsecuentes.

Por último, en el aparato cardiovascular se ha registrado una disminución del volumen del latido y del gasto cardíaco. Las dimensiones del ventrículo izquierdo se reducen y se eleva la frecuencia cardíaca.^{8,34,35} La progresión de estos fenómenos se correlaciona con la gravedad del mal de altura, que en casos avanzados puede causar edema pulmonar de las grandes alturas o edema cerebral de las

Cuadro 1. Escalas de altitud y sus efectos principales

	<i>Elevación</i>	<i>Efectos clínicos</i>
Altitud moderada	1,525 a 2,440	Zona bien tolerada, salvo por enfermos pulmonares o cardíacos.
Gran altitud	2,440 a 4,270	Zona umbral para desarrollar EGA por ↓ PaO ₂ y ↓ % Sat O ₂
Mayor altitud	4,270 a 5,490	Sigue la ↓ de PaO ₂ y Sat O ₂ . No hay adaptación. Tendencia al deterioro.
Altitud extrema	5,490 a 8,848	Supervivencia limitada. Sólo la alcanzan personas bien aclimatadas por periodos cortos. Otros riesgos mayores: congelaciones, hipotermia, aludes, caídas.

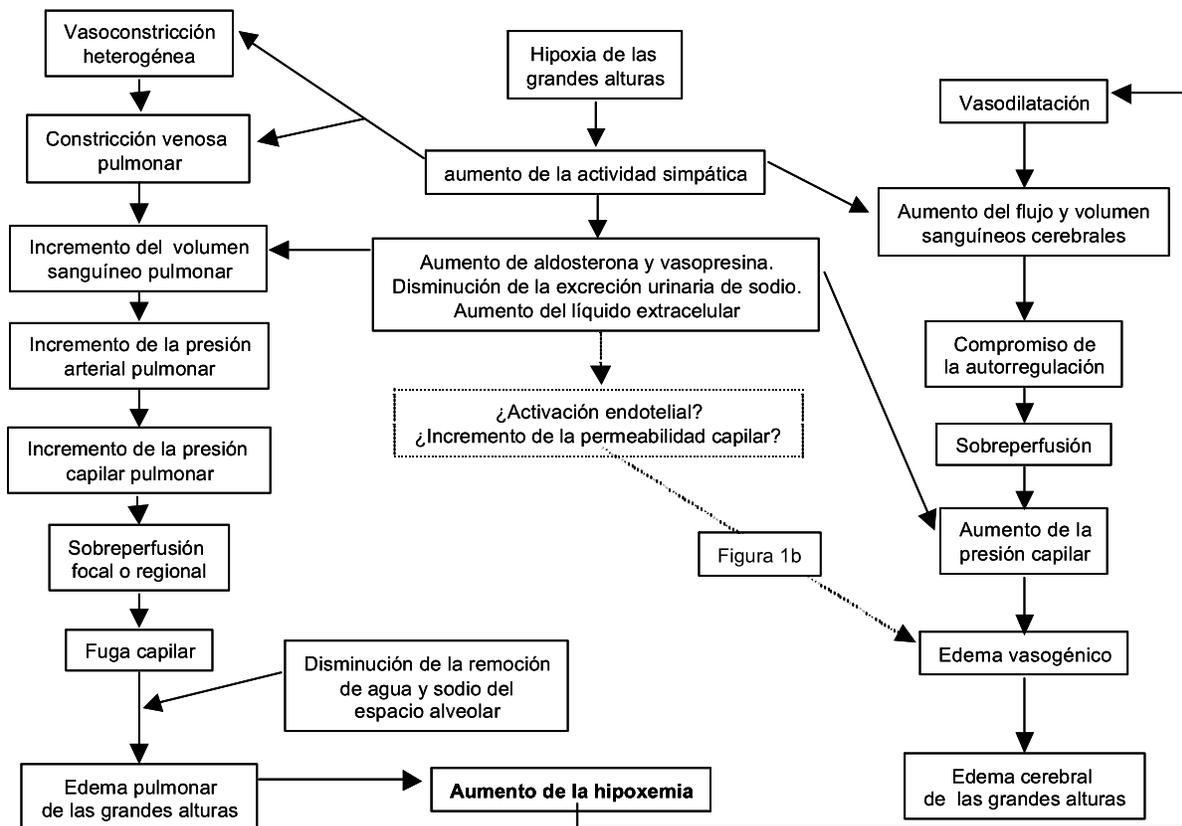


Figura 1. Fisiología propuesta para la enfermedad de las grandes alturas. Modificado de la ref. 9. Hackett P, Roach R. N Engl J Med 2001.

grandes alturas. Estas dos afecciones tienen una alta mortalidad.

Una hipótesis reciente sugiere que la mayor parte de los síntomas de la enfermedad aguda de montaña, que son de tipo neurológico, dependen en gran medida del grado de adaptación o distensibilidad cerebro-espinal. Esta idea sugiere que en individuos con un mayor grado de distensibilidad no hay elevación de la presión endocraneana y, por ende, no hay síntomas. En cambio, en los individuos con menos capacidad de distensión el líquido cefalorraquídeo se moviliza con menor eficiencia, lo que eleva la presión endocraneana y aparecen los datos de la enfermedad de las grandes alturas, como se muestra en la figura 2.³⁶ En la actualidad existen muchas hipótesis sobre los fenómenos que originan los cambios en el volumen intracraneal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Algunos autores han encontrado incrementos

en la síntesis de óxido nítrico como respuesta a la hipoxia,^{36,37} aunque esta medida compensadora induce vasodilatación, lo que explica parcialmente la cefalea, cuando se hace ejercicio a grandes altitudes, la saturación en los flujos cerebrales regionales disminuye de manera drástica hasta en 48%.^{38,39} Independientemente de los mecanismos fisiopatológicos que no se han determinado con claridad debido a las dificultades técnicas para realizar mediciones precisas en las alturas, estudios con cámaras hipobáricas permiten establecer, por medio de la resonancia magnética, que en el líquido intracraneal y en el parénquima cerebral aumenta.⁴⁰⁻⁴²

La exposición crónica a altitudes elevadas hace que algunos de los cambios agudos se compensen, como es el caso de la alcalosis respiratoria, pero la hipoxia persistente induce a una respuesta ventilatoria hipóxica y a las alteraciones hematopoyéticas comentadas, además de hiperten-

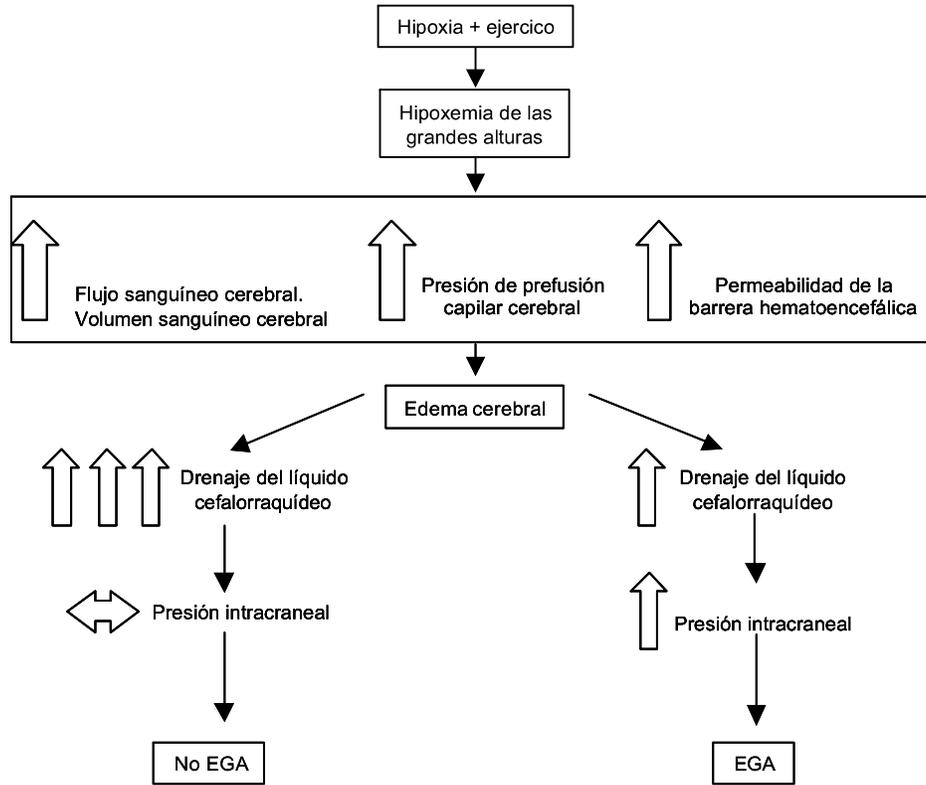


Figura 2. Fisiopatología alterna de la enfermedad de las grandes alturas. Modificado de la referencia 35. Roach. J Exp Biol 2001.

sión arterial pulmonar y concentraciones bajas de la saturación de oxígeno.⁶ Es posible que también ocurra una adaptación en cuanto a la respuesta presora hipóxica pulmonar, aunque no se ha demostrado.⁴³

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la enfermedad aguda de las grandes alturas es variado y progresivo. Entre los años 37 y 32 antes de Cristo los oficiales chinos que atravesaban los pasos de alta montaña en el actual Afganistán describieron las regiones como las montañas del “gran dolor de cabeza” porque algunos de los hombres de sus tropas experimentaban *fiebre, palidez y los atacaba el dolor de cabeza y vómito*.⁴⁴ Esta antigua descripción de la enfermedad aguda de las grandes alturas sigue vigente. Los síntomas mencionados muestran una correlación importante con la progresión de la enfermedad y los cambios fisiopatológicos expuestos.⁴⁵ En el cuadro 2 se enumeran los principales síntomas de acuerdo con la etapa de la enfermedad.

Cuadro 2. Síntomas relacionados con la enfermedad de las grandes alturas

EGA* leve	EGA* moderada	EGA* grave
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Anorexia • Náusea • Vómito • Fatiga • Debilidad • Mareo • Insomnio 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea intensa • Incremento en la intensidad de los demás síntomas • Somnolencia • Dificultad para concentrarse 	<ul style="list-style-type: none"> • Cianosis • Ataxia • Disnea progresiva • Coma

*EGA. Enfermedad de las grandes alturas.

Estadios de la EGA:

Leve: los síntomas no interfieren con la actividad normal.

Moderada: la actividad normal no es difícil. Paciente ambulatorio.

Grave: el paciente apenas puede caminar y debe descansar en cama.

Muy grave: el paciente no se sostiene en pie, tiene alteraciones del estado de alerta, trastornos mentales y debe descender. Por lo común se asocia con otras alteraciones, como edema pulmonar o cerebral.

En apariencia, muchos de esos síntomas tienen origen neurológico³⁶ y se ligan de manera específica al edema cerebral vasogénico, que explica la continuidad de los síntomas entre la enfermedad de las grandes alturas aguda y el edema cerebral de las grandes alturas.^{46,47}

Las manifestaciones de la enfermedad crónica de las grandes alturas son similares, aunque la persistencia de la hipertensión pulmonar genera cambios predominantemente cardio-pulmonares. Se han registrado cianosis, crecimiento en el ventrículo derecho y hepatomegalia sin una policitemia excesiva.⁴⁸ Desde el punto de vista neurológico se ha reconocido una disminución del metabolismo basal cerebral generalizado, demostrado por tomografía por emisión de fotones (PET) en las poblaciones aclimatadas a la altitud, diferente al que muestran los habitantes de las bajas altitudes e, incluso, al de los que se encuentran adaptados, como los sherpas.⁴⁹ Esto se relaciona con episodios transitorios de pérdida de memoria, afasia, insomnio, irritabilidad, además de que la combinación de efectos como policitemia e hiperviscosidad derivada de la pérdida de volumen plasmático aumentan el riesgo de episodios vasculares cerebrales.⁵⁰⁻⁵⁷

Es importante reconocer los síntomas iniciales a fin de evitar la progresión hacia las formas más graves de la enfermedad.

Edema cerebral de las grandes alturas

El edema cerebral de las grandes alturas es probablemente la etapa terminal del continuo que puede representar el padecimiento. Aunque suele iniciar cinco días después de haber llegado a alturas importantes (rango de 1 a 13 días), se han reportado casos de muerte a las 24 horas de aparición de los síntomas.⁶ Su incidencia es de 1.25% entre el personal transportado del nivel del mar por vía aérea⁸ a 3,500 metros de altura sobre el nivel del mar.

En esencia, se trata de un edema cerebral vasogénico. Los síntomas son los mismos que los de la enfermedad de las grandes alturas y se caracterizan por la progresión y posiblemente ataxia troncal, lasitud extrema y coma. El examen del fondo del ojo revela hemorragias retinianas y edema papilar en más del 70% de los casos.⁸ La mortalidad por este tipo de lesión sin tratamiento varía según las series del 13 al 40%.^{5,6,8} En los escasos resultados de las autopsias disponibles se encontraron hemorragias petequiales, destrucción tisular focal y espongiosis. Los estudios en los

supervivientes muestran alteraciones neuro-conductuales residuales en las personas con una respuesta ventilatoria más vigorosa.⁵⁷ Un aspecto interesante es que la regulación autonómica de la frecuencia cardíaca se modifica cuando se asciende a grandes alturas, y es posible que tenga más relación con la lesión cerebral que con la propia elevación de las catecolaminas.⁵⁸

La mejor medida preventiva, tanto para la enfermedad como para el edema pulmonar y cerebral de las grandes alturas, es un ascenso lento y gradual. Si se dispone del tiempo necesario este esquema permite la aclimatación adecuada. La hidratación, el reposo y la vigilancia constante entre los integrantes de un grupo son coadyuvantes importantes. Es necesario recordar que, de cualquier manera, las estancias prolongadas por arriba de los 5,500 metros de altura sobre el nivel del mar se asocian con un deterioro progresivo sin aclimatación.

El tratamiento específico del edema cerebral de las grandes alturas consiste en descender al paciente al menos 500 metros por debajo del nivel en el que ocurren los síntomas. En los casos en los que no se pueda hacer, la dexametasona es una buena opción en las dosis que se mencionarán. Otra opción es una cámara hiperbárica, ya que el oxígeno suplementario no es suficiente para revertir el proceso edematoso.

Edema pulmonar de las grandes alturas

Esta afección se ha estudiado más que el edema cerebral ya que las técnicas son más accesibles. Su incidencia varía del 0.5% de quienes ascienden entre los 3,600 y 4,200 metros de altura, al 2.5 al 4.5% de los que viajan en avión de 2,800 a 4,300 metros de altura sobre el nivel del mar; incluso, a altitudes de 2,500 metros se calcula una incidencia de 1:1,000.⁵⁹ La mortalidad general es del 11% y disminuye con tratamiento hasta 3%; si el edema no se trata y no se descende puede llegar a ser del 44%.^{8, 60-61}

Se ha observado que las personas aclimatadas que descienden al nivel del mar y vuelven a ascender, tienen mayores posibilidades de padecer la enfermedad pulmonar de las grandes alturas. Un elemento importante en este sentido es el sitio de residencia. En quienes habitan en altitudes superiores la incidencia de este problema es menor por la adaptación al medio.^{8,62-63} Se ha propuesto que los sujetos jóvenes tienen mayor susceptibilidad a sufrir la enfermedad, quizá por un cierto grado de inmadurez en la circulación pulmonar.

Aunque se trata de un edema no cardiogénico, algunas líneas de investigación han arrojado resultados contradictorios, en particular, en lo relativo a la importancia de los mediadores de la inflamación que favorecen un incremento de la permeabilidad capilar pulmonar. El lavado bronquial de los pacientes con enfermedad pulmonar y los resultados de las autopsias muestran líquido de edema con alto contenido de proteínas, lo que sugiere un aumento en la permeabilidad capilar. Sin embargo, en apariencia, este defecto no ocurre como consecuencia de los fenómenos inflamatorios sino de la elevación de la presión capilar pulmonar. El incremento de los mediadores de la inflamación tal vez sean la consecuencia y no el origen del edema.⁶⁴⁻⁷⁰

Clínicamente, el edema se manifiesta al inicio como disnea, fatiga y tos. A medida que progresa, el paciente no puede realizar actividad física y se agregan o exacerban otros síntomas de la enfermedad de las grandes alturas, como náusea, vómito, anorexia. Después, hay estertores, la tos empeora, taquipnea y expectoración copiosa de líquido muchas veces claro y, en ocasiones, con rastros hemáticos. Sólo del 5 al 10% de los pacientes muestran ortopnea, pero puede ser una complicación para el tratamiento en las cámaras hiperbáricas portátiles.^{8,71}

Los enfermos se deterioran durante la noche, tal vez por los cambios en el patrón ventilatorio.⁷² A esto se agregan elevaciones ligeras en la cantidad de los leucocitos, disminución de la PaO₂ y de la PaCO₂ y aumento del pH en los resultados de laboratorio. El electrocardiograma registra taquicardia, los datos de la hipertensión pulmonar (SI, QIII, TIII) son agudos y el crecimiento de la aurícula derecha. La placa del tórax muestra un infiltrado característicamente atípico del edema pulmonar intersticial en parches centrales, con engrosamiento peribronquial sin la imagen clásica de "alas de murciélago".⁷³ Las pruebas respiratorias funcionales registran disminución del volumen corriente, así como de la capacidad vital forzada.

La prevención es con ascensos graduales y lentos, además de usar acetazolamida. El ejercicio intenso también puede provocar la aparición o una precipitación del cuadro.

Se han reportado casos de personas con ausencia congénita de venas pulmonares que son más proclives a padecer edema pulmonar de las grandes alturas.^{74,75}

El tratamiento se comenta adelante, pero el descenso es imperativo, así como la aplicación de oxígeno suplementario, de preferencia en una cámara hiperbárica, ya que de la primera forma hay incremento en la PaO₂, pero sin alcanzar

las concentraciones normales, lo que sugiere un cortocircuito pulmonar importante.⁸

Tratamiento

La enfermedad de las grandes alturas es un grupo complejo de adaptaciones destinadas a compensar la hipoxia. Se ha visto que algunas son agudas y pueden causar la enfermedad aguda de las grandes alturas, así como otras alteraciones pueden volverse crónicas. En cualquiera de sus manifestaciones, el tratamiento debe orientarse a restablecer las concentraciones adecuadas de oxemia, corregir la hipertensión pulmonar y los cambios en la permeabilidad vascular cerebral. Otro aspecto es intentar devolver las cifras de la actividad adrenérgica a los valores normales.

La mejor medida para conseguir estos cambios es, desde luego, el descenso a altitudes en las que la presión parcial del oxígeno en la atmósfera sea suficiente para mantener las funciones metabólicas sin otras intervenciones. En muchas ocasiones esto no se logra con rapidez por las condiciones climatológicas, las distancias por recorrer, el terreno, el aislamiento en el que se encuentre el paciente o la combinación de estos factores.

Una vez establecida la enfermedad existen varias opciones de tratamiento (cuadro 3). Es posible que la combinación de la acetazolamida y dexametasona sea más eficaz que el uso de ambos fármacos por separado, el mejor resultado se tiene con estos dos medicamentos. La nifedipina tiene la ventaja teórica de ser una dehidropiridina que tiene un efecto importante sobre la vasculatura pulmonar; sin embargo, su utilidad es controvertida. El ácido acetilsalicílico se emplea tanto en la prevención de los episodios embólicos como en el tratamiento de la cefalea, además de otros antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno o los agentes antimigrañosos, como el sumatriptan.⁷⁶⁻⁸⁴

El tratamiento del edema cerebral de las grandes alturas debe ser inmediato al igual que el edema pulmonar, puesto que ambos ponen en peligro la vida. Se ha insistido en que el descenso es fundamental o al menos simularlo con la cámara hiperbárica, en los casos en los que no se pueda descender con el paciente por los motivos que sean. El tratamiento farmacológico sólo permite retrasar el descenso, pero no lo reemplaza.

En casos de edema pulmonar agudo se emplean sistemas de presión positiva durante la espiración, con lo que hay mejoría en los parámetros gasométricos y clínicos.^{85,86} La cámara hiperbárica es una opción cada vez más accesible

Cuadro 3. Tratamiento de la enfermedad de las grandes alturas

Medicamento	Dosis		
	EGA* descender	EPGA** descender	ECGA*** descender
Acetazolamida	125-250 mg vo c/12-8 h	250 mg c/8 h	No es útil
Dexametasona	4 mg vo c/6 h (grave)	4-8 mg vo c/8 h	4-8 mg c/6 h
Nifedipina	10 mg vo c/8 h ⁺	20 mg vo c/8 h (liberación prolongada)	No es útil
Oxígeno	3-5 L/min	5-8 L/min	5-8 L/min
Ácido acetilsalicílico	Prevención de episodios trombóticos a dosis de	80-160 mg/d	
Óxido nítrico	No es útil	40 ppm por 15 min	No es útil
Sumatriptan	Posible utilidad en la cefalea derivada de EGA*		
Cámara hiperbárica	1 a 2 horas	4 horas	6 horas o más

*Enfermedad de las grandes alturas. **Edema pulmonar de las grandes alturas. ***Edema cerebral de las grandes alturas.

