

# Medicina Interna

de México



La Resurrección de Lázaro (c. 1630) por Rembrandt.  
Los Angeles County Museum of Art, Estados Unidos

# 2

Volumen 19  
marzo-abril, 2003

#### AMIM

Consejo Directivo 2002-2003

#### Presidenta

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

#### Vicepresidente

Dr. Antonio González Chávez

#### Secretario General

Dr. Joaquín Zúñiga Madrazo

#### Prosecretario

Dr. José Manuel San Román Buenfil

#### Secretario de Actividades Científicas

Dr. Luis Felipe Flores-Suárez

#### Prosecretario de Actividades Científicas

Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera

#### Tesorera

Dra. Rosa María Cortés González

#### Protesorera

Dra. Araceli Arrijoja Guerrero

#### Cordinador de Filiales Estatales

Dr. Martín Alberto Herrera Cornejo

#### Secretaría de Prensa y Difusión

Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma

#### Secretario de Admisión

Dr. Jesús Ruiz Macossay

#### Secretaría de Actividades Socioculturales

Dra. Velia Martínez Hernández

#### Comité de Educación Médica

Dr. Julián Espinosa Rey

#### Comité de Investigación

Dr. Haiko Nellen Hummel

#### Comité de Ética Médica y Bioética

Dr. Bernardo Tanur Tatz

#### Editores

Manuel Ramiro H.

Asiscló de Jesús Villagómez

#### Coeditores

José Halabe Cherem

Ricardo Juárez Ocaña

#### Consejo Editorial

Elvira G. Alexanderson Rosas,

C. Raúl Ariza Andraca, Miguel A. Arreola

Pereyra, Octavio Curiel Hernández,

Alberto Frati Munari, Dionicio A. Galarza

Delgado, Antonio González Chávez,

Norma Juárez Díaz González, David

Kersenobich, Alberto Lifshitz, Joaquín

López Bárcena, Francisco Moreno, José

Sifuentes Osornio, Jesús Zacarías Villarreal

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial de la Asociación de Medicina Interna de México. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 003579/94. Certificado de Licitud de Título número 8355, expediente 1/432 «94»/10440 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 5880. Expediente 1/432/94/10440. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro Provisional número PP-PROV-328-94.

Publicación bimestral realizada y comercializada por **NIETO EDITORES, SA de CV**, Av. Las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5679-6591.

[articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Marketing y Publicidad de México. Circuito Economistas E-16 L-H, Zona Azul, Ciudad Satélite, Naucalpan, Estado de México, CP 53100.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Asociación de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.



---

<b>ÍNDICE</b>		<b>INDEX</b>	
61	<b>EDITORIAL</b> <b>Síndrome respiratorio agudo severo: una pandemia en gestación</b>	61	<b>EDITORIAL</b> <b>Severe acute respiratory syndrome: a pandemia in gestation</b>
63	<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b> <b>Cambios electrocardiográficos inducidos por la ingestión de líquidos fríos</b> <i>Jesús Guerrero González, Leticia Rodríguez López, Leopoldo Dovalina y Esquerro, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra, Gustavo Martínez Juárez, Jesús Arteaga García</i>	63	<b>ORIGINAL ARTICLES</b> <b>Electrocardiography changes induced by cold liquids' ingestion</b> <i>Jesús Guerrero González, Leticia Rodríguez López, Leopoldo Dovalina y Esquerro, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra, Gustavo Martínez Juárez, Jesús Arteaga García</i>
67	<b>El aceite de aguacate en la prevención de aterosclerosis experimental inducida con colesterol</b> <i>Mario Alvizouri Muñoz, Araceli Corral Cossio, Álvaro Rodríguez Barrón, Fortino Chávez Carbajal</i>	67	<b>Avocado oil in the prevention of experimental atherosclerosis induced by cholesterol</b> <i>Mario Alvizouri Muñoz, Araceli Corral Cossio, Álvaro Rodríguez Barrón, Fortino Chávez Carbajal</i>
73	<b>Utilidad de la prueba de la agudeza visual en la detección oportuna de la retinopatía diabética</b> <i>Virgilio Lima Gómez, Elizabeth Rodelas Hernández</i>	73	<b>Usefulness of visual deficiency as a diagnostic tool of diabetic retinopathy</b> <i>Virgilio Lima Gómez, Elizabeth Rodelas Hernández</i>
78	<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b> <b>Aspectos relevantes para el internista sobre la muerte súbita</b> <i>Enrique Asensio L, Josep Brugada T, René Narváez D, Joel Dorantes G, Arturo Orea T, Pablo Hernández R, Verónica Rebolgar G, Lluís Mont G, Jorge Oseguera M</i>	78	<b>REVIEW ARTICLES</b> <b>Relevant aspects about sudden death to internist</b> <i>Enrique Asensio L, Josep Brugada T, René Narváez D, Joel Dorantes G, Arturo Orea T, Pablo Hernández R, Verónica Rebolgar G, Lluís Mont G, Jorge Oseguera M</i>
89	<b>Tromboembolia pulmonar</b> <i>Mateo Porres Aguilar, Mateo Porres Muñoz, César Flores Gama</i>	89	<b>Pulmonary embolism</b> <i>Mateo Porres Aguilar, Mateo Porres Muñoz, César Flores Gama</i>
106	<b>Eritema nodoso. Un abordaje clínico</b> <i>Andrés Jacobo Ruvalcaba, Elia Ortiz Rodríguez, Haiko Nellen Hummel, Héctor Aguirre Gas, José Halabe Cherem</i>	106	<b>Erythema nodosum. A clinical approach</b> <i>Andrés Jacobo Ruvalcaba, Elia Ortiz Rodríguez, Haiko Nellen Hummel, Héctor Aguirre Gas, José Halabe Cherem</i>
112	<b>ARTÍCULO DE OPINIÓN</b> <b>La clonación y sus efectos sociales</b> <i>Liz Hamui de Halabe</i>	112	<b>OPINION ARTICLE</b> <b>Cloning and its social effects</b> <i>Liz Hamui de Halabe</i>
114	<b>TENDENCIAS DE LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA INTERNA</b> <b>Informática y medicina</b> <i>Alberto Lifshitz</i>	114	<b>TENDENCIES OF THE INTERNAL MEDICINE PRACTICE</b> <b>Informatics and medicine</b> <i>Alberto Lifshitz</i>