⁺La utilidad de estas medidas no se ha demostrado.

pero que no se ha generalizado por los costos. El uso del óxido nítrico tiene cierta utilidad en el tratamiento del edema pulmonar de las grandes alturas.⁸⁷ Otra opción es el empleo de aire enriquecido con oxígeno en los sitios de descanso, en particular en los lugares en donde se desarrollan actividades como la minería, en la que se traslada a los obreros a grandes alturas sin tiempo de aclimatación.⁸⁸

Condiciones especiales

Enfermedades pulmonares

Los neumópatas deben evitar el ascenso a grandes alturas por las alteraciones respiratorias mecánicas y funcionales. En un medio en el que hay una hipoxia relativa, un pulmón que no es capaz de llevar a cabo las funciones de intercambio gaseoso de manera adecuada, empeora y acelera los síntomas de la enfermedad de las grandes alturas y de los padecimientos pulmonares de base.^{89,90} Sólo hay un trastorno que, en apariencia, se beneficia con la altitud: el asma,^{91,92} quizá sea secundario a la menor densidad del aire ambiente, por lo que disminuye la disnea. Las observaciones en sitios como la Ciudad de México no lo corroboran, pero es probable que sea circunstancial a los contaminantes ambientales más que a la altitud. Los enfermos con hipertensión arterial pulmonar tienen un deterioro notable con elevaciones discretas de la altitud.⁸ En otros contextos debe considerarse como un riesgo latente la tromboembolia pulmonar por la hiperviscosidad sanguínea y los diversos grados de deshidratación que muestran muchos de los pacientes.

Los datos clínicos de una tolerancia baja a la altitud son la disnea de pequeños esfuerzos, una capacidad vital inferior al 50% del volumen predicho, un volumen respiratorio máximo inferior a 40 litros por minuto, una disminución de la

PaO₂ arterial por debajo de 50 mmHg y, por último, retención de CO₂.

Cardiopatías

Los incrementos en las presiones pulmonares repercuten directamente sobre el miocardio y, en particular, en el lado derecho del corazón, lo que favorece la exacerbación de los datos de insuficiencia cardiaca en los pacientes con ese problema. Por otro lado, en las valvulopatías o cardiopatías congénitas también aumentan los síntomas porque los cortocircuitos de derecha a izquierda se hacen más evidentes, lo mismo que una reducción del gasto cardiaco.

La autopsia en lactantes mostró que estuvieron expuestos durante dos meses a grandes alturas. Tenían hipertrofia ventricular derecha y datos clínicos premortem positivos de insuficiencia cardiaca, estado que se describe como hipertensión pulmonar acelerada de las grandes alturas.⁹³

La enfermedad arterial coronaria no ocurre con más frecuencia a grandes alturas. Sin embargo, por el aumento en la carga del trabajo ventricular, es conveniente que los pacientes a quienes se practica algún procedimiento de revascularización se evalúen con mucho cuidado antes de realizar algún tipo de esfuerzo en un sitio elevado, esto incluye la adaptación de los medicamentos, una prueba de esfuerzo, una gammagrafía de perfusión miocárdica, en caso de duda; y permanezcan durante algún tiempo en aclimatación suficiente para evitar los síntomas.

Las arritmias pueden comportarse de diferente manera por distintas razones, aunque las dos principales son la hipoxia y el incremento en la actividad simpática, lo que favorece la aparición de los disparadores de las arritmias sostenidas, como la extrasistolia supra y/o ventricular. Hasta el momento no hay estudios sobre el probable aumento en la frecuencia

de la fibrilación auricular u otras. Esta arritmia y las elevaciones de la presión intraatrial son factores predisponentes,⁹⁴ así como la hipertensión pulmonar con la consiguiente elevación de la presión en las cavidades derechas es una anomalía común. Éste es un campo que se debe investigar.

Por último, la hipertensión arterial sistémica es un problema serio de salud pública en muchos países occidentales, y México no es la excepción, más aún con los alarmantes datos publicados en la última Encuesta Nacional de Salud.⁹⁵ La actividad simpática aumentada favorece las elevaciones de la presión arterial en 10% sobre la basal, tanto para individuos sanos como para hipertensos, aunque el ejercicio la eleva aún más. No hay pruebas de que la altitud *per se* induzca crisis hipertensivas, porque no hay estudios al respecto. Por otro lado, se recomienda ajustar la medicación antihipertensiva en previsión del incremento en la presión.

Un dato interesante es que las personas aclimatadas a las grandes alturas suelen tener cifras bajas de la presión arterial; sin embargo, no hay una explicación clara, y se supone que los fenómenos de adaptación crónica a altitudes moderadas son los responsables. Entre los sherpas de Nepal hay una incidencia del 21 al 24% de hipertensión relacionada con factores de riesgo, similares a los habitantes de las poblaciones en altitudes inferiores, como el índice de masa corporal y el consumo de alcohol. Estudios previos no habían identificado este problema, pero la “occidentalización” de sus costumbres es, en apariencia, la responsable del cambio en el comportamiento de la presión arterial.⁹⁶

Trastornos hematológicos

La enfermedad más estudiada en este contexto es la de las células falciformes. La conclusión es que todo aquel que cursa con esta hemoglobinopatía no debe ascender a más de 2,500 metros de altura, incluso los viajes en avión deben hacerse con oxígeno suplementario ya que la hipoxia precipita las crisis hemolíticas. Este padecimiento debe sospecharse en las personas con dolor abdominal e irritación peritoneal con infartos esplénicos que ocurren pocas horas después de alcanzar esas altitudes.

Se han comentado los aspectos relativos a la trombosis con incrementos de la viscosidad sanguínea y elevaciones de las cifras de plaquetas.

Alteraciones inmunológicas e infecciosas

Los factores de estrés, como la hipoxia y la actividad simpática concomitantes a la mayor susceptibilidad de padecer

infecciones, en apariencia se relacionan con los cambios en la función inmunológica. La mayor parte de los estudios son observaciones anecdóticas que sugieren que la enfermedad de las grandes alturas se vincula con síntomas infecciosos leves, como la rinitis, tos y odinofagia.⁹⁷ En el caso de los niños, la ascensión a altitudes superiores supone también un riesgo mayor de infecciones respiratorias y, a su vez, favorecer la aparición de un edema pulmonar agudo.⁹⁸

Algunos autores encontraron trastornos en la función de los mastocitos en modelos experimentales con ratas. Las aplicaciones de esos hallazgos en seres humanos en condiciones similares aún no se determinan.⁹⁹

Por último, aunque los patógenos encontrados a grandes alturas son los mismos que hay a niveles más bajos, la respuesta inmunológica es diferente y ello implica, desde el punto de vista clínico, la necesidad de evaluar con cuidado a cada individuo con sospecha de trastornos infecciosos neurológicos, respiratorios, digestivos y otros.¹⁰⁰

Fertilidad y embarazo

Durante algunos años se ha estudiado la repercusión de la altitud y la hipoxia sobre la fertilidad, los trastornos del embarazo y la embriogénesis. Las mujeres que habitan en sitios elevados muestran perfiles hormonales diferentes,¹⁰¹ con una ovulación prematura, diámetros foliculares inferiores y cambios importantes en las concentraciones del estradiol durante las distintas fases del ciclo menstrual. Estas variaciones disminuyen la fertilidad, lo que se ha comentado en otros reportes.⁵ Durante el embarazo se ha detectado una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres que habitan a altitudes de 3,000 metros.¹⁰² También las concentraciones de oxemia son normales en el primer trimestre, pero descienden después. Este comportamiento no es muy evidente entre quienes, por generaciones, han habitado a grandes alturas.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Las malformaciones congénitas son microcra, craneosinostosis y bajo peso al nacer, aunque éste no tiene relación con el aumento en la mortalidad.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Los infantes sufren adaptaciones similares a las de los adultos en las grandes altitudes en cuanto a los trastornos hematológicos, de función ventilatoria y demás; sin embargo, hay estudios que sugieren que el crecimiento lineal es ligeramente inferior en estos.^{110,111}

El ejercicio y las grandes alturas

No es raro encontrar en las rutinas de entrenamiento para los atletas periodos de estancia “en la altura” para mejorar

el rendimiento en las competencias a niveles más bajos;¹¹² sin embargo, estudios recientes no muestran mejores condiciones en los deportistas entrenados a altitud superior; de hecho, el desgaste y los requerimientos nutricionales son mayores, son más proclives a las infecciones y sus consumos de oxígeno no son muy diferentes de quienes entrenan a niveles inferiores. La frecuencia cardíaca máxima es menor y los tiempos de recuperación más prolongados. De hecho, el ejercicio provoca o exacerba la enfermedad de las grandes alturas.¹¹³⁻¹¹⁹ Las diferencias principales en el comportamiento de los vasos periféricos relativo al ejercicio, se ven en los sujetos adaptados a la altitud como los sherpas.¹²⁰ Se han descrito casos de enfermos con neumo-patías crónicas en quienes la menor densidad del aire en la altitud permite que se integren a los programas de rehabilitación con planes de ejercicio a 3,200 metros de altura sobre el nivel del mar.¹²¹

Obesidad

Puede ser un factor predisponente para la enfermedad de las grandes alturas, la policitemia y tal vez hasta el edema cerebral. No existen los estudios suficientes para demostrarlo, pero dado que el obeso tiene una mecánica ventilatoria deficiente, la capacidad compensatoria de la hipoxia se reduce.⁸

Conclusión

La enfermedad de las grandes alturas es un estado patológico que implica procesos fisiopatológicos complejos de adaptación a la hipoxia. Sus principales manifestaciones dependen del grado en que se involucra el sistema nervioso central y la eficacia de los ajustes en la ventilación y en el control del volumen intracraneal; son variadas y requiere de atención inmediata para evitar la progresión hacia las formas graves, como el edema cerebral y pulmonar de las grandes alturas vinculados con una alta mortalidad cuando no se atienden. El tratamiento consiste en el descenso del paciente, pero cuando no es posible, se deben emplear recursos que no son del todo adecuados o específicos, de ahí que el campo de investigación es amplio en ese sentido. Otro campo posible es sobre los efectos de la exposición crónica a las grandes alturas en países como el nuestro. Las repercusiones sistémicas de una permanencia prolongada en alturas superiores a los 2,500 metros sobre el nivel del mar, no han sido ampliamente estudiadas en lo referente a las arritmias y la hipertensión pulmonar, por

ejemplo. El entorno de México es privilegiado para hacer este tipo de investigación y puede tener alguna utilidad en la salud pública.

REFERENCIAS

1. Houston C. High altitude illness. Disease with protean manifestations. *J Am Med Assoc* 1976;236(19):2193-5.
2. Hackett P, Rennie D. The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976;1149-54.
3. Johnson S, Rock P. Acute mountain sickness. *N Engl J Med* 1988;319(13):841-5.
4. Montgomery B, Mills J, Luce J. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. *J Am Med Assoc* 1989;261(5):732-6.
5. Bezruchka S. High altitude medicine. En: *Travel medicine*. *Med Clin North Am* 1992;76(6):1481-97.
6. Houston C. Mountain sickness. *Medicine* 1992;150-5.
7. Honigman B, Kay M, Koziol J, Roach R, Yip R, Houston C, *et al*. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993;118:587-92.
8. Hultgren H. High-altitude medical problems. *Sci Am Med CD-ROM*, 1995.
9. Hackett P, Roach R. High altitude illness. *N Eng J Med* 2001;345(2):107-14.
10. Frisancho AR, Frisancho HG, Milotich M, Brutsaert T, Albalak R, Spielvogel H, *et al*. Developmental, genetic, and environmental components of aerobic capacity at high altitude. *Am J Phys Anthropol* 1995;96(4):431-42.
11. Schneider A, Greene RE, Keyl C, Bandinelli G, Passino C, Spadacini G, *et al*. Peripheral arterial vascular function at altitude: Sea-level natives *versus* Himalayan high-altitude natives. *J Hypertens* 2001;19(2):213-22.
12. Moore LG. Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respir Physiol* 2000;121(2-3):257-76.
13. Vitzthum VJ, Ellison PT, Sukalich S, Caceres E, Spielvogel H. Does hypoxia impair ovarian function in Bolivian women indigenous to high altitude? *High Alt Med Biol* 2000;1(1):39-49.
14. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, *et al*. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol* 1998;106(3):385-400.
15. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: Regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998;(Suppl 27):25S-64S.
16. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, *et al*. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol* 1997;104(4): 427-47.
17. Passino C, Bernardi L, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Anand I *et al*. Autonomic regulation of heart rate and peripheral circulation: Comparison of high altitude and sea level residents. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(Suppl):81S-83S.
18. Brutsaert TD, Spielvogel H, Soria R, Caceres E, Buzenet G, Haas JD. Effect of developmental and ancestral high-altitude exposure on VO₂ peak of Andean and European/North American natives. *Am J Phys Anthropol* 1999;110(4):435-55.

19. Blanc S, Fellmann N, Bedu M, Falgairette G, De Jonge R, Obert P, *et al.* Effect of altitude and socioeconomic status on VO_2 max and anaerobic power in prepubertal Bolivian girls. *J Appl Physiol* 1996;80(6):2002-8.
20. Frisancho AR, Juliao PC, Barcelona V, Kudyba CE, Amayo G, Davenport G, *et al.* Developmental components of resting ventilation among high- and low-altitude Andean children and adults. *Am J Phys Anthropol* 1999;109(3):295-1.
21. Favier R, Spielvogel H, Desplanches D, Ferretti G, Kayser B, Hoppeler H. Maximal exercise performance in chronic hypoxia and acute normoxia in high-altitude natives. *J Appl Physiol* 1995;78(5):1868-74.
22. Niu W, Wu Y, Li B, Chen N, Song S. Effects of long-term acclimatization in lowlanders migrating to high altitude: Comparison with high altitude residents. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995;71(6):543-8.
23. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol* 1998;106(3):385-400. (resumen medline)
24. Hudson JG, Bowen AL, Navia P, Rios-Dalenz J, Pollard AJ, Williams D. The effect of high altitude on platelet counts, thrombopoietin and erythropoietin levels in young Bolivian airmen visiting the Andes. *Int J Biometeorol* 1999;43(2):85-90. (resumen Medline)
25. Rupert JL, Hochachka PW. Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. *J Exp Biol* 2001;204(Pt 18): 3151-60.
26. Grover R, Weil J, Reeves J. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. *Exerc Sport Sci Rev* 1986;14:269-2.
27. Boutilier R. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol* 2001;204:3171-81.
28. Asano K, Mazzeo RS, McCullough RE, Wolfel EE, Reeves JT. Relation of sympathetic activation to ventilation in man at 4,300 m altitude. *Aviat Space Environ Med* 1997;68(2):104-10.
29. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999;99(13):1713-8.
30. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R, *et al.* Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci (Lond)* 1998;95(5):565-73.
31. Mazzeo RS, Child A, Butterfield GE, Mawson JT, Zamudio S, Moore LG. Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women. *J Appl Physiol* 1998;84(4):1151-7.
32. Passino C, Bernardi L, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Anand I, *et al.* Autonomic regulation of heart rate and peripheral circulation: Comparison of high altitude and sea level residents. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(Suppl):81S-83S.
33. Sartori C, Vollenweider L, Loffler BM, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, *et al.* Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999;99(20):2665-8.
34. Alexander J, Hartley L, Modelski M, Grover R. Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100 m altitude. *J Appl Physiol* 1967;23(6):849-58.
35. Fowles R, Hultgren H. Left ventricular function at high altitude examined by systolic time intervals and M-Mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;52:862-6.
36. Roach R, Hackett P. Frontiers of hypoxia research: Acute mountain sickness. *J Exp Biol* 2001;204:3161-70.
37. Sánchez del Río, Moskowitz M. High altitude headache. En: Roach R, Wagner P, Hackett P, editors. *Hypoxia: Into the next millennium*. Kluwer Academic Pub, 1999;pp:145-53.
38. Bradwell A, Williams D, Beazley M, Imray C. Can acute mountain sickness be induced by exercise? En: Roach R, Wagner P, Hackett P, editors. *Hypoxia: Into the next millennium*. Kluwer Academic Pub, 1999;pp:368.
39. Saito S, Nishihara F, Takazawa T, Kanai M, Aso C, Shiga T, *et al.* Exercise-induced cerebral deoxygenation among untrained trekkers at moderate altitudes. *Arch Env Res* 1999;54:271-6. (Resumen Medline)
40. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropath* 1987;72:236-41.
41. Hackett P, Yarnell P, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J. High altitude edema evaluated with magnetic resonance imaging. Clinical correlation and pathophysiology. *J Am Med Assoc* 1998;280:1920-5.
42. Zavasky D, Hackett P. Cerebral etiology of acute mountain sickness, MRI findings. *Wilderness Env Med* 1995;6:229-30. (resumen Medline)
43. Ward M, Milledge J, West J. *High altitude medicine and physiology*. University of Pennsylvania Press, 1989;pp:68.
44. Rennie D. The great breathlessness mountains. *J Am Med Assoc*, 1986;256(1):81-82.
45. Harris M, Terrio J, Miser W, Yetter J. High-altitude medicine. *Am Fam Physician* 1998;57(8):1907-14.
46. Hackett P. The cerebral etiology of high altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med* 1999;10(2):97-109. (resumen medline)
47. Hornbein T. The high-altitude brain. *J Exp Biol* 2001;204(Pt 18):3129-32.
48. Ge R, Helun G. Current concept of chronic mountain sickness: Pulmonary hypertension-related high-altitude heart disease. *Wilderness Environ Med* 2001;12(3):190-4.
49. Hochachka P, Clark C, Matheson G, Brown W, Stone C, Nickles R, *et al.* Effects on regional brain metabolism of high-altitude hypoxia: A study of six US marines. *Am J Physiol* 1999;277(1 Pt 2):R314-9.
50. Schoene R. The brain at high altitude. *Wilderness Environ Med* 1999;10(2):93-6. (resumen medline)
51. Dietz T, McKiel V. Transient high altitude expressive aphasia. *High Alt Med Biol* 2000;1(3):207-11. (resumen medline)
52. Cymerman A, Muza S, Beidleman B, Ditzler D, Fulco C. Postural instability and acute mountain sickness during exposure to 24 hours of simulated altitude (4,300 m). *High Alt Med Biol* 2001;2(4):509-14. (resumen medline)
53. Nicolas M, Thullier-Lestienne F, Bouquet C, Gardette B, Gortan C, Joulia F, *et al.* An anxiety, personality and altitude symptomatology study during a 31-day period of hypoxia in a hypobaric chamber (experiment 'Everest-Comex 1997'). *J Environ Psychol* 1999;19(4):407-14.
54. Litch J, Bishop R. High-altitude global amnesia. *Wilderness Environ Med* 2000;11(1):25-8. (resumen Medline)
55. Murdoch D. Focal neurological deficits and migraine at high altitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(5):637.
56. Jaillard A, Hommel M, Mazetti P. Prevalence of stroke at high

- altitude (3,380 m) in Cuzco, a town of Peru. A population-based study. *Stroke* 1995;26(4):562-8.
57. Hornbein T, Townes B, Schoene R, Sutton J, Houston C. The cost to the central nervous system of climbing to extreme high altitude. *N Engl J Med* 1989;321:1714-9.
 58. Lipsitz LA, Hashimoto F, Lubowsky LP, Mietus J, Moody GB, Appenzeller O, *et al.* Heart rate and respiratory rhythm dynamics on ascent to high altitude. *Br Heart J* 1995;74(4):390-6.
 59. Sophocles A. high altitude pulmonary edema in Vail, Colorado: 1975-82. *West J Med* 1986;144:569-75. (resumen medline)
 60. Hultgren H, Marticorena E. High altitude pulmonary edema: Epidemiologic observations in Peru. *Chest* 1978;74:372-5.
 61. Lobenhoffer H, Zink R, Brendel W. High altitude pulmonary edema: Analysis of 166 cases. En: Brendel W, Zink R, editors. *High altitude physiology and medicine: Physiology of adaptation*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1982;pp:219.
 62. Serrano Dueñas M. Edema pulmonar de altura. Presentación de 21 casos. *Med Clin* 1998;110(12):446-9.
 63. Durmowicz A, Noordeweir E, Nicholas R, Reeves J. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema. *J Pediatr* 1997;130(5):838-40.
 64. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschop K, *et al.* High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000;12(3):246-52.
 65. Kleger G, Bartsch P, Vock P, Heilig B, Roberts LJ, Ballmer P. Evidence against an increase in capillary permeability in subjects exposed to high altitude. *J Appl Physiol* 1996;81(5):1917-23.
 66. Schoene R. Limits of human lung function at high altitude. *J Exp Biol* 2001;204(Pt 18):3121-7.
 67. Hohenhaus E, Paul A, McCullough R, Kucherer H, Bartsch P. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1995;8(11):1825-33.
 68. Goerre S, Wenk M, Bartsch P, Luscher T, Niroomand F, Hohenhaus E, *et al.* Endothelin-1 in pulmonary hypertension associated with high-altitude exposure. *Circulation* 1995;91(2):359-64.
 69. Walter R, Maggiorini M, Scherrer U, Contesse J, Reinhart W. Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *Eur J Appl Physiol* 2001;85(1-2):113-7.
 70. Bartsch P. High altitude pulmonary edema. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(1 Suppl):23 S-27S. (resumen Medline)
 71. Shimada H, Morita T, Kunimoto F, Saito S. Immediate application of hyperbaric oxygen therapy using a newly devised transportable chamber. *Am J Emerg Med* 1996;14(4):412-5.
 72. Schoene R. Control of breathing at high altitude. *Respiration* 1997;64(6):407-15.
 73. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller M, Revelly J, *et al.* Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics* 1999;19(6):1507-31.
 74. Hackett P, Creagh E, Grover F, Honigman B, Houston C, Reeves J, *et al.* High altitude pulmonary edema in persons without the right pulmonary artery. *N Engl J Med* 1980; 302:1070-3.
 75. Roggla G, Moser B, Domej W, Roggla M. Physical exercise impairs the acute stage of adaptation to moderate altitude. *Wien Med Wochenschr* 2000;150(8-9):195-6. (Resumen Medline)
 76. Grissom C, Roach R, Samquist F, Hackett P. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: Clinical efficacy and effect on gas exchange. *Ann Intern Med* 1992;116:461-5.
 77. Keller H, Maggiorini M, Bärtsch P, Oelz O. Simulated descent vs dexamethasone in treatment of acute mountain sickness: A randomized trial. *Br Med J* 1995;310:1232-5.
 78. Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S, Bärtsch P, Oelz O. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Med J* 1987;294:1380-2.
 79. Bernhard W, Schalick L, Delaney P, Bernhard T, Barnas G. Acetazolamide plus low-dose dexamethasone is better than acetazolamide alone to ameliorate symptoms of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1998;69(9):883-6. (resumen medline)
 80. Burtcher M, Likar R, Nachbauer W, Philadelphia M, Puhlinger R, Lammle T. Effects of aspirin during exercise on the incidence of high-altitude headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41(6):542-5.
 81. Bärtsch P, Maggi S, Kleger G, Ballmer P, Baumgratner R. Sumatriptan for high altitude headache. *Lancet* 1994; 344:1445.
 82. Broome J, Stoneham M, Beeley J, Milledge J, Hughes A. High altitude headache: Treatment with ibuprofen. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65:19-20. (resumen medline)
 83. Burtcher M, Likar R, Nachbauer W, Philadelphia M. Aspirin for prophylaxis against headache at high altitudes: Randomised, double blind placebo controlled trial. *Br Med J* 1998;316:1057-8.
 84. Murdoch DR. Focal neurological deficits and migraine at high altitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(5):637.
 85. Bartsch P. High altitude pulmonary edema. *Respiration* 1997;64(6):435-43.
 86. Schoene R, Roach R, Hackett P, Harrison G, Mills W. High altitude pulmonary edema and exercise at 4,400 meters on Mount McKinley. Effect of expiratory positive airway pressure. *Chest* 1985;87(3):330-3.
 87. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger G, *et al.* Inhaled nitric oxide for high altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996;334:624-9.
 88. West J. Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol* 1995;99(2):225-32.
 89. Ryujin D, Mannebach S, Samuelson W, Marshall B. Oxygen saturation in adult cystic fibrosis patients during exercise at high altitude. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(6):437-41.
 90. Schoene RB. Lung disease at high altitude. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:47-56.
 91. Allegra L, Cogo A, Legnani D, Diano PL, Fasano V, Negretto GG. High altitude exposure reduces bronchial responsiveness to hypo-osmolar aerosol in lowland asthmatics. *Eur Respir J* 1995;8(11):1842-6.
 92. Gourgoulianis K, Brelas N, Hatziparasides G, Papayianni M, Molyvdas. The influence of altitude in bronchial asthma. *Arch Med Res* 2001;32: 429-31.
 93. Sui G, Liu Y, Cheng X. Subacute infant mountain sickness. *J Pathol* 1988;155:161-5.
 94. Asensio E, Álvarez J, Lozano J, Farías A, Narváez R, Dorantes

- J, *et al.* Fibrilación auricular. Nuevos conceptos sobre una vieja enfermedad. *Gac Med Mex* 2001;137(5):445-58.
95. Velázquez O, Rosas M, Lara A, Pastelín G, Attié F, Tapia R, *et al.* Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Inst Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
96. Smith C. Blood pressures of Sherpa men in modernizing Nepal. *Am J Human Biol* 1999;11(4):469-79. (resumen medline)
97. Murdoch DR. Symptoms of infection and altitude illness among hikers in the Mount Everest region of Nepal. *Aviat Space Environ Med* 1995;66 (2):148-51.
98. Durmowicz A, Noordewier E, Nicholas R, Reeves J. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema. *J Pediatr* 1997;130(5):838-40.
99. Frolenko V, Zakharov G. Effects of high altitude on the morphofunctional state of mast cells of the subcutaneous connective tissue during physical exercise. *Aviakosm Ekolog Med* 1995;29(1):53-65. (resumen medline)
100. Basnyat B, Cumbo T, Edelman R. Infections at high altitude. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1887-91.
101. Escudero F, González G, Gómez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55(1):49-58.
102. Palmer S, Moore L, Young D, Cregger B, Berman J, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3,100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(5):1161-8.
103. McAuliffe F, Kametas N, Krampl E, Ernsting J, Nicolaidis K. Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108(9):980-5.
104. González G, Villena A. Low pulse oxygen saturation in postmenopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71(2):147-54.
105. González G, Gómez C. High serum follicle stimulating hormone (FSH) during perimenopause at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68 (2):159-61.
106. Alderman BW, Zamudio S, Baron A, Joshua S, Fernbach S, Greene C, *et al.* Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. *Int J Epidemiol* 1995;24(2):420-6.
107. Paranka M, Brown M, Thomas P, Peabody J, Clark R. Are very low birth weight infants born at high altitude at greater risk for adverse outcomes? *J Pediatr* 2001;139(5):669-72.
108. López-Camelo J, Orioli I. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: Hints on causality. *Genet Epidemiol* 1996;13(5):469-81. (resumen medline)
109. Khalid M, Ali ME, Ali K. Full-term birth weight and placental morphology at high and low altitude. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57(3):259-65.
110. Huicho L, Pawson I, León-Velarde F, Rivera-Chira M, Pacheco A, Muro M, *et al.* Oxygen saturation and heart rate in healthy school children and adolescents living at high altitude. *Am J Human Biol* 2001;13(6):761-70. (resumen medline)
111. De Meer K, Heymans H, Zijlstra W. Physical adaptation of children to life at high altitude. *Eur J Pediatr* 1995;154(4):263-72.
112. Levine B, Stray-Gundersen J. "Living high-training low": Effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 1997;83(1):102-12.
113. McClelland G, Hochachka P, Reidy S, Weber J. High-altitude acclimation increases the triacylglycerol/fatty acid cycle at rest and during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(3):E537-44.
114. Pyne D, Gleeson M, McDonald W, Clancy R, Perry C, Fricker P. Training strategies to maintain immunocompetence in athletes. *Int J Sports Med* 2000;21(Suppl 1):S1S-60S. (resumen medline)
115. Bartscher M, Likar R, Nachbauer W. Effects of aspirin during exercise on the incidence of high-altitude headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41(6):542-5.
116. Friedmann B, Bartsch P. High altitude training: Sense, nonsense, trends. *Orthopade* 1997;26(11):987-92. (resumen medline)
117. Butterfield G. Nutrient requirements at high altitude. *Clin Sports Med* 1999;18(3):607-21. I viii (resumen medline)
118. Bartscher M, Bachmann O, Hatzl T, Hotter B, Likar R. Cardiopulmonary and metabolic responses in healthy elderly humans during a 1-week hiking programme at high altitude. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(5):379-86. (resumen medline)
119. Bailey D, Davies B, Romer L, Castell L, Newsholme E, Gandy G. Implications of moderate altitude training for sea-level endurance in elite distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;78(4):360-8. (resumen medline)
120. Schneider A, Greene R, Keyl C, Bandinelli G, Passino C, Spadacini G. Peripheral arterial vascular function at altitude: Sea-level natives *versus* Himalayan high-altitude natives. *J Hypertens* 2001;19(2):213-22.
121. Brimkulov N, Abdulina A, Davletalieva N, Bakirova A, Karamuratov A, Mirrakhimov M. The rehabilitation under alpine conditions of the participants in the cleanup of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station who are ill with chronic bronchitis. *Ter Arkh* 1996;68(3):34-7. (resumen medline).

Artículo de revisión

Hepatitis C

Hugo Mendieta Zerón*

Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) es el agente etiológico más común, concomitante con la transfusión sanguínea y con la hepatitis de la comunidad no-A, no-B, con una seroprevalencia mundial estimada de 1%. Este virus RNA se identificó en 1988 y hasta la fecha se reconocen seis genotipos. La infección por el VHC se vincula con una plétora de alteraciones inmunológicas y autoinmunitarias. Los mecanismos propuestos de su patogenicidad son: 1) El VHC es directamente citotóxico, 2) ocurre una reactividad citotóxica de células T, 3) el alto promedio de mutaciones en la región hipervariable del genoma viral (la región Es/NS1), le permite al virus escapar de la respuesta inmunitaria humeral y celular del huésped, 4) los monocitos y macrófagos infectados pueden contribuir al daño del hepatocito. El tratamiento farmacológico actual para la hepatitis C crónica es una dosis semanal subcutánea de interferón pegilado, en combinación con una dosis diaria de ribavirina, con una respuesta serológica sostenida de cerca del 55% de los pacientes infectados.

Palabras clave: hepatitis, patogénesis, tratamiento, virus.

Etiology

Hepatitis C is an agent that persists in tissue for years by escaping the immune system, damaging its host while simultaneously being associated with autoimmune hepatitis as well as other putative autoimmune diseases.¹ Infection with hepatitis C virus (HCV) causes chronic hepatitis C (CHC) in at least 50% of patients.²

HCV is the major etiological agent associated to transfusion and community acquired non-A, non-B hepatitis with an estimated worldwide seroprevalence of approximately 1%.³ Those at greatest risk for HCV infection are patients with history of intravenous drug use, and blood transfusion. Cross-sectional studies report a 1% to 3%

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) is the major etiological agent associated to blood transfusion and community acquired non-A, non-B hepatitis with an estimated worldwide seroprevalence of approximately 1%. This RNA virus was identified in 1988; until now six distinct major genotypes have been identified. HCV infection is associated with a plethora of immune and autoimmune perturbations. The proposed mechanisms of the pathogenicity are: 1) HCV is directly cytotoxic; 2) there is a cytotoxic T cell reactivity to HCV determinants; 3) the high mutation rate in the hypervariable region of the viral genome (the Es/NS1 region) allows the virus to escape the host's humeral and cellular immune defense, and, 4) monocytes and macrophages infected with HCV may contribute to the hepatocyte injury. The current standard pharmacologic treatment of chronic HCV is weekly subcutaneous peginterferon in combination with daily oral ribavirin, which results in sustained virologic response in approximately 55% of chronically infected patients.

Key words: hepatitis, pathogenesis, treatment, virus.

lifetime risk for infection in sexual partners of patients with known HCV infection. The reported estimated risk for mother-to-infant transmission of HCV infection has varied widely, ranging from 0% to 20%. HCV transmission during normal household events is extremely uncommon.

In 1988 it was identified the linear, single-stranded RNA virus of the hepatitis C, with positive polarity consisting of 9,400 nucleotides and a single open reading frame that codes for a viral protein of approximately 3,000 amino acids.⁴ Although six distinct major genotypes have been identified, recently numerous sub-species of HCV have been defined by nucleotide mapping. All are antigenically identical for the purpose of detection of the disease. The 5' end of the genome consists of an untranslated highly conserved region adjacent to the genes for various structural proteins such as the nucleocapsid core and the viral surface protein. On the other hand, the envelope proteins are encoded for a hypervariable region, which varies markedly from viral isolate to viral isolate and sometimes even within viral agents isolated from the same patient at different time periods during the course of infection (quasi-species); this is why no vaccine against HCV is available.

* Servicio de medicina interna, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México. D F. Torre de Especialidades. Sanatorio Toluca. Toluca, México.

Correspondencia: Hugo Mendieta Zerón. Felipe Villanueva sur núm. 1209, Col. Rancho Dolores, 50170, Toluca, México. Tel.: (01)722-217-6605. E-mail: mezh_74@yahoo.com
Recibido: noviembre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Subtypes

HCV is the most variable virus among the hepatitis viruses. The hypervariable region of the virus genome codes for its envelope proteins. As a result, these proteins vary from isolate to isolate and even within the same patient studied across time.

Genotyping may be clinically important as different genotypes may have different clinical outcomes in terms of their disease activity, potential for chronicity, replication efficiency and response to medical treatment.

In the recently developed consensus system, the various HCV genotypes have been numbered in the order of their discovery using Arabic numerals starting with 1a and extending through 6a. Subtypes within a genotype are identified by lower-case letters that follow the major type classification.

Physiopathology

Because HCV-RNA can not integrate into the host's genome, it remains a mystery how HCV leads to the development of hepatocellular carcinoma. HCV is thought to be directly cytopathic for hepatocytes.

The HCV persists for decades in the infected host. The injury in most cases of HCV disease is of low grade and chronic, not severe, fulminating hepatitis due to HCV is rare.

The role of the immune system in HCV disease is unclear but we know that immune suppression accelerates the natural history of the disease. Also, we know that HCV infection is associated with a plethora of immune and autoimmune perturbations.

It is widely believed that the host's immune response to HCV envelope epitopes is the driving force for the numerous quasi species that exist and enable the virus to persist an immune response directed against it.

The immune response to HCV may include the development of rheumatoid factor, antinuclear antibodies (ANA), anticardiolipin, antithyroid and anti-liver/kidney/microsomal antibodies (anti-LKM), as well as HCV/anti-HCV immune complex formation and deposition, cryoglobulins that may explain the cause of mixed essential cryoglobulinemia, and has been associated with membranous and membranoproliferative glomerulonephritis.⁵

It has been established that HCV exist in plasma in two distinct forms: free virus and virus complexed to antibodies.⁶ The latter form may be neutralized virus. The formation of

neutralizing anti-HCV antibodies might prevent the spread of infection to neonates from infected mothers.

The proposed mechanisms of the pathogenicity are: 1) HCV is directly cytotoxic, 2) there is a cytotoxic T cell reactivity to HCV determinants and may also determine disease activity or outcome, 3) the high mutation rate in the hypervariable region of the viral genome (the E2/NS1 region) allows the virus to escape the host's humeral and cellular immune defense, and, 4) monocytes and macrophages infected with HCV may contribute to the hepatocyte injury caused by the virus by secreting cytokines that enhance liver cell injury.

HCV infected plasma cells and persistent HCV infection facilitate the expression of B cell associated immunologic processes leading to immunoglobulins production which have cryoglobulin and rheumatoid factor activity. HCV infection enhances the expression of HLA antigens on infected cells, the number of activated T lymphocytes within infected tissues and the presentation of autoantigens to both T and B cells.

Histological spectrum extends from normal histology to extensive inflammation with advanced fibrosis or cirrhosis.

Diagnosis

Out of people with known HCV infection, only 25% to 30% seek medical attention for symptoms attributable to HCV infection; however, many of these symptoms, such as fatigue, are nonspecific.⁷ Current methods are not enough to identify all cases with active HCV infection and these "occult cases" are detectable only with HCV-RNA testing. HCV can infect cells other than hepatocytes, such as peripheral mononuclear cells, pancreatic cells, and salivary glands, as is the case of HBV.^{8,9}

HCV may elevate liver enzymes only minimally or transiently, and serum transaminases may be normal in the setting of histologically proved cirrhosis.¹⁰

The detection of HCV-RNA using PCR (polymerase chain reaction) techniques is the most sensitive method for detecting HCV currently available. With this technique, HCV-RNA can be detected within a few days to few weeks of exposure to HCV, well before the appearance of any form of anti-HCV, and it persists throughout the duration of the infection. In chronic HCV infection, the virus may be detectable only intermittently.

Qualitative and quantitative PCR are possible using serum and liver tissue. Only at HCV-RNA levels lesser than

3.5×10^5 genome equivalents/mL of serum the qualitative assays are useful. A minus strand of RNA is produced from the RNA with the help of a RNA dependent RNA polymerase.

Most common diagnostic testing relies on identifying the presence of anti-HCV antibodies in the sera of infected patients using enzyme immunoassay (EIA) and recombinant immunoblot assay (RIBA) methodology. The sensitivity of second-generation HCV EIA appears to be approximately 80 to 90%, although there may be a high level of nonspecificity (as high as 50%) using confirmatory, second generation RIBA (RIBA-2) in low-risk populations.

The presence of anti-HCV antibodies by the highly sensitive and specific RIBA-2 in the presence of elevated serum transaminase levels is believed to be diagnostic of HCV infection, although false-positive results are known to occur. Third-generation EIA and RIBA assays improve sensitivity slightly, but do not improve specificity significantly.^{10,11}

Liver biopsy in HCV-infected patients is useful for gauging disease severity and ruling out other causes of hepatitis. The characteristic morphological features of HCV infection include steatosis, lymphoid aggregation within the portal triads, and infiltration of the interlobular bile ducts with lymphocytes and plasma cells.¹²

Despite advances in the detection methods available for identifying cases of HCV, 5% of patients with chronic liver disease continue to have cryptogenic disease. Almost a half of the patients with cryptogenic hepatitis have been transfused.

Disease

Hepatitis C virus infections become chronic in more than 80% of the patients. CHC infection is a frequent cause of end stage liver disease and is associated with the development of both liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The mean time of development of chronic hepatitis C, cirrhosis and hepatocellular carcinoma is respectively 10, 21 and 28 years.

A major question is whether or not an association between autoimmune hepatitis (AH) and CHC infection exists.

Patients with CHC have detectable autoantibodies, specially the liver kidney microsomal (LKM) autoantibody. Additionally, antinuclear (ANA) and smooth muscle antibodies occur at higher frequencies.

GOR, which is a naturally occurring pentadecapeptide, is an epitope that is readily recognizable by the host's cellular immune responses and there is a strong relationship between seropositivity for antibody to GOR and LKM antibodies and HCV infection.

A structural similarity between the target of these antibodies and proteins produced by the HCV appears most likely. As a result, an HCV infection can initiate an immune response to structurally similar host's antigens turning them into auto-antigens.

Treatment

It is essential to determine the precise relationship between HCV and autoimmunity before starting any treatment because interferon (IFN)-alpha may precipitate or exacerbate autoimmune disease symptoms; by the other hand, HCV-related autoimmune disease has been treated successfully with corticosteroids, azathioprine, and cyclophosphamide, although HCV viremia persists and may worsen.

Essential HCV replication proteins are logical targets for anti-HCV therapy. A multifunctional enzyme, the NS3 is one of these putative essential proteins.

With IFN treatment, responders typically experience a rapid decline in their serum alanine-amino-transferase (ALT) level, but IFN can produce a deleterious effect in patients with a coexistent autoimmune disease.

Prospective randomized clinical trials have demonstrated that both recombinant and lymphoblastoid alpha interferon were effective in the treatment of chronic hepatitis C.

In a review of 52 randomized clinical trials of chronic hepatitis C¹³ interferon (alpha-2a, alpha-2b, alpha-2c and lymphoblastoid [natural] interferon) initially induced ALT normalization in 1499/2927 patients (51.2%), but due to a high relapse rate (>50%), only 482/2218 (21.7%) still had normal ALT values three months after interferon therapy had been stopped. The long term response rate significantly increased with increasing weekly doses and with the duration of interferon therapy ($r=0.25$ and 0.38 with $p<0.01$, respectively). Correspondingly, the response rate was correlated most closely with the total dose of interferon given ($r=0.49$, $p<0.001$). The presence of cirrhosis is associated with markedly reduced short and long-term response to interferon.

Current therapy for infection with HCV involves treatment with alpha-interferon, alone or in combination with ribavirin. Such treatment is only effective for a minority of patients.¹⁴

Therapy with ribavirin leads to diminishment in serum aminotransferase concentrations in 50 to 60 percent of patients and, if given for 12 months, to some degree of histological improvement. Combination therapy of interferon alpha and ribavirin is most helpful in patients, with a higher rate of long-term response (40-77%).

A broadly effective antiviral therapy for the treatment of infections with hepatitis C viruses has yet to be developed. One of the approaches was the development and design of specific small molecule drugs to inhibit the proteolytic processing of the polyprotein.¹⁵

Peginterferon in combinations with ribavirin has become the facto standard of care for treatment of chronic HCV infection. In subgroup analysis, sustained virologic response was of 42% in patients infected with genotype 1 and was of 82% in patients infected with genotype 2 or 3.¹⁶

Specific cytokines elaborated during HCV infection have not been thoroughly elucidated, but interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-10, and interferon-gamma have been reported significantly elevated in HCV infected patients compared with normal controls.¹⁷

Liver transplantation is a well-accepted, life-saving, surgical treatment that is available at many different medical centers.¹⁸ It is the only therapeutic option for the patient with end-stage liver disease for whom alternative medical and surgical treatments have been exhausted. Controversies still exist such as who are the best candidates for a liver transplant due to differing survival rates and the risk of recurrent disease.¹⁹

Examples of controversial indications include alcoholic liver disease, viral liver disease, and hepatic cancer.^{18,19} Liver transplantation needs immune suppression and is associated with progressive HCV disease. Recurrent infection can jeopardize the donor liver as a result of a viral infection and is associated with multiple rejection episodes.

Many liver transplant recipients with and without overt clinical (biochemical) hepatitis are viremic. The majority (>95%) of those who are viremic pre-transplant will be viremic after transplantation. It is established that HCV infection must be treated before liver transplant.

The current recurrence rate of hepatitis C virus-related hepatitis is of 72% at 1 year. The incidence of new acquired HCV infection is of 20% at 4 years. Liver histology is essential to identify whether or not post-transplant hepatitis is present.

Conclusions

Hepatitis C virus infection is the most frequent cause of post-transfusion hepatitis and chronic viral hepatitis, which lead to the development of chronic liver disease, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. HCV infection is associated with a broad spectrum of autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, thyroiditis, autoimmune liver disease, etc.

Liver transplantation is the only therapeutic option for the patient with end-stage liver disease for whom alternative medical and surgical treatments have been exhausted. Although it is a well-accepted, life-saving and available at many different medical centers in the United States, surgical treatment is not a common procedure in Mexico.

Interferon alpha has successfully reduced viremia/transaminitis, cryoglobulins, proteinuria and nephritis, but recurrent disease manifestations are frequent after discontinuation of therapy.

Current therapy for infection with HCV involves treatment with alpha-interferon in combination with ribavirin, but a broadly effective antiviral therapy has yet to be developed.

The current standard of pharmacologic treatment of chronic HCV is weekly subcutaneous peginterferon in combination with daily oral ribavirin, which results in sustained virologic response in approximately 55% of chronically infected patients. Side effects of interferon therapy include myalgias, fever, nausea, irritability and depression.²⁰

Although it is clear that the presence of an antinuclear antibody does not adversely affect the outcome of interferon therapy, such patients should be carefully monitored while receiving interferon for the development of autoimmune diseases, such as thyroiditis, rheumatoid arthritis, psoriasis, and systemic lupus erythematosus.²¹

Given its antiviral response, it is speculated that interferons and their immunoregulatory effects play major roles in response to HCV infection. Recently it has been reported a new drug, the collagen-polyvinylpyrrolidone (clg-pvp) with immunoregulatory actions;²² these properties could be a new option for the treatment of HCV infection, although clinical trials need to be done.

REFERENCES

1. Bayraktar Y, Van Thiel DH, Gurakar A. Hepatitis C and the controversies it creates relative to liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1996;43:873-

- 81.
2. Sherlock DS. Viral hepatitis C. *Curr Opin Gastroenterol* 1993;9:341-8.
 3. Purcell RH. Hepatitis C virus: Historical perspective and current concepts. *FEMS Microbiol Rev* 1994;14:181-92.
 4. Houghton M, Weiner A, Han J, *et al*. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral diseases. *Hepatology* 1991;14(2):381-8.
 5. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26(4):689-701.
 6. Hijikata M, Shimizu Y, Kato H, *et al*. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: Evidence for circulating immune complexes. *J Virol* 1993;67:1953-8.
 7. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
 8. Muller HM, Pfaff E, Goeser T, *et al*. Peripheral blood leukocytes serve as a possible extrahepatic site for hepatitis C virus replication. *J Gen Virol* 1993;74: 669-76.
 9. Feray C, Zignego AL, Samuel D, *et al*. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection. *Transplantation* 1990;49(6):1155-8.
 10. Alter HJ. To C or not to C: These are the questions. *Blood* 1995;85:1681-95.
 11. De Medina M, Schiff ER. Hepatitis C: Diagnostic assays. *Semin Liver Dis* 1995;15:33-40.
 12. Freni MA, Artuso D, Gerken G, *et al*. Focal lymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: Occurrence, immunohistochemical characterization, and relations to markers of autoimmunity. *Hepatology* 1995;22:389-94.
 13. Niedereu C, Heintges T, Häussinger D. Treatment of chronic hepatitis C with alfa-interferon: An analysis of the literature. *Hepatogastroenterology* 1996;46:544-56.
 14. Hino K, Sainokami S, Shimoda K, Lino S, Wang Y, Okamoto H, *et al*. Genotypes and titers of hepatitis C virus for predicting response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1994;42:299-305.
 15. Kwong A. Hepatitis C virus NS3/4A protease. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:485-90.
 16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, *et al*. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
 17. Cacciarelli TV, Martinex OM, Gish RG, *et al*. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: Pre and post-treatment with interferon alfa. *Hepatology* 1996;24:6-9.
 18. Dienstag. Liver transplantation. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, *et al*, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed, New York: McGraw-Hill, 1994 vol. 2;pp:1501-4.
 19. Van Thiel DH, Carr B, Iwalsuki S, *et al*. Liver transplantation for alcoholic liver disease, viral hepatitis and hepatic neoplasm. *Transplantation Proc* 1991;23:1917-21.
 20. Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;136(10):747-57.
 21. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, *et al*. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: Comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561-6.
 22. Rodríguez-Calderón R, Furuzawa-Carballeda J, Corchado A, Kröttsch E. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cytokine downmodulation. *Wound Rep Reg* 2001;9(2):166.

Artículo de opinión

El significado actual de *primum non nocere*

Alberto Lifshitz*

Introducción

La traducción de la locución latina *primum non nocere* atribuida a Hipócrates, acepta varias interpretaciones, aunque con algunas diferencias sutiles entre ellas, su esencia es la misma: *Primero no hacer daño. Sobre todo no hacer daño. Ante todo no hacer daño. Primero que nada no dañar. Antes que nada no dañar.* Su intención es, entonces, recordar al médico su deber de no causar daño; deber prioritario en la jerarquía de las obligaciones éticas, según se muestra en el libro de William Frankena,¹ expresadas en orden de mayor a menor compromiso.

- La obligación de no producir un daño o un mal.
- La obligación de prevenir el daño o el mal.
- La obligación de remover o retirar lo que daña.
- La obligación de promover lo que hace bien.

Se da por entendido que ningún médico tiene la intención de dañar. Más aún, el médico se considera “la segunda víctima” cuando surge un daño iatrogénico, no sólo por el riesgo que implica exponerse a las demandas, sino porque se enfrentan culpas y remordimientos cuando el profesional responsable se percata del perjuicio al enfermo.²

Pero aún el daño involuntario significa una responsabilidad ética, en tanto que, por ejemplo, intervenga la falta de previsión y los errores evitables, aún más cuando hay negligencia, ignorancia o fraude. Esta afirmación, “sobre todo”, “antes que nada”, “primero que nada” destaca lo paradójico que resulta en una profesión que tiene el propósito de hacer el bien, pueda dañar y en la que a veces sería preferible ni siquiera intentar hacer el bien, si al hacerlo el resultado fuera un daño.

* Director general, Centro Médico Medisalud.

Correspondencia: Dr. Alberto Lifshitz G. Prolongación Paseo de la Reforma núm. 19, Col. Paseo de las Lomas, México, DF, CP 01330. Recibido: octubre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El doble efecto de las acciones del médico

En su interpretación más literal el *primum non nocere* provocaría una parálisis operativa pues obligaría a evitar cualquier acción médica, dado que todas ellas tienen el riesgo de dañar. El daño potencial es inherente a la práctica médica. De hecho, cada una de las acciones del doctor tiene un efecto bueno y un efecto malo: la extirpación de un tumor puede salvar la vida, pero produce dolor y a veces discapacidad y mutilación; todos los medicamentos tienen efectos adversos, además del efecto benéfico; administrar una inyección propicia, desde luego, el acceso del medicamento al sitio en el que debe actuar, pero también un poco de dolor y conlleva el riesgo teórico de lesionar un nervio o provocar un absceso. Esta duplicidad de efectos se regula éticamente bajo el llamado “principio del acto de doble efecto.”³ Este principio señala que es lícito realizar una acción de la que se siguen dos efectos, uno bueno y otro malo, siempre y cuando se satisfagan cuatro condiciones:

1. La acción en cuestión ha de ser buena o, al menos, no mala; es decir, indiferente o permitida.
2. No se desea el mal resultado; no entra en la intención del agente causar mal alguno.
3. El buen resultado no es consecuencia del mal, es decir, no se usa un mal como medio para obtener el fin (bueno), sino que aquél es un hecho colateral nada más.
4. Lo bueno tiene que ser proporcionado, es decir, en el resultado final el bien obtenido debe superar al mal accidental acumulado.

Para ilustrar este principio mencionaremos el ejemplo de una mujer embarazada con cáncer en el cuello uterino,⁴ y que la única posibilidad de curación implicaría una histerectomía que, necesariamente, provocaría la muerte del feto inviable. Abstenerse de alguna acción terapéutica llevaría a la muerte de ambos, madre e hijo, mientras que con la histerectomía podría preservarse la vida de la madre. Si se aplican las reglas del “acto del doble efecto” la histerectomía

es, en sí misma, buena por su acción curativa del cáncer; entonces, la intención del ejecutante no es la de provocar la muerte del feto sin salvar, al menos, una vida; el buen resultado no depende de que el feto muera y se podría pensar que el resultado final es que el bien supera al mal, pues tendríamos un muerto en vez de dos.

Práctica heroica vs curación natural

Los médicos están entre dos tendencias extremas con respecto a ejercer su profesión. Históricamente una de ellas es la llamada “práctica heroica” en la que lo importante es salvar la vida, sin importar que se cause sufrimiento o daño marginal; o bien la pasión terapéutica y los tratamientos excepcionales, fútiles u optativos. La otra tendencia es la de los partidarios de la “curación natural”, en la que su intervención es lo menos posible para permitir actuar a las fuerzas de la naturaleza que se supone son benéficas (*vis medicatrix naturae*) y el nihilismo terapéutico. Los primeros llegan a producir daños por exceso (comisión) y los segundos, por insuficiencia (omisión). La mayoría de los médicos se encuentran lejos de los extremos; sin embargo, hay colegas y especialidades que se aproximan a alguno de ellos de manera peligrosa; como por ejemplo, la cirugía, los cuidados intensivos y las áreas intervencionistas de la cardiología o la imagenología que tienden a la “práctica heroica”; y las especialidades más generales se dirigen a la “curación natural”. En la organización actual de los servicios de salud también se identifican modelos que promueven, en uno u otro sentido, la iatrogenesis por comisión e incentivan la sobre-utilización de los servicios y tratamientos, y hacia la iatrogenesis por omisión, ya que algunos practicantes se niegan a realizar los estudios indispensables o a administrar los tratamientos necesarios, apoyándose en el déficit financiero o en la falta de respuesta de los administradores.

El principio de no maleficar

La obligación de no hacer daño se consagra en uno de los principios de la ética médica contemporánea, el llamado “principio de no maleficar” que, junto con el de respeto a la autonomía, beneficio y justicia, constituyen la tetrada en que se sustentan, éstos los propusieron Beauchamp y Childress⁵. También es la más representativa de la ética médica norteamericana actual.⁶

El daño iatrogénico se reconoce como una de las causas de enfermedad o lesión.⁷ Si dentro de este daño potencial se consideran no sólo las consecuencias físicas sino también

las psicológicas, morales, económicas y otras se tiene que admitir que los médicos (o los sistemas médicos) están entre los agentes etiológicos dañinos más comunes para los pacientes. El Instituto de Medicina de Estados Unidos publicó en el año 2000 un texto llamado “Error es humano o Construyendo un sistema de salud más seguro”⁸ en el que se estiman unas 98,000 muertes anuales por errores médicos, cifra que excede la de muerte por accidentes de vehículos automotores (43,458), cáncer de mama (42,297) o infecciones por VIH (15,516). Se calcula que más del 13% de los ingresos a un hospital se deben a efectos adversos por el diagnóstico o el tratamiento y que casi 70% de las complicaciones iatrogénicas son prevenibles.⁹

El calificativo de daño iatrogénico puede resultar injusto si se parte de la idea de que muchas de las consecuencias nocivas de los actos médicos dependen más bien de las condiciones en que éstos se efectúan, por ejemplo, sin los recursos necesarios o atendiendo a normas inconvenientes. Sharp y Fadenlo han propuesto el término de *daño comiogénico* (del griego *komein*, misma raíz de *nosocomio* o *manicomio*) para referirse a los perjuicios provocados por médicos, enfermeras, técnicos, personal administrativo o de apoyo, farmacéuticos; fabricantes de medicamentos o de material de curación, políticos de la salud o administradores.

Aceptar que la probabilidad de producir daño está implícita en las acciones de los doctores no significa dejar de reconocer que una proporción alta de estos perjuicios es evitable, en especial en los que resultan por negligencia, falta de previsión, errores, fraude o ignorancia injustificable. Ciertos daños iatrogénicos, como la alopecia por quimioterapia antineoplásica o el hipercortisolismo por el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria grave no sólo no son evitables sino que pueden justificarse desde el punto de vista de los beneficios obtenidos; estos daños se suelen llamar predecibles, anticipados, justificados, conscientes, necesarios, inocentes, explicables o calculados. Una reacción alérgica o idiosincrásica a un medicamento, a pesar de que se hizo un interrogatorio al respecto y se tomaron las medidas para minimizarla, también puede resultar inevitable; este daño se conoce como aleatorio, impredecible o accidental. Pero, a partir de la experiencia en otros ámbitos se constituye el concepto de “accidente o error latente”, que es el que se “espera que ocurra”, y que permite una reducción significativa en la frecuencia de las consecuencias indeseables,¹¹ como en las empresas de aviación.

El daño y las teorías éticas

El juicio de los resultados que se hace a partir sólo de los daños, sin considerar las circunstancias y el proceso –juicio de los pacientes, los familiares, la sociedad, los medios de comunicación y muchas veces los abogados– deja de lado el análisis del cumplimiento estricto de cada uno de los estándares de la profesión y, a pesar de ello, ocurrió un desenlace desafortunado. El daño iatrogénico se puede, entonces, valorar desde una perspectiva teleológica a partir de los resultados de una acción o la perspectiva deontológica si se considera la acción misma por sí misma. En otras palabras, en el primer caso el daño obliga a considerar que las acciones precedentes no fueron éticamente correctas, siendo esto independiente de que se ajustaran o no a las reglas y preceptos que regulan tales acciones. En el segundo caso se califica si las acciones se hicieron conforme a las reglas establecidas, aunque el resultado no haya sido bueno. Lo peculiar de la sociedad contemporánea es que estas dos teorías éticas coexisten, que a veces se aplica una y a veces otra, lo que origina confusiones y contradicciones.

Más que no hacer daño, el precepto *primum non nocere* considera una auténtica ponderación del cociente beneficio/daño, es decir, decidir en qué casos vale la pena correr el riesgo de producir un daño, si el beneficio será superior, intentando disminuir al máximo tanto el riesgo y la magnitud del daño mismo.¹² Por supuesto, se incluye la obligación de no producir el daño evitable como el dolor posoperatorio o el del paciente terminal, de igual forma, no generar angustia innecesaria, no crear en el paciente dependencias superfluas, no incrementar las culpas relacionadas con la enfermedad y prevenir los gastos evitables.

El regreso a la idea de valorar al paciente sobre cualesquiera otros intereses resalta el concepto de evitarles daños o sufrimientos, ya que en distintas épocas han competido con el paciente –como interés primario incuestionable de los médicos–, los valores académicos, la preservación del buen nombre del facultativo o de la institución, la necesidad de conservar el empleo, el cumplimiento del protocolo de investigación, y ya no se diga, los valores económicos o promocionales.

El llamado “estatuto de profesionalismo para el nuevo milenio”¹³ está destinado a sustituir al juramento hipocrático si alcanza el consenso suficiente. Éste propone entre sus principios, la primacía del bienestar del paciente y su autonomía, con el compromiso de los médicos de mantener la competencia profesional, la honestidad con los pacientes,

una relación respetuosa con ellos y una atención con alta calidad, además de fidelidad al conocimiento científico, responsabilidad profesional y confiabilidad en el manejo de los conflictos de intereses.

Alternativas para reducir el daño

Si se admite que el daño iatrogénico no es evitable en términos absolutos, sí lo es en términos relativos y conviene analizar lo que se puede hacer para reducirlo al mínimo. El propio estudio del Instituto de Medicina de Estados Unidos propone algunas medidas que podrían adoptar los gobiernos.¹⁴ La reciente e indudablemente creciente regulación social de la práctica médica, en la que los médicos somos vigilados por nuestro paciente, la comunidad, los grupos organizados y colegas ha reducido la excesiva libertad de que los médicos gozaban para, literalmente, hacer lo que quisieran con los enfermos, e introduce una saludable supervisión que, si no llega a extremos ni se trata visceralmente, puede contribuir a mejorar la práctica médica.

Si se considera que los riesgos de errores o accidentes ocurren con frecuencia cuando el médico y el personal son inexpertos, se trata de procedimientos nuevos, los pacientes están entre la vida y la muerte. Cuando se dan cuidados intensivos o atención de urgencia y la estancia en el hospital es prolongada conviene pensar que todas estas condiciones son un “accidente o error latente” y es indispensable extremar las medidas precautorias.

Igual que los estudiantes no suelen denunciar a sus compañeros cuando copian en el examen porque catalogan el compañerismo por encima de la honestidad, los médicos no solemos denunciar los fraudes que se cometen contra la salud y contemporizamos con su existencia. Tal vez la conciencia de lo complejas que son las decisiones médicas nos limita para ser jueces de las acciones de otros, y los ejemplos en los que algunos compañeros, por parecer salvadores, influyen en la percepción de los pacientes o sus familiares en contra de un colega, ha vuelto prudentes a los médicos. No obstante, deberían ser los primeros en denunciar las prácticas fraudulentas y encontrar algún sistema para combatir las.

El mejor frente que se puede dar ante el “movimiento de emancipación de los pacientes” es arraigarse a los valores y principios de la profesión. El respeto a la autonomía del paciente en la medida en que lo alienta a participar en las decisiones que le conciernen, también lo hacen responsable informado, de tal modo que difícilmente podrá

sentirse engañado o defraudado. Incluso, el término “consentimiento” ya se ha superado, y en la medida en que el médico se convierta en un consejero y asesor, más que en alguien que decida de manera paternalista, los resultados serán compartidos.¹⁵

Debiera retomarse la enseñanza de la ética y de los valores, no tanto como una asignatura curricular concreta sino en la creación de espacios para la reflexión cotidiana a propósito de los casos de todos los días. La propuesta de la medicina basada en la evidencia que recomienda la mejor alternativa existente procedente de la investigación científica para la atención individual de los pacientes, con seguridad reducirá los daños involuntarios al enfermo.

En cuanto a la posibilidad de evitar los errores y accidentes se puede tomar el ejemplo de las compañías de aviación,¹⁶ que sistematizan los procesos con protocolos que consideran los errores latentes, los individuos de alto riesgo y las circunstancias. Otra propuesta, tomada de las mismas compañías, es la de aprender de los errores; con este propósito se han diseñado actividades académicas que complementan las sesiones anatómico-clínicas, pero que se centran en los errores de los médicos y en la seguridad de los pacientes,¹⁷ con una metodología cuidadosa y respetando la confidencialidad. Se ha considerado la conveniencia de separar los errores de las culpas, de instituir un sistema para reportar errores y accidentes, de diferenciar los errores de los eventos adversos y de catalogarlos en significativos o no significativos.¹⁸⁻²¹

Algunas propuestas al alcance del médico

En resumen, más que dar preponderancia a la obligación de no hacer daño en términos absolutos o en sentido abstracto, hoy, el precepto *primum non nocere* se puede concretar en las siguientes sugerencias para los médicos:

- Refrendar el compromiso con el paciente antes que con nada ni nadie.
- Sistematizar o protocolizar los procedimientos para prevenir las contingencias y minimizar los riesgos.
- Evitar a toda costa el sufrimiento innecesario.
- Valorar siempre los beneficios en función del riesgo.
- Evitar las acciones superfluas o excesivas.
- Mantenerse actualizado y apto para ofrecer siempre la mejor alternativa.
- Minimizar la magnitud de los desenlaces dañinos inevitables.

- Prescribir sólo lo indispensable.
- Consultar las dosis e indicaciones de los medicamentos; no hay ningún desdoro en hacerlo frente al paciente.
- Si hay una persona más apta que uno para realizar un procedimiento, referirle al enfermo o solicitarle asesoría y supervisión.
- En igualdad de circunstancias, elegir la opción menos costosa.
- Denunciar fraudes y charlatanes. Es indispensable crear un sistema para ello, en donde se eluda el riesgo del canibalismo por razones de competencia comercial.
- Dedicar tiempo suficiente a las explicaciones.
- Informar debidamente al paciente de los riesgos y de la necesidad de notificar al médico sobre los eventos adversos.
- Considerar la autodeterminación del paciente competente y hacerlo participar en las decisiones que le conciernen.
- Analizar los propios errores para corregir los defectos y superar la ignorancia. Ello significa una práctica reflexiva y dialéctica que eluda las rutinas.

Es seguro que hay muchas recomendaciones más, pero todas se centran en el arraigo de los valores y principios ancestrales de la profesión, en el cuidado y el esmero que se deben poner en el trabajo, en la sistematización de los procedimientos, la autocrítica honesta y el aprovechamiento de las estrategias útiles en otros campos.

REFERENCIAS

1. Citado por Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001;pp:114.
2. Leape LL, Berwick DM. Safe health care: Are we up to it? Br Med J 2000;320:725-26.
3. Sádaba J. Diccionario de ética. Barcelona: Editorial Planeta, 1997;pp:93.
4. Durand G. La bioética. Bilbao: Editorial Desclée de Brorouwer, 1992;pp:23-28.
5. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001.
6. Gracia D. Planteamiento general de la bioética. En: Couceiro A, editor. Bioética para clínicos. Madrid: Editorial Triacastela, 1999;pp:9-35.
7. Guarner V. Nuevas tecnologías y nuevos daños iatrogénicos. Gac Med Mex 1995; 131:533-51.
8. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human. Building a safer health system. Washington: National Academy Press, 2000.
9. Sharpe VA, Faden AI. Medical Harm. Historical, conceptual and ethical dimensions of iatrogenic illness. United Kingdom:

- Cambridge University Press, 1998;p:1.
10. *Op cit*; p:117.
11. Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: What we have learned. *Ann Intern Med* 2000;132:763-7.
12. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. *Clinical ethics*. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1992;pp:15.
13. American Board of Internal Medicine, American College of Physicians. American Society of Internal Medicine, European Association of Internal Medicine: Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. *Ann Intern Med* 2002; 136:243-6.
14. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *Op cit*.
15. Solomon L, Bolmes S. Consent is outdated concept. *Br Med J* 2001;322:1421.
16. Belmreich RL. On error management: Lessons from aviation. *Br Med J* 2000;320: 781-5.
17. Wachter KM, Saint S, Markowitz AJ, Smith M. Learning from our mistakes: Quality grand rounds, a new case-based series on medical errors and patient safety. *Ann Intern Med* 2002;136:850-2.
18. Gougb MH. Analysis of adverse event must result in improvement in care. *Br Med J* 2001;322:1421.
19. Wilson T. System for reporting errors in not highest priority to decrease errors. *Br Med J* 2001;322:1421.
20. Turton C. Media tend to link error with blame. *Br Med J* 2001;322:1421.
21. Rubin G. Terminology of error is important. *Br Med J* 2001;322:1421.

Tendencias de la práctica de la medicina interna

Profesionalismo médico. Compromiso del médico

Manuel Ramiro Hernández*

Como resultado del arduo trabajo de varios médicos socios de diversas agrupaciones, apareció simultáneamente en las revistas *Annals of Internal Medicine*¹ y *Lancet* un artículo titulado "El profesionalismo médico en el nuevo milenio: Una carta médica". Este grupo de profesionistas propone una carta como compromiso ético para el ejercicio profesional del médico, contiene aspectos sumamente interesantes que la hacen mucho más actual y factible para los tiempos que vivimos, ya que analiza la problemática que envuelve al ejercicio de la medicina y los retos que el médico enfrenta. La carta constituye una propuesta para modificar o contrarrestar algunas tendencias negativas.

Entre las agrupaciones que participaron están el American Board of Internal Medicine, la American Society of Internal Medicine, el American College of Physicians y la Federación Europea de Medicina Interna. En esta revista apareció un editorial con algunos comentarios sobre el tema,² y por la importancia del mismo y el interés que suscita, durante el XXV Congreso Nacional de Medicina Interna se realizó una mesa redonda entorno al documento mencionado. Participaron los doctores Jaime Merino Sánchez, jefe de medicina interna de la Universidad Miguel Hernández de

Alicante, España y presidente de la Federación Europea de Medicina Interna, Asesor especial del grupo que realizó el documento. Alberto Lifshitz y Manuel Ramiro Hernández. El compromiso final de la mesa redonda fue presentar y difundir el documento entre la comunidad médica mexicana, solicitando los comentarios pertinentes para hacerlos llegar al grupo organizador. Durante la actividad también participó el Dr. Harold C. Sox, editor de *Annals of Internal Medicine*.

Se obtuvo la autorización para publicar la versión en español que apareció en la *Revista Clínica Española*³ y podrá consultarse en este número.

Agradeceremos los comentarios que nos hagan llegar a través de una carta al editor. Y les reiteramos el compromiso de hacerlos llegar al Comité y al doctor Jaime Merino.

REFERENCIAS

1. Sox HC. Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. *Ann Intern Med* 2002;136:243-6.
2. Ramiro M. El compromiso del médico. *Med Int Mex* 2002;18:117-8.
3. Blank L. Profesionalidad médica en el nuevo milenio: un fuero médico. *Rev Clin Esp* 2002;202:451-4.

* Editor.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Tendencias de la práctica de la medicina interna

Profesionalidad médica en el nuevo milenio: un fuero médico*

Hoy día, los médicos sufren una frustración derivada de que los cambios producidos en los sistemas de prestación sanitaria en prácticamente todos los países industrializados amenazan la verdadera naturaleza y los valores de la profesionalidad médica. En reuniones convocadas por la *European Federation of Internal Medicine*, el *American College of Physicians-American Society* y el *American Board of Internal Medicine* (ABIM) se ha confirmado que las opiniones de los médicos sobre su profesionalidad son similares en sistemas de prestación

sanitaria harto diversos. Compartimos la opinión de que el compromiso médico con su paciente se está viendo confrontado con fuerzas externas existentes en nuestra sociedad.

Recientemente, voces de numerosos países han comenzado a demandar una nueva orientación de nuestra profesión, en el sentido de una participación activa en la reforma de los sistemas sanitarios. En respuesta a este reto, la *European Federation on Internal Medicine*, la *ACP-ASIM Foundation* y la *ABIM Foundation* han combinado sus esfuerzos lanzando el Proyecto de Profesionalidad Médica a finales de 1999. Estas tres organizaciones designaron a algunos de sus miembros para desarrollar un "fuero" que abarcara una serie de principios a los que pueden y deben aspirar todos los profesionales médicos. Dicho fuero tiene como objetivo apoyar los esfuerzos de los médicos para garantizar que los sistemas de atención sanitaria y los médicos que trabajan en ellos mantengan sus compromisos en cuanto a la obtención de los pacientes y los principios básicos de la justicia social. Además, este fuero pretende ser aplicable en diferentes culturas y sistemas políticos.

* Reproducido con autorización de Rev Clin Esp 2002;202(8):451-4.

Proyecto de The ABIM Foundation, The ACP-ASIM Foundation y The European Federation of Internal Medicine
Miembros del Proyecto sobre Profesionalidad Médica
ABIM Foundation

Troy Brennan MD, JD, Project Chair, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA.

Linda Blank, Project Staff, ABIM Foundation, Philadelphia, USA.

Jordan Cohen, MD, Association of American Medical Colleges, Washington, DC, USA.

Harry Kimball, MD, American Board of Internal Medicine, Philadelphia, USA.

Neil Smelser, PhD, University of California, Berkeley, USA.

ACP-ASIM Foundation

Robert Copeland, MD, Southern Cardiopulmonary Associates. La Grange, Georgia, USA, Risa Lavizzo-Mourey, MD MBA, Robert Wood Johnson Foundation. Princeton, USA.

Walter McDonald, MD, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, Philadelphia, USA.

European Foundation of Internal Medicine

Gunilla Brenning, MD, University Hospital, Uppsala, Sweden.

Christopher Davidson, MD, FRCP, FESC, Royal Sussex County Hospital. Brighton, England.

Philippe Jaeger, MD, FRCP, Centre Hospitalier Universitaire Vauds, Lausanne, Switzerland.

Alberto Malliani, MD, Università di Milano, Milán, Italia.

Hein Muller, MD, PhD, Ziekenhuis Gooi-Noord, Rijksweg, Holland.

Daniel Sereni, MD, Hôpital Saint-Louis, París, Francia.

Eugene Sutonus, MD, Faculteit der Rechts Geleerdheid Groningen, Holanda.

Asesores especiales

Richard Cruess, MD, and Sylvia Cruess, MD, McGill University, Montreal, Canada. Jaime Merino, MD, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Preámbulo

La profesionalidad es la base del contrato de la medicina con la sociedad. Exige situar los intereses de los pacientes por encima de los del médico, fijar y mantener unos patrones de competencia de integridad y aportar sus conocimientos médicos a la sociedad en materias de salud. Los principios y las responsabilidades de la profesionalidad médica deben ser claramente comprendidos tanto por la profesión como por la sociedad. Para este contrato es esencial

Información para contacto con el autor encargado de la correspondencia

Linda Blank. ABIM Foundation. 510 Walnut Street, suite 1700. Philadelphia, PA 19106-3699, USA. Tel.: (215) 446-3567, fax: (215) 446-3474. E-mail: lblank@abim.org

Información para contacto con el autor para la solicitud de separatas

Linda Blank. ABIM Foundation. 510 Walnut Street, suite 1700. Philadelphia, PA 19106-3699, USA.

la confianza en el médico, que se basa en la integridad de los médicos considerados de manera individual y de toda la profesión.

Hoy, la profesión médica se enfrenta a la exposición tecnológica, al cambio en las fuerzas del mercado, a problemas en la prestación de servicios sanitarios, al bioterrorismo y a la globalización. Como resultado de todo ello, los médicos encuentran que cada vez es más difícil cumplir sus responsabilidades con los pacientes y la sociedad. En estas circunstancias, el aspecto sobremano importante es reafirmar los principios y valores fundamentales y universales de la profesión médica que siguen siendo los ideales a perseguir por todos los médicos.

Aunque a lo largo del mundo la presión médica se encuentra incrustada en culturas y tradiciones nacionales diversas, sus miembros comparten el papel de sanador, cuyas raíces retroceden hasta Hipócrates. Así, la profesión médica debe contender con complicadas fuerzas políticas, legales y de mercado. Además, existen amplias variaciones en la prestación y la práctica médica, a través de las cuales todos los principios generales pueden expresarse en formas a la vez complejas y sutiles. A pesar de estas diferencias se evidencian temas comunes que constituyen la base de este fuero en forma de tres principios fundamentales y de una serie de responsabilidades profesionales definitivas.

Principios fundamentales

Principio de la primacía del bienestar del paciente

Este principio se basa en la entrega al servicio del interés del paciente. El altruismo contribuye a la confianza, que es fundamental en la relación entre paciente y médico. Ni las fuerzas del mercado, ni las presiones sociales, ni las exigencias administrativas deben poner en peligro este principio.

Principio de la autonomía del paciente

Los médicos deben respetar la autonomía de los pacientes. Los médicos deben ser sinceros con sus pacientes y permitirles que tomen decisiones informadas acerca de su tratamiento. Las decisiones de los pacientes sobre su atención médica deben poseer una importancia primordial, en la medida en que dichas decisiones concuerden con la práctica ética y no puedan desembocar en demandas por atención inadecuada.

Principio de la justicia social

La profesión médica debe promover la justicia en el sistema sanitario, lo que incluye una distribución correcta de los recursos sanitarios. Los médicos deben trabajar activamente para eliminar la discriminación en la atención sanitaria, ya se base en la raza, el sexo, el estado socioeconómico, el origen étnico, la religión o cualquier categoría social.

Una serie de responsabilidades profesionales

Compromiso de competencia profesional

Los médicos tienen la responsabilidad de seguir acrecentando sus conocimientos a lo largo de toda la vida y de mantener los conocimientos médicos y las actitudes médicas y de equipo necesarias para la prestación de una atención de calidad. De manera más general, la profesión en conjunto debe esforzarse en garantizar que todos sus miembros sean competentes y asegurar que todos los médicos disponen de los mecanismos apropiados para lograr este objetivo.

Compromiso de honestidad con los pacientes

Los médicos deben asegurar que los pacientes reciban una información completa y honesta antes de que otorguen su consentimiento al tratamiento y una vez que ésta ha tenido lugar. Ello no significa que los pacientes deban verse involucrados en cada una de las pequeñas decisiones sobre la atención médica, sino que debe facultárseles para que puedan decidir sobre el curso del tratamiento. Los médicos deben reconocer también que en la atención sanitaria se producen, en ocasiones, errores médicos que dañan a los pacientes. Siempre que un paciente sufra un daño como consecuencia de su atención médica debe informársele prontamente porque el no hacerlo así lesiona gravemente la confianza del paciente y de la sociedad. La comunicación y el análisis de los errores médicos permiten oportunamente la prevención y la mejora de las estrategias, así como que pueda tener lugar la comprensión pertinente a la parte dañada.

Compromiso de la confidencialidad del paciente

Ganar la confianza y el respeto de los pacientes requiere que se apliquen unas salvaguardas de confidencialidad adecuadas a la revelación de la información relacionada con el paciente. Esta responsabilidad se extiende a la discusión

con las personas que actúan en representación del paciente cuando no sea posible la obtención del consentimiento por el propio paciente. El cumplimiento de la responsabilidad de confidencialidad es hoy más ineludible que nunca, dada la generalización del uso de sistemas electrónicos de información para la recogida de los datos de los pacientes, y la cada vez mayor disponibilidad de información genética. No obstante, los médicos también admiten que su responsabilidad con la confidencialidad de los pacientes puede requerir en ocasiones su derogación por razones de interés público (por ejemplo, cuando un paciente pone en peligro a otros).

Compromiso con la mejora de la calidad de la atención

Los médicos deben consagrarse a la mejora continua de la calidad de la atención sanitaria. Esta responsabilidad no sólo conlleva mantener la competencia clínica, sino también trabajar conjuntamente con otros profesionales para reducir el error médico, incrementar la seguridad de los pacientes, minimizar el uso excesivo de los recursos sanitarios y optimizar el resultado de la atención médica. Los médicos deben participar de manera activa en el desarrollo de unas mejores medidas de calidad de la atención y en la aplicación de dichas medidas de calidad a la evaluación habitual del comportamiento de todos los individuos, instituciones y sistemas responsables de la atención sanitaria. Los médicos, tanto desde el punto de vista individual como a través de sus asociaciones profesionales deben tomar la responsabilidad de ayudar a la creación y la puesta en práctica de mecanismos concebidos para estimular una mejoría continua de la calidad de la atención sanitaria.

Compromiso de mejora del acceso a la atención médica

La profesionalidad médica demanda que el objetivo de todos los sistemas de atención sanitaria sea la disponibilidad de un nivel de atención sanitaria uniforme o adecuado. Los médicos, tanto individualmente como colectivamente, deben esforzarse en reducir las barreras que impiden una atención médica equitativa. Dentro de cada sistema, el médico debe trabajar para eliminar aquellas barreras al acceso a la atención médica que sean consecuencia de la discriminación por razones de índole educativa, legal, económica, geográfica o social. El compromiso de equidad requiere la pro-

moción de la salud pública y la medicina preventiva, así como su defensa pública por parte de cada médico sin consideración de los propios intereses del médico o de la profesión.

Compromiso para una justa distribución de los recursos finitos

A la vez de satisfacer las necesidades de los pacientes individuales, los médicos deben aportar una atención sanitaria basada en el manejo juicioso y rentable de unos recursos clínicos limitados. Deben comprometerse a trabajar con otros médicos, hospitales y sistemas de atención médica para desarrollar unas normas que permitan una atención sanitaria rentable. La responsabilidad del profesional médico en cuanto a la distribución adecuada de los recursos requiere evitar de manera escrupulosa las pruebas y procedimientos superfluos. La prescripción de unos servicios no necesarios no solamente expone a los pacientes a unos daños y gastos evitables, sino que también disminuye los recursos disponibles para otros.

Compromiso del conocimiento científico

Gran parte del contrato de la medicina con la sociedad se basa en la integridad y el uso apropiado del conocimiento y de la tecnología científica. Los médicos tienen el deber de mantener su nivel científico, estimular la investigación y crear nuevos conocimientos y asegurar su uso adecuado. La profesión es responsable de la integridad de estos conocimientos, que deben basarse en la evidencia científica y en la experiencia profesional.

Compromiso de mantener la confianza mediante resolución de los conflictos de intereses

Los profesionales médicos y sus organizaciones se ven enfrentados a numerosas situaciones que pueden comprometer sus responsabilidades profesionales por la persecución de beneficios económicos probados o de ventajas personales. Estas situaciones son especialmente peligrosas en el desarrollo de interacciones personales y organizativas con industrias con fines de lucro, lo que incluye a los fabricantes de equipos farmacéuticos, las compañías de seguros y las firmas farmacéuticas. Los médicos tienen la obligación de reconocer, revelar al público general y resolver los conflictos de intereses que pueden surgir en el curso de sus funciones y actividades profesionales. Deben revelarse las

relaciones entre la industria y los líderes de opinión en especial, cuando estos últimos determinen los criterios de desarrollo y comunicación de los ensayos clínicos, redacción de editoriales o de normas terapéuticas o actúen como editores de revistas científicas.

Compromiso de responsabilidades profesionales

Como miembros de una profesión, los médicos deben trabajar conjuntamente para potenciar la atención a los pacientes, ser respetuosa entre sí y participar en los procesos de autorregulación, lo que comprende la corrección y la adopción de medidas disciplinarias en aquellos de sus miembros que no hayan cumplido sus responsabilidades profesionales. La profesión debe definir también y organizar el proceso de formación y de fijación de las normas de conducta para sus miembros actuales y futuros. Los médicos tienen la obligación individual y colectiva de intervenir en estos procesos. Estas obligaciones comprenden la participación en evoluciones internas y la aceptación de escrutinio externo de todos los aspectos de su práctica profesional.

Resumen

La práctica de la medicina en la era moderna se enfrenta a retos sin precedentes en prácticamente todas las culturas y todas las sociedades. Estos retos se deben fundamentalmente al aumento en las disparidades entre las necesidades legítimas de los pacientes, los recursos disponibles para satisfacer dichas necesidades, el aumento de la dependencia en las fuerzas de mercado para transformar el sistema de atención sanitaria y en la atención para los médicos de abandonar su compromiso tradicional con la primacía de los intereses de los pacientes. A fines de mantener la fidelidad con el contrato social de la medicina en estos turbulentos tiempos, creemos que los médicos deben reafirmar su dedicación activa a los principios de su profesionalidad, lo que supone no solamente su compromiso personal al bienestar de sus pacientes, sino también esfuerzos colectivos para mejorar el sistema de atención médica para el bienestar de la sociedad. Este *Fuero de la Profesionalidad Médica* tiene como objetivo estimular dicha dedicación y fomentar una agenda de acciones para la profesión médica que sea universal en su ámbito y en su objetivo.

Caso clínico

Pielonefritis bilateral y cistitis enfisematosa. Análisis de un caso y revisión de la literatura

Mario Guillermo López Hernández,* Antonio Chávez Díaz,* Mario Hernández Manzano,* Ramón Santiago Santiago,* César Rivera Benítez,** Teresa Beatriz Camacho Ortega,*** Sandra Franco León****

Resumen

La pielonefritis enfisematosa es una infección bacteriana rara del tracto urinario, que se distingue por toxicidad sistémica, necrosis, formación de gas en el parénquima renal y un porcentaje de mortalidad alto. Se han reportado pocos casos. Se analiza el caso de un paciente masculino de 62 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Ingresó desorientado, deshidratado y con datos clínicos y de laboratorio de sepsis. Una semana antes sufría de tos productiva, dolor lumbar bilateral, náusea, disuria y tenesmo vesical. A la auscultación se hallaron estertores subcrepitantes basales bilaterales e hipersensibilidad a la palpación en ambas regiones lumbares, con predominio del lado izquierdo. La radiografía simple de abdomen mostró gas retroperitoneal y en la vejiga urinaria. La tomografía axial computada registró pielonefritis enfisematosa bilateral con cistitis enfisematosa. A pesar del tratamiento antibiótico, sufrió choque y muerte. Los hallazgos histopatológicos fueron: pielonefritis con absceso y papilitis necrosante bilateral con cistitis enfisematosa, necrosis tubular aguda, trombosis vascular y glomerulosclerosis incipiente. Aunque la manifestación clínica de la pielonefritis enfisematosa se conoce más y las modalidades del tratamiento médico han mejorado, en la actualidad el mecanismo de formación de gas resulta aún oscuro. Se presenta una revisión para definir este mecanismo que se denomina teoría del índice del transporte y el catabolismo.

Palabras clave: pielonefritis enfisematosa, infecciones con diabetes, gas retroperitoneal.

Abstract

Emphysematous pyelonephritis (EPN) is a rare bacterial infection of the urinary tract, characterized by systemic toxicity, necrosis and gas formation in renal parenchyma that has a high percentage of mortality. Few cases have been reported. The case of a 62 years of age male patient, with diabetes mellitus type 2 and systemic arterial hypertension is analyzed. In the previous week he had presented productive cough, bilateral lumbar pain, dysuria and vesical tenesmus. He was admitted disoriented, dehydrated and with clinical and laboratory data of sepsis. Bilateral basal subcrepitan rales were heard and hypersensitivity to palpation in both lumbar regions predominantly in the left side. Simple abdomen X rays showed retroperitoneal gas and in urinary bladder. Computed axial tomography reported bilateral EPN with emphysematous cystitis. Despite of antibiotic treatment, shock and death occurred. Histopathological findings were: abscessed pyelonephritis and bilateral necrotizing papillitis with emphysematous cystitis, tubular acute necrosis, vascular thrombosis and incipient glomerulosclerosis. Even when clinical presentation of EPN is better known and medical treatment modalities have improved, the current mechanism of gas formation remains unclear. We present a review to define this mechanism that we call theory of transportation and catabolism index.

Key words: emphysematous pyelonephritis, infections in diabetes, retroperitoneal gas.

Introducción

Aunque la pielonefritis enfisematosa se conoce desde hace más de 100 años, la clasificación radiológica y un adecuado régimen terapéutico son aún controvertidos; los factores de pronóstico así como su patogénesis todavía resultan inciertos. Los autores consideran que aunque en la actualidad la pielonefritis enfisematosa es una enfermedad rara, su incidencia recientemente se ha incrementado o se ha diagnosticado con más frecuencia. Por lo anterior, se considera un padecimiento que el clínico debe tomar en cuenta como diagnóstico diferencial en las infecciones del sistema urinario y en los distintos tipos de pielonefritis. Como se revisa-

* Residente del tercer año de medicina interna.
 ** Profesor titular del curso universitario de medicina interna. Hospital General de México.
 *** Asociación Mexicana de Cirugía General.
 **** Residente de segundo año de anatomía patológica, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Mario Guillermo López Hernández. Calle José María Iglesias 26-11, Col. Tabacalera, CP 060630, México, DF. Tel.: 5535-0198, 5535-0525. E-mail: lopezhdz@hotmail.com.
 Recibido: septiembre, 2002. Aceptado: noviembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

rá, la frecuencia es más alta entre los pacientes con diabetes mellitus, pero también suelen sufrirla los pacientes no diabéticos.

Caso clínico

Paciente masculino de 62 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial de 15 años de evolución y mal control. Se hospitalizó en mayo del 2002 por cetoacidosis diabética y sepsis; refirió que una semana antes de su hospitalización cursó con tos productiva, dolor lumbar bilateral acompañado de náusea, disuria y tenesmo vesical. A su ingreso, la presión arterial fue 110/60 mmHg, pulso: 90 por minuto, respiración: 20 por minuto y temperatura 37.5 °C; estaba deshidratado y desorientado. A la auscultación se encontraron estertores subcrepitantes basales bilaterales e hipersensibilidad a la palpación en ambas regiones lumbares, con predominio del lado izquierdo. Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 10.7 g/dL, hematocrito 32.7%, leucocitos 16,600/mm³, bandas 9%; plaquetas 91,000, glucosa 745 mg/dL, urea 329 mg/dL y creatinina 6.23 mg/dL; sodio 119.6 mEq/L, potasio 5.82 mEq/L, cloro 83.5 mEq/L; gasometría arterial con pH 7.34, PCO₂ 26.1 mmHg, PO₂ 108.9 mmHg; SO₂ 97.8%, HCO₃ 14.3 mmol/L. En el examen general de orina la densidad fue de 1.010, pH 5.0, proteinuria, glucosuria, piuria, hematuria microscópica y cilindros granulosos. La radiografía simple de abdomen mostró acumulación anormal de gas en el sistema colector de ambos riñones y en el espacio pararenal izquierdo que disecaba los tejidos hasta la inserción del músculo psoas y gas en la vejiga (figura 1).



Figura 1. Radiografía simple de abdomen. Muestra gas retroperitoneal de predominio izquierdo, en la vejiga y los tejidos blandos.

El diagnóstico fue de cetoacidosis diabética y sepsis por pielonefritis enfisematosa bilateral y cistitis enfisematosa. Se inició el tratamiento de inmediato para el descontrol metabólico y el desequilibrio hidroelectrolítico, además recibió ciprofloxacino, ceftriaxona y metronidazol.

El ultrasonido abdominal reportó imágenes hipocóicas heterogéneas desplazando el riñón derecho hacia abajo y anteriormente. La tomografía computada abdominal mostró gas y múltiples lesiones heterogéneas en ambos riñones y sistemas colectores, también en el espacio pararenal de predominio izquierdo hasta el hueso pélvico y en la vejiga urinaria, además de gas en los tejidos blandos (figura 2).

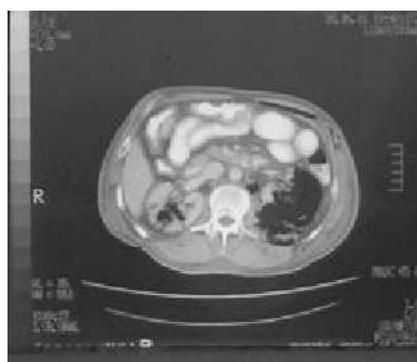


Figura 2. Tomografía axial computada abdominal. Clase 4 de pielonefritis enfisematosa.

Durante las siguientes ocho horas sufrió hipotensión, letargia, confusión, dificultad respiratoria importante y hematuria macroscópica, leucocitosis de 19,900/mm³ y trombocitopenia de 44,000.

Falleció 12 horas después de su hospitalización. La autopsia señaló: abscesos múltiples en ambos riñones, áreas de necrosis y espacios vacíos rodeados por áreas basófilas e intenso infiltrado de polimorfonucleares. Papilitis necrozante y zonas de hemorragia que abarcaban la corteza. Trombosis vascular en los capilares glomerulares e intersticiales. También se observó glomeruloesclerosis incipiente e insudación hialina de la arteriola aferente, sugerente de nefropatía diabética (figura 3); sin embargo, las lesiones inflamatorias fueron más extensas en el área perinefrítica y pararenal, demostrando fasciitis fibrinopurulenta en corredera parietocólica izquierda, cistitis, necrosis hemorrágica e infiltrado linfocitario en la vejiga. Leptomeningitis piógena, pulmón de choque y atelectasia pulmonar izquierda, hemorragias gástricas focales, hipertrofia concéntrica del ven-

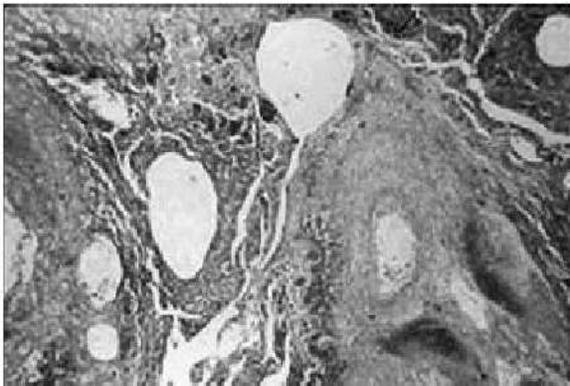


Figura 3. Histopatología de riñón: áreas basófilas con colonias de bacterias gramnegativas, zonas de necrosis basófilas con múltiples espacios vacíos e intenso infiltrado de polimorfonucleares.

trículo izquierdo, esofagitis aguda ulcerada y aterosclerosis aórtica IIIA.

Revisión

En 1898 Kelly y MacCallum informaron el primer caso de infección urinaria formadora de gas, desde entonces varios términos, como enfisema renal y “pneumonefritis” se utilizan para describir esta enfermedad.¹⁻⁷ En 1962 Schultz y Klorfein sugirieron el término de pielonefritis enfisematosa para designar la relación entre el proceso infeccioso agudo y la formación de gas.² De esta manera, se considera que este término y la siguiente definición incluyen todas las posibles manifestaciones de formación de gas en este proceso infeccioso. La pielonefritis enfisematosa es una infección bacteriana rara del tracto urinario, pero con frecuencia mortal, se caracteriza por toxicidad sistémica, necrosis y formación de gas en el parénquima renal, el sistema colector o los tejidos perinefróticos.

La edad promedio de los pacientes es de 54 años (19 a 83 años), el padecimiento predomina en el sexo femenino (1.8:1). Con frecuencia es concomitante con la diabetes mellitus descompensada (60-87%) y obstrucción del aparato urinario (20 al 40%). La enfermedad afecta en 60% al riñón izquierdo, 35% al derecho y 5% se reporta bilateral.^{1,2-4} Los agentes patógenos identificados son: en 98% de los casos, *E. coli*; en 69%, *K. pneumoniae*; 29%, *P. mirabilis*; *Acinetobacter* y *C. albicans* se han aislados en algunos pacientes. La bacteriemia se reporta hasta en 54% de los casos (26 al 48%). No se han encontrado organismos anaerobios.⁵⁻⁷

Patogénesis

En 1941 Gillies y Flocks citaron que se necesitan tres factores para la formación espontánea de gas en el aparato urinario: 1) obstrucción del tracto urinario, 2) diabetes mellitus descompensada y 3) organismos productores de gas.^{1,4} Sin embargo, la revisión de la literatura muestra que el gas puede formarse en ausencia de alguna de estas condiciones; se puede originar de tres sitios: 1) de la atmósfera e introducirse durante algún procedimiento diagnóstico (cistoscopia) o después de un traumatismo, 2) como resultado de una fístula y 3) gas producido por bacterias en el aparato urinario.^{1,4,8,9} En la actualidad el mecanismo para la formación de gas genera controversia.

En 1883 Guiard observó cuatro casos de pneumaturia en pacientes diabéticos y propuso la fermentación alcohólica de la glucosa como producción de CO₂ en la infección urinaria. En 1889 Muller fue el primero en identificar N², H₂ y CO₂ en pacientes con pneumaturia. Muchos investigadores consideran la fermentación de la glucosa con la formación de CO₂ como la mayor causa de producción de gas. En 1968 Schainuck propuso que el CO₂ se origina por la fermentación de los productos de los tejidos necróticos. En 1973 Bontemps sugirió a las proteínas tisulares como sustrato para la formación de gas en pacientes no diabéticos.^{1,8-11} Excepto por los trabajos de Wheeler, Yang y Shen no existen en la actualidad otros estudios sobre este mecanismo.^{8,9} El crecimiento de los organismos requiere de un constante suplemento de energía metabólica y un adecuado medio para su metabolismo. La bacteria, por lo general, obtiene la energía de la fermentación de la glucosa procedente de la vía glucolítica anaerobia o el ciclo de Embden-Meyerhof, donde se producen dos moléculas de ATP, NAD⁺ y se convierte a NADH, el piruvato se libera al final. En la fermentación NAD⁺ se recicla, NADH lo reoxida el piruvato o sus derivados. En los microorganismos se desarrolla una variedad de vías para este propósito: a) fermentación láctica (*Streptococcus*, *Lactobacillus*), b) fermentación alcohólica (levaduras y bacterias), c) diversos ácidos (por ejemplo: el ácido fórmico), d) fermentación por enterobacteriáceas, fermentación butírica por *Clostridium*, fermentación butílica por enterobacteriáceas y fermentación propiónica por *Propionibacterium*. La fermentación de una mezcla de ácidos por enterobacteriáceas es relativamente estable con pH alcalino; sin embargo, la fermentación acumula gases cuando el pH es igual a 6 o menor. Algunos microorganismos como *E. coli*, por la enzima hidrogenasa fórmica, convierten

el ácido fórmico a CO_2 e H^2 . La producción de H^2 es característica en la fermentación de varios ácidos porque ninguna de las otras vías listadas podría liberar H^2 como producto final. Considerando la tendencia natural del gas a formar burbujas para equilibrarse con el tejido adyacente, es razonable que el gas contenga proporciones variables de N^+ (63.5%), O_2 (6.3%), CO_2 (14.4%), H^+ (12.8%), CO (0.2%). Pueden encontrarse trazas de amonio (0.05%) y metano (0.06%) por la fermentación de varios aminoácidos producidos por la degradación de la necrosis tisular.⁹

Las concentraciones altas de glucosa tisular y el compromiso inmunitario pueden proveer microorganismos y un microambiente favorable para un metabolismo vigoroso. El daño tisular por el gas y la microangiopatía causan acumulación de gas. Otro factor puede ser el índice de CO_2 que se convierte en ion H^+ y H_2CO_3 por la anhidrasa carbónica del eritrocito y su rápida circulación por el flujo sanguíneo.^{5,10}

El proceso puede explicarse de la siguiente manera: el gas se expande de manera gradual y crea una cámara de burbujas en equilibrio con el gas tisular adyacente. El equilibrio positivo perpetúa la lesión por las burbujas de gas; mas si la cámara es incapaz de resistir el incremento de la

presión, la rotura o el drenaje espontáneo pueden ocurrir. Durante el equilibrio negativo las burbujas simulan el gas tisular con una disminución final de las primeras. Si la cámara es incapaz de sostener la presión, el colapso y las burbujas desaparecen; sin embargo, si sostiene la presión, las burbujas persisten cuando el gas contenido es equivalente al gas tisular.^{1,4,8,9} Esta hipótesis ayuda a entender mejor la pielonefritis enfisematosa, además de orientar hacia la patogénesis de las infecciones enfisematosas en otros tejidos (figura 4).

Diagnóstico y factores de pronóstico

En 1989, en el National Chen Kung University Hospital de Taiwan, se diagnosticaron 48 pacientes con pielonefritis enfisematosa y se establecieron los siguientes criterios para esta enfermedad: 1) síntomas y signos de infección en las vías urinarias altas con urocultivo positivo y sin otro foco de infección, 2) prueba de gas en las vías urinarias detectada por tomografía axial computada, 3) ausencia de fístula entre el aparato urinario y el intestino; y 4) sin historia reciente de traumatismo urinario.¹ Las manifestaciones clínicas más comunes son inespecíficas y no difieren de la clásica

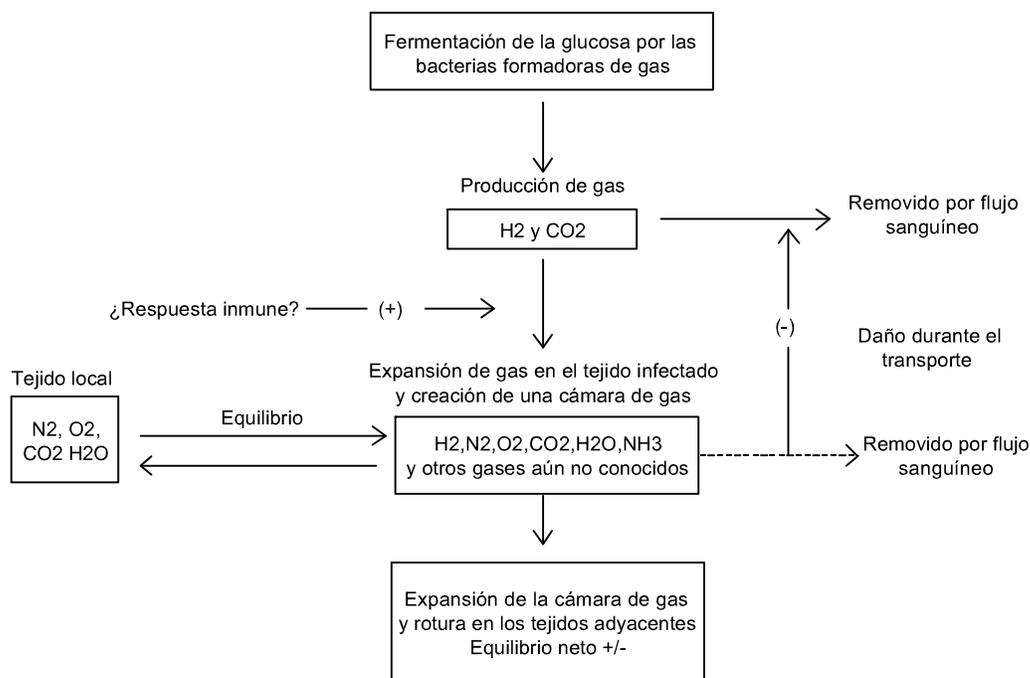


Figura 4. Proceso propuesto en la patogénesis de la pielonefritis enfisematosa. (Modificado de Huang, Chen y Ruann.)

ca triada usual que se manifiesta en 56% de los casos (infección en las vías urinarias altas, calosfrío y fiebre), dolor en el flanco 48%, letargia y confusión 24%, náusea y vómito 16%, también dolor abdominal con debilidad y disuria 7%.^{8,10,11} En ocasiones, el único síntoma es la fiebre de origen oscuro (18%).⁷ La cetoacidosis diabética y neumatúria son raras, esta última se encuentra en la cistitis enfisematosa y está ausente en la pielonefritis enfisematosa, a menos que ambos estados coexistan;^{5,12} como fue en esta ocasión. En algunos casos hay hipersensibilidad costo-vertebral y masa palpable con crepitación en el riñón afectado, con frecuencia, hallazgos de un mal pronóstico. El padecimiento puede estar mucho antes de que el paciente tenga los síntomas. La manifestación inicial en los casos graves, como el que se estudia, pueden ser trombocitopenia (46%), insuficiencia renal aguda (35%), trastornos de la conciencia (19%) o choque (29%); también se encuentra en los pacientes cuyo diagnóstico y tratamiento se retrasa.^{1,4,10,11} Las concentraciones de creatinina sérica mayores de 1.4 mg/dL y trombocitopenia menor de 60,000 son los factores principales de un mal pronóstico en los enfermos con pielonefritis enfisematosa.¹⁰

El diagnóstico de la pielonefritis enfisematosa se demuestra por el gas en el riñón o los tejidos perinefríticos en una radiografía simple de abdomen o ecografía renal; pero sólo en 33% de las radiografías se aprecia el gas y es muy difícil de distinguir el gas del área necrótica del que hay en el intestino. En contraste, la tomografía axial computada, además de confirmar el diagnóstico, muestra la extensión de la enfermedad.^{1,2-5,8}

Clasificación radiográfica y tratamiento

En 1970 Langson, Michaeli en 1984 y posteriormente Wan en 1996 describieron patrones radiográficos que sugerían pudieran corresponder con la etapa de la enfermedad.⁸ La relación entre la etapa, el tratamiento y los resultados no se citaron. En este artículo se trata con más detalle en la siguiente revisión.^{1,12-18} El gas limitado al sistema colector (pielitis enfisematosa) se designó como clase 1 de pielonefritis enfisematosa, y se encontraron varios grados de lesión renal. En la clase 2 el gas sólo se localiza en el parénquima renal. Clase 3A hay gas o absceso en el espacio perinefrítico. Clase 3B el gas o absceso está en el espacio pararenal; y clase 4. Pielonefritis enfisematosa bilateral o pielonefritis enfisematosa en un riñón, cuando se realizó una nefrectomía.^{1,15,16} El espacio perinefrítico es el área entre

la cápsula y la fascia renal. El espacio posterior a la fascia renal y los tejidos adyacentes, como el músculo psoas, es el pararenal.

Los pacientes con clase 1 y 2 de pielonefritis enfisematosa tienen un mejor pronóstico con drenaje por catéter percutáneo (DCP) y/o liberación de la vía urinaria (si existe) combinado con un tratamiento antibiótico.^{19,20} Se sugiere que en los enfermos con pielonefritis enfisematosa de clase 3 y 4, con menos de dos factores de riesgo, se establezca el drenaje por catéter percutáneo con un tratamiento con antibiótico, para lograr así índices de curación altos.^{21,22} Sin embargo, la nefrectomía ofrece los mejores resultados y debe realizarse en los casos de pielonefritis enfisematosa de curso fulminante (más de dos factores de riesgo). En la pielonefritis enfisematosa clase 4 el drenaje por catéter percutáneo bilateral debe ser como de primera opción en caso de inestabilidad del paciente para una nefrectomía de urgencia.^{1,10,11,21,22}

En los hallazgos histopatológicos pueden haber desde reacción inflamatoria hasta necrosis, según la etapa de la enfermedad.¹¹

Conclusiones

Menos de 100 casos se han documentado como pielonefritis enfisematosa,¹⁻⁷ por lo que se considera importante comentar este caso clínico y la revisión de la literatura. Con frecuencia, su manifestación clínica es similar a la pielonefritis no complicada; con fiebre, dolor lumbar, náusea, vómito y piuria. Su curso clínico la mayor parte de las veces es catastrófico en caso de retardar su tratamiento o si está asociado a factores de un mal pronóstico. El estudio tomográfico es esencial para confirmar el diagnóstico, estadificar e iniciar el tratamiento. Si a inicios de la década de 1970 el tratamiento médico fue mandatorio, en la actualidad los pacientes que responden sólo al tratamiento médico son raros, por lo que el drenaje percutáneo es lo recomendable; también debe tomarse en cuenta la nefrectomía. Se reporta hasta 75% de mortalidad cuando se tratan de manera conservadora.^{1,10,11}

Aunque la manifestación clínica se conoce mejor y las modalidades del tratamiento médico han mejorado, el mecanismo actual para la formación de gas resulta aún oscuro. Los primeros reportes proponen la fermentación de la glucosa como la vía principal, pero los datos son todavía inadecuados para soportar esta sugerencia. Por eso se presentó una amplia revisión para definir el mecanismo de formación de gas que, en general, se llamaría teoría del índice

de transporte y catabolismo. Estos resultados refutan la teoría de la fermentación de la glucosa.

REFERENCIAS

- Huang JJ, Tseng C. Emphysematous pyelonephritis. Clinoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000; 160:797-805.
- Shokeir AA, El Azab M, Mohsen T, El Diasty T. Emphysematous pyelonephritis: A 15 year experience with 20 cases. *Urology* 1997;49:343-6.
- Ahlering TE, Boyd SD, Hamilton CL, *et al.* Emphysematous pyelonephritis: A 5 year experience with 13 patients. *J Urol* 1985;134:1086-88.
- Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Hemiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984;131:203-8.
- Pontin AR, Barnes RD, Joffe J, Kahn D. Emphysematous pyelonephritis in diabetic patients. *Br J Urol* 1995;75:71-74.
- Jain H, Greenblatt JM, Albornoz MA. Emphysematous pyelonephritis: A case rare of pneumaturia. *Lancet* 2001;357:194.
- Goyzueta D, Katz R, Dumitrescu O, Choi H, Kahn T. The disappearing kidney: A case of emphysematous pyelonephritis. *Arch Intern Med* 1994;154:2613-15.
- Yang WH, Shen NC. Gas-forming infection of the urinary tract: An investigation of fermentation as a mechanism. *J Urol* 1990;143:960-4.
- Huang JJ, Cheng KW, Ruaan MK. Mixed acid fermentation of glucose as a mechanism of emphysematous urinary tract infection. *J Urol* 1991;146:148-51.
- Wan YL, Lo SK, Bullard JM, Chang PL, Lee TY. Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1998;159:369-73.
- Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, Tsai CC. Acute gas-producing bacterial renal infection: Correlation between imaging findings and clinical outcome. *Radiology* 1996;198:433-8.
- Lowe BA, Poage MD. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Urology* 1991;3: 229-32.
- Turman AE, Rutherford C. Emphysematous pyelonephritis with peri-nephric gas. *J Urol* 1971;105:165-70.
- Chen KW, Huang JJ, Wu MH, Lin XZ, Chen CY, Ruaan MK. Gas in hepatic veins: A rare and critical presentation of emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1994; 151:125-6.
- DePauw AP, Ross G Jr. Emphysematous pyelonephritis in a solitary kidney. *J Urol* 1981;125: 734-46.
- Godec CJ, Cass AS, Berkseth R. Emphysematous pyelonephritis in a solitary kidney. *J Urol* 1980;124:119-21.
- Evanoff V, Thompson S, Foley R, Weinman J. Spectrum of gas within the kidney emphysematous pyelonephritis and emphysematous pyelitis. *Am J Med* 1987;83: 149-54.
- Jones Stephen R. Acute renal failure in adults with uncomplicated acute pyelonephritis: Case reports and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:243-6.
- Nagappan R, Kletchko S. Bilateral emphysematous pyelonephritis resolving to medical therapy. *J Intern Med* 1992;231:77-80.
- Corr J, Gleeson M, Wilson G, Grainger R. Percutaneous management of emphysematous pyelonephritis. *Br J Urol* 1993;71:487-8
- Hudson MA, Weyman PJ, Van der Vliet AH, Catalona WJ. Emphysematous pyelonephritis: Successful management by percutaneous drainage. *J Urol* 1986;136: 884-6.
- Shahatto N, Al Awadhi NZ, Ghazali S. Emphysematous pyelonephritis: Surgical implications. *Br J Urol* 1990;66:572-4.

Caso clínico

Hiperaldosteronismo primario y carcinoma adrenal

Nélida A Cabello Udave,* Sergio Cárdenas Estrada,* Amalia Oliveros Rodríguez,* Juan J Ojeda Ibarra**

Resumen

Se describe un caso de hiperaldosteronismo primario por carcinoma en la corteza suprarrenal. Se trata de un paciente masculino de 49 años de edad a quien se le detectó hipertensión arterial e hipocaliemia, así como una masa adrenal derecha de 2.5 cm. Los exámenes bioquímicos mostraban aldosterona elevada con actividad de renina baja, sin datos de exceso de cortisol, catecolaminas o andrógenos. Se intervino quirúrgicamente y el reporte histológico fue de adenoma. El paciente no acudió a vigilancia médica. Cursó con varios cuadros de parálisis hipocaliémica e hipertensión durante un periodo de casi cinco años, tiempo en que llegó al hospital, donde se intervino quirúrgicamente por una masa en el hipocondrio derecho. Se encontró una tumoración de 14 cm en el polo superior del riñón derecho, invasión de la vena cava y el retroperitoneo, carcinomatosis peritoneal. En la actualidad, las condiciones generales del paciente son malas y recibe tratamiento de quimioterapia. En ocasiones, el diagnóstico del carcinoma adrenocortical no es sencillo, pues el comportamiento biológico del tumor es difícil de predecir, por lo que es muy importante efectuar en estos casos el seguimiento clínico, bioquímico y radiológico, ya que la resección quirúrgica es la mejor oportunidad de curación en estos pacientes. Se destaca la importancia de llevar a cabo un seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: hiperaldosteronismo, carcinoma adrenal, hipertensión arterial.

Introducción

En 1955 Conn¹ describió por vez primera el aldosteronismo primario. Éste se debe a la sobreproducción de aldosterona independiente o semiindependiente del sistema renina-angiotensina; y aunque 65% de los casos son secundarios

* Servicio de endocrinología.

** Servicio de patología.
Hospital Regional de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey, NL.

Correspondencia: Dra. Nélida A. Cabello Udave. Hospital Regional de Especialidades núm. 25, IMSS. Av. Fidel Velázquez y Abraham Lincoln, CP 64320, Monterrey, NL, México. Tel./fax: (01-81) 8340-5066. E-mail: nelly_cabello@terra.com.mx.
Recibido: diciembre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Abstract

It is described a case of primary hyperaldosteronism due to an adrenocortical carcinoma. A 49 year old man was studied for hypertension, hypokalemia and a 2.5 cm right adrenal mass. Biochemical studies revealed high serum aldosterone and suppressed renin level, without evidence of cortisol, catecholamine, or androgen excess. After surgical resection of the mass the histologic diagnosis was adenoma. The patient lost control but he continued with hypertension and hypokalemia for almost five years, when he arrived to the hospital, where a right abdominal mass was found and patient was underwent to surgical exploration that showed a 14 cm mass in the upper pole of the right kidney, peritoneal carcinomatosis, retroperitoneal and vascular invasion. The patient is in poor conditions and is receiving chemotherapy. In some cases carcinoma adrenocortical diagnosis can be difficult, and the true biologic behavior is difficult to predict. We emphasize the importance of a careful clinical, biochemical, and radiological surveillance in these cases because surgical resection provides the best opportunity for cure. The need of a long-term follow-up is highlighted.

Key words: hyperaldosteronism, adrenal carcinoma, high blood pressure.

a un adenoma, en 30 a 40% pueden ser por una hiperplasia adrenal y 1% es por un aldosteronismo supresible con glucocorticoides, y en casos raros por el carcinoma adrenal productor de aldosterona.²

Las neoplasias malignas de la corteza suprarrenal representan del 0.05 al 0.2% de todos los cánceres, con una prevalencia aproximada de dos casos nuevos por cada millón de habitantes al año.^{3,4} De las tumoraciones detectadas con una radiografía sin importar su tamaño, 1 en 1,500 son secundarias al carcinoma adrenal.³

La razón principal por la que no hay avances importantes en el tratamiento de esta neoplasia es por su rareza, a pesar de los progresos en la detección clínica y el conocimiento molecular.

Se reporta un caso de un carcinoma adrenocortical productor de aldosterona.

Caso clínico

En septiembre de 1997 un paciente masculino de 49 años de edad se hospitalizó por la aparición súbita de hemiparesia izquierda. No refirió antecedentes de interés, sólo cefalea y fatiga progresivas de un par de meses. A su ingreso se detectó presión arterial de 180/120 mmHg por lo que se le administró nifedipina, la frecuencia cardíaca rítmica fue de 100 latidos/min, y a excepción del aspecto neurológico, la exploración se consideró normal y sin signos que sugirieran exceso de cortisol o andrógenos.

En los estudios de laboratorio destacaban: potasio sérico 2.4 meq/L (3.5 a 5.1), en orina de 24 horas, ácido vanidilmandélico 5 ng/dL (1.8 a 6.7), metanefrinas totales 174 ng/24h (25 a 400), normetanefrina 140 µg/24h (0 a 300), metanefrina 36 µg/24h (25 a 100); en suero aldosterona en decúbito 589.86 ng/100mL y de pie 644.82 ng/100mL (7 a 30), renina 0.26 ng/mL/h (0.26 a 2.8).

La tomografía abdominal mostró un nódulo de 2 X 2.5 cm en la glándula suprarrenal derecha con refuerzo. Se hizo la resección del nódulo con laparoscopia, el informe fue de un adenoma. La evolución del paciente fue buena, permitiendo su alta.

El enfermo no acudió a vigilancia y durante cinco años su manejo lo hicieron diversos médicos. En cuatro ocasiones se hospitalizó por parálisis hipocalémica y cifras tensionales elevadas.

En mayo de 2002 ingresó al hospital por nueva crisis hipocalémica y presión arterial diastólica de 120 mmHg. En los exámenes de laboratorio destacaron las siguientes cifras: bicarbonato sérico 28 meq/L (22 a 30), potasio 2.9 meq/L, renina 0.2 ng/mL (0.2 a 2.8), aldosterona 644.82 pg/mL (40

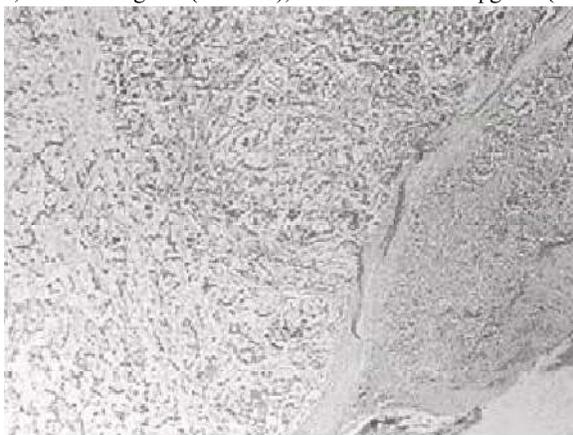


Figura 1. Ganglio linfático con tumor con bajo aumento, a la izquierda la cápsula del tumor y a la derecha el tejido linfoide.

a 310), y en otras pruebas como las de las concentraciones de cortisol, testosterona y sulfato de dehydroepiandrosterona fueron normales. La tomografía abdominal mostró una tumoración bilobulada en el cuadrante superior derecho de 5.7 X 4 cm de diámetro.

Se realizó una laparatomía exploratoria con el resultado de carcinomatosis peritoneal, un tumor de 12 X 14 cm situado en el polo superior del riñón derecho, con infiltración de la vena cava inferior, adherido al retroperitoneo, de consistencia pétrea. Se reportó como carcinoma adrenocortical (figura 1). Se consideró fuera de tratamiento y en la actualidad su evolución es tórpida a pesar de recibir quimioterapia en el servicio de oncología.

Discusión

Aunque el aldosteronismo primario es la causa de sólo el 0.05 al 2.2% de todos los casos de hipertensión arterial, su importancia radica en que es quirúrgicamente curable o responde bien a los tratamientos específicos,² por lo que se debe sospechar en todo paciente hipertenso con hipocaliemia espontánea o fácilmente provocada; el diagnóstico se basa en la demostración del exceso de aldosterona con una concentración de renina suprimida,⁵ igual que en este caso.

Una vez confirmado el diagnóstico de hiperaldosteronismo debe determinarse su causa, ya que tanto el adenoma, el carcinoma y la hiperplasia primaria unilateral son de tratamiento quirúrgico. Para ello, la tomografía computada y la resonancia magnética proporcionan imágenes sugerentes de malignidad, como bordes irregulares y dimensión mayor de 4 cm de diámetro;⁶ al inicio la tumoración del paciente era menor de 4 cm de diámetro, y después de la administración del material de contraste se reforzó; esto quizá debido a la detección temprana y que 1 de cada 10,000 tumoraciones adrenales menores de 6 cm de diámetro que parecen benignas son en realidad un carcinoma adrenal.⁷ Ya en este servicio los estudios de imagen por el tamaño y la extensión no dejaban dudas del origen maligno de la tumoración.

La mayor parte de los carcinomas son tumores hiperfuncionales, el síndrome de Cushing se manifiesta entre 30 y 40% de los pacientes, seguido del 20 al 30% de virilización por la secreción de andrógenos; son raras la hipoglicemia, las manifestaciones de feminización, la resistencia a la insulina no relacionada con glucocorticoides, la policitemia y otras. Menos del 6% de estos tumores son carcinomas adrenales productores de aldosterona, como en el caso presente.^{8,9}

Se han establecido diversos criterios histológicos para diferenciar el carcinoma de los adenomas de la corteza suprarrenal:^{10,11} alto grado nuclear, más de 5 mitosis por 50 campos de alto poder, mitosis atípicas, células tumorales eosinofílicas, arquitectura difusa, necrosis, invasión venosa, sinusoidal o de cápsula y demás.

Los adenomas benignos tienen dos o menos de estos criterios, mientras que los malignos tienen cuatro o más; sin embargo los que son exclusivos del tumor maligno son: grado mitótico mayor de 5 por 50 campos de alto poder, mitosis atípicas e invasión venosa. En el reporte anatomopatológico inicial se refieren: núcleos grandes, algunos de ellos con nucleolos prominentes, algunos grupos de células eosinofílicas; por lo demás la lesión era nodular y encapsulada, reportándose como adenoma.

Aunque por lo general el diagnóstico de adenocarcinoma adrenocortical es confiable, en algunos casos la naturaleza biológica del tumor puede ser difícil de predecir. Weiss¹¹ reporta un carcinoma que no tenía ningún criterio histológico observado en 18 casos. Por lo que sólo la evolución clínica es la que al final va a distinguir la naturaleza del tumor.¹² La supervivencia media es de 14.5 meses, y a cinco años es de 22%,¹³ por lo que la resección quirúrgica completa es el único tratamiento eficaz y potencialmente curativo de esta neoplasia.

Conclusiones

Describimos el caso de un paciente con hipertensión arterial secundaria a un carcinoma adrenal con hiperaldosteronismo puro, en el que la naturaleza maligna del tumor no se demostró hasta cinco años después.

Se destaca la importancia de la vigilancia a largo plazo, ya que una resección quirúrgica completa proporciona la mejor oportunidad de curación para estos pacientes. Este caso de carcinoma de la corteza suprarrenal con hiperaldosteronismo puro es raro. Sweeney y colaboradores¹⁴

informaron de uno en el 2002 y mencionan que junto con otros nueve son los únicos en la literatura.

REFERENCIAS

1. Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Clin Lab Med* 1955;45:6-15.
2. Reid LW, Dluhy RG. Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:593-612.
3. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1317-24.
4. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990;323:14015.
5. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, *et al.* Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994;121:855-77.
6. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Boland GW, *et al.* An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR* 1995;165:1453-9.
7. Bailey RH, Aron DC. The diagnostic dilemma of incidentalomas. Working through uncertainty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:91-05.
8. Strataskis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:15-25.
9. Medeiros LJ, Weiss LM. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms: A review. *Am J Clin Pathol* 1992;97:73-83.
10. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Adrenal cortical neoplasms. A study of 56 cases. *Am J Clin Pathol* 1996;105:76-86.
11. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163-9.
12. Slee PH, Schaberg A, Van Brummelen P. Carcinoma of the adrenal cortex causing primary hyperaldosteronism: A case report and review of the literature. *Cancer* 1983;51:2341-5.
13. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guillaume B, Bertagna X, *et al.* Clinical features of adrenocortical carcinoma. Prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1195-201.
14. Sweeney AT, Blake MA, Aish LS, Pais VM, Dowling JJ, Melby JC, *et al.* A malignant aldosteronoma. *Endocr Pract* 2000;8:373-7.

Caso clínico

Carcinoma epidermoide primario del ciego. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Martha Lilia Tena Suck, * Miguel Ángel Juárez Ezquivel, ** Ziad Aboharp Hasan, ***
Hugo Roberto Molina Cárdenas, ** Ulises Rodríguez Wong, **** Manuel Gabriel Romo Sánchez*

Resumen

El término carcinoma epidermoide del colon se refiere al carcinoma que se localiza en el colon y hasta 7 cm por arriba de la línea dentada. Se presenta el caso de una mujer de 54 años de edad, con distensión abdominal con dos meses de evolución, dolor en la fosa iliaca derecha, diarrea, vómito, pérdida de peso de 12 kg, hiporexia y tumor en la fosa iliaca derecha. La colonoscopia mostró una lesión excavada multilobulada. Se tomó una biopsia y posteriormente la resección del colon; el diagnóstico fue de carcinoma epidermoide bien diferenciado. En el colon por enema mostró probable neoplasia del ciego. En la tomografía axial computada del abdomen se identificó un tumor del ciego con actividad retroperitoneal.

Palabras clave: carcinoma epidermoide del colon.

Introducción

El carcinoma epidermoide del colon es un suceso raro y ocupa menos del 0.01% de los carcinomas del colon. Se han reportado adenoacantoma y carcinoma adenoescamoso.¹ La Organización Mundial de la Salud lo reconoce como tal en la clasificación de tumores del colon y recto,² y se le considera una variante del adenocarcinoma intestinal. El carcinoma epidermoide del colon lo describió por primera vez en 1907 Herxheimmer, quién reportó un caso de carcinoma adenoescamoso del apéndice cecal.³ Probst en 1909 y

* Departamento de anatomía patológica. Hospital Juárez de México, SS.

** Departamento de anatomía patológica. Hospital Regional 1° de octubre, ISSSTE.

*** Departamento de oncología.

**** Departamento de proctología.
Hospital Juárez de México, SS.

Correspondencia: Dra. Martha Lilia Tena Suck. Departamento de anatomía patológica, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, México, DF. Tel.: 5747-7560 ext. 463.

Recibido: octubre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Abstract

Term squamous cell carcinoma of the colon is restricted to squamous cell carcinoma that occurs in large bowel more than 7 cm above the dentate line. It is presented the case of a 54 year-old female who had progressive loss of appetite, weight loss of 12 kg and diarrhea; physical examination revealed a tumor in iliac area. A barium enema revealed a tumor in cecum; colonoscopy showed a friable tumor, nodular, gray, necrotic crater; the biopsies reported squamous cell carcinoma. Colostomy was performed and patient died in the early postoperative with extensive carcinomatosis.

Key words: squamous cell carcinoma of the colon.

Brutonn en 1929, registraron un caso aislado de carcinoma epidermoide puro sin ningún otro componente histológico primario del ciego.³ Comer reportó la primera serie de 12 casos⁴ y en el año 2001 la serie más extensa fue la de la Clínica Mayo con 44 casos, de los cuales 11 corresponden a carcinoma epidermoide variedad pura y el resto con un componente mixto, con una experiencia de 82 años.⁵

El carcinoma epidermoide del ciego se relaciona con la colitis ulcerativa,⁶⁻⁸ la esquistosomiasis,⁹ la radiación y quimioterapia,^{9,10} recientemente también con la infección por virus del papiloma humano;^{5,11} con los cambios metaplásicos en los adenomas colónicos,⁵ la duplicación colónica,¹² la poliposis familiar,⁵ el cáncer de mama⁵ y la extensión del teratocarcinoma de ovario.¹³ Por lo regular, cursan con hipercalcemia por la producción de una sustancia parecida a la paratohormona.¹⁴

El objetivo de este trabajo es reportar un caso aislado de carcinoma epidermoide primario puro del ciego en una mujer de 54 años, en el Hospital Juárez de México.

Reporte de un caso

Mujer de 54 años de edad, originaria del Estado de México, con antecedentes patológicos de nefrectomía seis años an-

tes por litiasis renal, cierre de una fistula en la vejiga y transfusiones sanguíneas en varias ocasiones durante su internamiento.

Antecedentes ginecoobstétricos: aparición de la menarca a los 12 años, ritmo 30 X 3 días, inicio de la vida sexual activa a los 16 años, 5 embarazos y 5 alumbramientos, menopausia a los 50 años. La última citología cervical se reportó con alteraciones inflamatorias inespecíficas.

Padecimiento actual: inició hace dos meses con dolor abdominal en la fosa ilíaca derecha, continuo sin irradiaciones. Evacuaciones diarreicas de cuatro a cinco veces al día en forma intermitente, sin moco ni sangre, que la despertaban por la noche. Además, escalofríos, diaforesis, mal estado general, astenia, adinamia y pérdida de peso de 12 kg.

A la exploración física era leptosómica, con palidez generalizada 4(+). En la fosa ilíaca derecha se palpaba un tumor de bordes irregulares, desplazable, doloroso y no pulsátil.

En el colon por enema se identificó una lesión excavada y multilobulada. La colonoscopia mostró un tumor en el ciego, se tomó citología y biopsia de la lesión que se reportaron como carcinoma epidermoide bien diferenciado. El ultrasonido pélvico registró los ovarios y el útero normales. En la tomografía axial computada del abdomen se visualizaba un tumor a expensas del ciego.

La paciente, durante su estancia hospitalaria, tuvo sangrado del tubo digestivo bajo, lo que ameritó una operación laparoscópica de urgencia, encontrándose una lesión infiltrante en el ciego y la válvula ileocecal con adherencias e infiltración de las asas intestinales, los músculos paravertebrales del lado derecho y la pared anterolateral abdominal.

Involucraba por completo la arteria y las venas ilíacas derechas. Había múltiples metástasis ganglionares abdominales, paracavales, periaórticas y hepáticas.

Los ovarios y el útero eran normales. Se realizó detumoración con resección del ciego y colon ascendente e ileostomía. Por TNM se clasificó como T4, N2, M1, estadio clínico IV.² La paciente falleció en el posoperatorio inmediato por choque hipovolémico debido al sangrado del tubo digestivo bajo. No se realizó el estudio posmortem.

Material y métodos

Se recibieron dos fragmentos de intestino, uno correspondiente al ciego y un segmento del colon ascendente y el otro, al intestino delgado. El ciego y colon ascendente con

una longitud de 15 cm por 6 X 4 cm de diámetro. La serosa era opaca, despulida, blanco-amarillenta con una superficie granular. Al corte se identificó una neoplasia mal delimitada que ocluía la luz en 90%. Era blanquecina, irregular, de consistencia firme y de aspecto carnososo. Se localizaba, en apariencia, desde la mucosa y se extendía difusamente hasta la serosa. La mucosa en las áreas adyacentes al tumor era finamente granular de aspecto empedrado, color verde-grisáceo, con espesor de la pared de 1.2 cm. El íleon terminal midió 20 X 4 X 3 cm de longitud, la serosa era opaca despulida con una zona mal delimitada blanquecina, con una zona engrosada, grisácea, mal delimitada con medidas de 6 X 5 cm, correspondiente a la zona donde se encontraba adherido al ciego formando un plastrón infiltrante. De localiza-



Figura 1. Segmento del colon que muestra serosa opaca, despulida y sobre el tejido adiposo neoplasia que infiltra la pared.

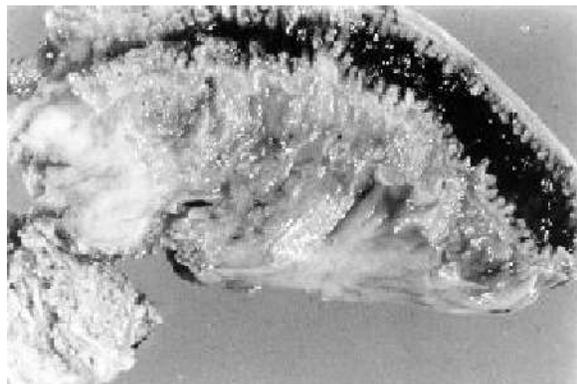


Figura 2. Corte de un segmento del colon con neoplasia difusa infiltrante en el ciego, con áreas sólidas y necrosis. El resto de la mucosa es de características normales. La neoplasia afecta desde la mucosa hasta el mesocolon.

ción aparente en la serosa y parcialmente en la capa muscular. La mucosa del íleon era verdosa, sin lesiones visibles. Se identificaron ganglios linfáticos grandes de aspecto neoplásico que midieron entre 0.4 a 1 cm, en el mesenterio y el epiplón (figuras 1 y 2).

En los cortes histológicos se identificó una neoplasia epitelial maligna formada por células poliédricas, grandes y medianas, con abundante citoplasma eosinófilo y nucléolo ocasional, que formaban cordones y nidos irregulares con puentes intercelulares y formación de perlas córneas (figuras 3 y 4). La neoplasia infiltraba hasta el tejido adiposo del mesocolon y mesenterio. Se reportó como carcinoma epidermoide bien diferenciado primario en el ciego, con estadio C de Dukes. Los ganglios linfáticos con metástasis por carcinoma epidermoide. Se observaron trombos de fibrina en la submucosa y la superficie serosa. La mucosa

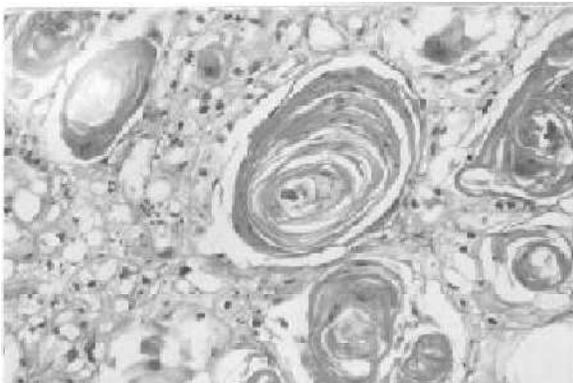


Figura 3. Aspecto histológico que muestra neoplasia con formación de perlas córneas al centro. Hematoxilina eosina 40x.

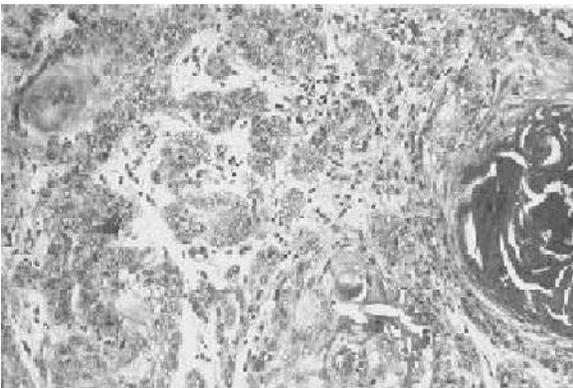


Figura 4. La neoplasia forma cordones epiteliales con queratinización individual y formación de perlas córneas. Hematoxilina eosina 40x.

colónica sufrió cambios inflamatorios leves inespecíficos con discreta atipia epitelial, numerosos eosinófilos y hemosiderófagos. Las glándulas colónicas y su epitelio de revestimiento muestran mitosis y cambios reactivos (figura 5). Se identificaron numerosos vasos sanguíneos y algunos de ellos con hiperplasia de las células endoteliales. Con la tinción de PAS se observó pérdida de la producción de moco en algunas glándulas adyacentes al tumor.

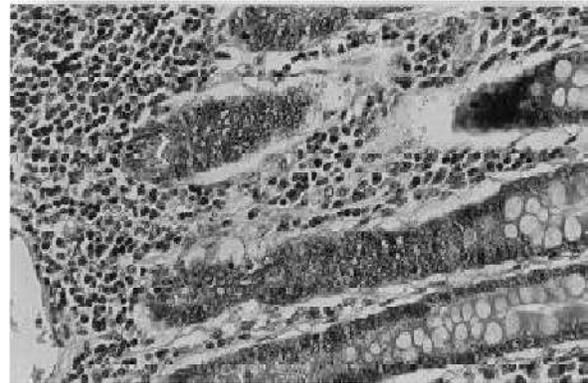


Figura 5. Histología de la mucosa colónica que muestra glándulas con atipia epitelial discreta y en la submucosa, infiltrado inflamatorio. Hematoxilina eosina 40X.

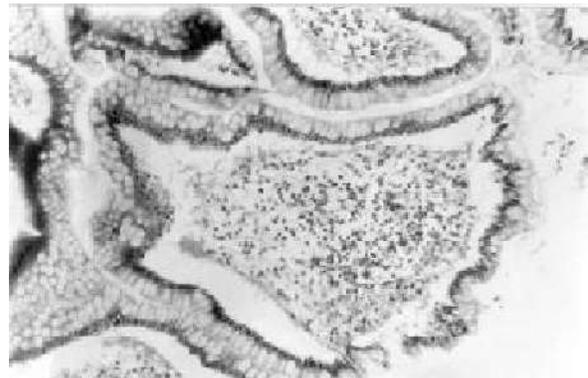


Figura 6. Aspecto del íleon que muestra infiltrado inflamatorio en la luz glandular. Hematoxilina eosina 20X.

El íleon mostró cambios inflamatorios inespecíficos con hiperplasia linfoide de las placas de Peyer, abundantes eosinófilos en la submucosa y abscesos de cripta (figura 6). Se realizó inmunohistoquímica que fue positiva para queratinas 8 y 20 y negativa para CA-125, queratina 7 y el antígeno carcinoembrionario.

Discusión

El carcinoma epidermoide del colon es más frecuente en hombres que en mujeres. La edad de manifestación oscila entre los 55 y 75 años de edad, en los pacientes con mayor edad a la habitual se debe considerar como un adenocarcinoma intestinal, ya que clínicamente tiene los mismos síntomas e incluso se estadian del mismo modo. Según el esquema de Dukes, modificado, su comportamiento clínico es más agresivo, con una supervivencia del 86% en estadio clínico B y del 24% en estadio C.^{1,2,5} El 52% muere antes del año.^{1,5}

La localización más común del tumor es el ciego en 43% de los casos, seguido del sigmoide y el colon transversal. La mayor parte sufre metástasis, las más frecuentes son en los ganglios linfáticos, el hígado, el peritoneo, los pulmones y el hueso.⁵

El pronóstico del carcinoma epidermoide del ciego, al igual que el de los adenocarcinomas del intestino grueso, dependerá de la etapa clínica y de la metástasis que se detecta al momento del diagnóstico en 49%.⁵ Sin embargo, llamarlo bien, moderado o muy mal diferenciado no cambia el pronóstico, ya que en la mayoría de los casos publicados hasta el momento no se ha mencionado a qué grado histológico corresponden. Todos son de mal pronóstico.^{1,2,5}

El tratamiento es quirúrgico, puede utilizarse quimioterapia y radioterapia, la mayor parte de las veces sin mejoría alguna.⁵ En los casos reportados con duplicación intestinal también se encontró metaplasia escamosa, con glándulas gástricas, pancreáticas y salivales ectópicas.¹²

Histológicamente el carcinoma epidermoide puro apareció en 11 de 44 casos de la serie de Frizelle. El carcinoma mixto y con componente adenoescamoso, adenocarcinoma con componente maligno escamoso en 31 de 41 casos y en el adenoacantoma (adenocarcinoma con componente escamoso benigno) fueron 2 de 41 casos.⁵

La relación del carcinoma epidermoide del ciego con los adenomas colónicos en esta serie fue de 3 en 11 casos, 7 de 28 en carcinoma adenoescamoso y en 1 de 2 en adenoacantoma.⁵

La asociación con la colitis ulcerativa en el carcinoma epidermoide del ciego fue en 2 de 11 casos, 8 de 28 en el adenoescamoso y en adenoacantoma 0 de 2. De igual manera se vincula con el componente maligno pero no con el benigno.

La permeabilidad vascular en el carcinoma epidermoide del ciego fue en 2 de 11 casos, 15 de 28 en el adenoescamoso y adenoacantoma 0 de 2. Se considera signo de mal pronóstico.

Existen otras variantes del adenocarcinoma del colon como el carcinoma de células claras, de tipo rabdoide, basaloide (cloacogénico) con diferenciación endocrina y del coriocarcinoma.¹⁵ El carcinoma de células pequeñas semeja al carcinoma epidermoide poco diferenciado,¹⁵ al igual que el leiomioblastoma.¹⁵ El diagnóstico diferencial se hace con inmunohistoquímica en la mayoría de los casos.¹⁵

El adenocarcinoma del colon es positivo para queratinas 8, 20 y negativo para queratina 7, antígeno carcinoembrionario (ACE), TAG-72 (tumor y glicoproteínas), expresan antígeno externo largo (LEA), HLA-A, B y diferentes inmunoglobulinas. Son positivos también para la sustancia H de los grupos sanguíneos, sialil transferasa, vilina y E-cadherinas, y fosfatasa alcalina placentaria. Expresan positividad para p53, c-myc, ki67, etcétera.¹⁵⁻¹⁷

El carcinoma epidermoide del colon es negativo para el ACE y positivo para papiloma virus,^{5,11} queratinas 8 y 20. El caso estudiado fue positivo para queratinas 8 y 20^{19,20} y negativo para queratina 7,²¹ negativo para CA-125²² y antígeno carcinoembrionario.¹⁵⁻¹⁷ Lo anterior sugiere fuertemente que es primario del colon, puesto que la queratina 20 es negativa para adenocarcinomas del ovario y endometrio.¹⁹

En la histogénesis de los carcinomas epidermoides del ciego se consideraba que se originaban en el epitelio escamoso ectópico embrionario con o sin hiperplasia de las células de reserva de las glándulas intestinales, o de los cambios de la metaplasia escamosa. La diferenciación escamosa glandular en los adenomas se consideraba una lesión premaligna que podía originar el carcinoma epidermoide.^{2,5,9,12} En la actualidad, con el apoyo de las técnicas de la biología molecular se considera al virus del papiloma humano como probable carcinógeno.^{5,11} Los eosinófilos en la submucosa sugieren una infección por parásitos o un proceso alérgico. Sin embargo, no se puede documentar este hallazgo.^{15,18}

El problema principal en el carcinoma epidermoide del colon es pensar en la invasión o metástasis por carcinoma del aparato genital femenino, con primario del cuello del útero, el endometrio u ovario, tal vez originado por un teratoma o un tumor de Brenner.^{13,15,16} Debido a esto resulta difícil saber cuál fue el sitio del primario, ya que al momento del diagnóstico existía una gran actividad tumoral. En este caso, la citología cervicovaginal fue negativa y en apariencia los ovarios eran normales, lo que hizo considerar que el tumor primario fuera del colon.

REFERENCIAS

1. Crissman JD. Adenosquamous and squamous cell carcinoma of the colon. *Am J Surg Path* 1978;2:47-54.
2. Hamilton SR, Altone L. Pathology & genetics, tumors of the digestive system. World Health Organization Classification of tumors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2000.
3. Herxheimer G. Uber heterologe chancroid. *Beitr Path Ant* 1970;41:348.
4. Comer TP, Beahrs OH, Dockerty MB. Primary squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the colon. *Cancer* 1971;5:111-7.
5. Frizelle FA, Hobday KS, Batts KP, Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum. *Dis Colon Rectum* 2001;34:1-6.
6. Holm WH, Jackman RJ. Squamous cell carcinoma of the rectum complicating ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 1964;39:249-51.
7. Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK, Rodríguez-Bigas M. Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1265-8.
8. Michelassis F, Montag AG, Block GE. Adenosquamous cell carcinoma in ulcerative colitis. Report of a cases. *Dis Colon Rectum* 1988;31:323-6.
9. Weirner MF, Polayes SH, Yidi R. Squamous carcinoma with schistosomiasis of the colon. *Am J Gastroenterol* 1962;37:48-54.
10. Juturi JV, Francis B, Koontz PW, Wilkes JD. Squamous cell carcinoma of the colon responsive to combination chemotherapy. Report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1999;42:102-9.
11. Cherng JY, Shue LF, Meng CI, Lee WH, Lin JC. Detection of human papillomavirus DNA in colorectal carcinomas by polymerases chain reaction. *Gut* 1995;37:87-90.
12. Hickey WF, Corson JM. Squamous cell carcinoma arising in a duplication of the colon, cases report and literature review of the squamous cell carcinoma of the colon and malignacy complicating colonic duplication. *Cancer* 1981; 47:602-9.
13. Pemberton M, Leendrum J. Squamous cell carcinoma of the caecum following ovarian adenocarcinoma. *Br J Surg* 1968;55:273-6.
14. Chevinsky AH, Berelwitz M, Hoover HC. Adenosquamous carcinoma of the colon presenting hypercalcemia. *Cancer* 1987;60:1111-6.
15. Rosai J. Squamous cell carcinoma. En: Ackerman's. *Surgical pathology*. 8th ed. Missouri: Mosby, 1996;pp:711-99.
16. William GT, Balshaw J, Morson BC. Squamous carcinoma of the colorectum and genesis. *J Pathol* 1999;129:139-47.
17. Kontozoglou W, Moyana TN. Adenosquamous carcinoma of the colon, an immunocytochemistry and ultrastructural study, report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1989;2:716-21.
18. Gómez B, Tabar AI, Tumor T. Eosinophilic gastroenteritis and anisakis. *Allergy* 1998;53:1148-54.
19. Croson JM, Melamed MR. Expression of cytokeratins in normal and neoplastic colonic epithelial cells. Implications for cellular differentiation and carcinogenesis. *Pathol Annu (part 2)* 1986;21:47-81.
20. Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 28:427-47.
21. Van de Molengraft FJ, Van Niekerk CC, Jap PH, Poels LG. OV-TL 12/30 (keratin 7 antibody) is a marker of glandular differentiation in lung cancer. *Histopathology* 1993;22:35-38.
22. Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, Klug TL. Characterization of the Ca 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1986;46:6143-48.