---

**CASOS CLÍNICOS**

- 119 **Neoplasia adrenal maligna: medular vs cortical**  
*Nélida A Cabello Udave, Sergio Cárdenas Estrada, Amalia Oliveros Rodríguez, Maribal González Gutiérrez, Ángel Zavala Pompa*
- 123 **Síndrome nefrótico y adenocarcinoma gástrico con tumor de Krukenberg**  
*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López, Oscar Rosas Carrasco, Cecilia Santiago Prieto*

**CLINICAL CASES**

- 119 **Malignant adrenal neoplasia: medullar vs cortical**  
*Nélida A Cabello Udave, Sergio Cárdenas Estrada, Amalia Oliveros Rodríguez, Maribal González Gutiérrez, Ángel Zavala Pompa*
- 123 **Nephrotic syndrome and gastric adenocarcinoma with Krukenberg tumour**  
*Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López, Oscar Rosas Carrasco, Cecilia Santiago Prieto*

---

128 **RINCÓN DEL INTERNISTA**

---

128 **THE INTERNIST'S CORNER**

# Medicina Interna de México

2003;19(2):61-62

## Síndrome respiratorio agudo severo: una pandemia en gestación

A principios del mes de febrero del 2003 comenzó a surgir la alarma por la aparición de un brote de un proceso infeccioso respiratorio que en algunos casos evolucionaba a insuficiencia respiratoria, como consecuencia de lo que se catalogó, en un principio, como "neumonía atípica" en la región de Asia, principalmente en China, Hong Kong, Singapur y Vietnam, producida por un germen desconocido hasta ese momento y que se relacionaba con un elevado riesgo de transmisión, lo que motivó la rápida intervención de la Organización Mundial de la Salud, misma que coordinó una investigación científica sin precedentes con el propósito de identificar las características de la enfermedad, esfuerzos a los que se unieron el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) y, obviamente, los Departamentos de Salud de los países involucrados. La enfermedad fue denominada síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), para distinguirla de los cuadros de neumonía denominada atípica, para no generar confusión con el padecimiento conocido en la literatura médica con este último nombre, en el que la causa se adjudicaba a diversos gérmenes como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio, entre los más frecuentes.

El pasado 24 de marzo, el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés) anunció el aislamiento de un coronavirus en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo que quizá sea el responsable de la enfermedad. También se supo que se trataba de un microorganismo diferente a los demostrados previamente en humanos, por lo que se ha especulado sobre una mutación de los coronavirus que infectan a humanos o, incluso, de los que infectaban sólo animales. El coronavirus es un grupo de virus con un halo que semeja una corona. Por lo general, la infección en humanos se manifiesta como cuadros leves de las vías respiratorias superiores o gastrointestinales leves, aunque se han reportado casos excepcionales de neumonía.

Por ahora, todo parece indicar que el mecanismo de transmisión es mediante el contacto humano-humano.

En el avance de la enfermedad, la globalización ha jugado un papel determinante y ha favorecido que rebese las fronteras de países y continentes. Al momento se han diagnosticado más de 3,235 casos en 22 países (China, Hong Kong, Taiwan, Singapur, Vietnam, Estados Unidos y Canadá son responsables de más del 95% de los casos y China por sí solo de más del 80%). En China se identificaron casos desde noviembre del 2002 y hasta el 15 de abril existía una mortalidad de 154 casos equivalente al 4.7% en promedio, aunque llama la atención la mortalidad registrada en Canadá, que es de alrededor del 10%.

La enfermedad la padecen sujetos entre 20 y 70 años de edad. El periodo de incubación es de 2 a 7 días, aunque se han descrito incluso 10. El cuadro clínico observado en los pacientes con esta enfermedad se inicia con manifestaciones sutiles de las vías respiratorias altas, como fiebre mayor de 38°C, escalofríos, cefalea, malestar general, mialgias, artralgias, tos seca, dolor faríngeo que puede evolucionar hasta en 12 a 20% a insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica. Es común que exista leucopenia y linfopenia (80%), también pueden cursar con elevación de las concentraciones de creatinina o transaminasas.

El Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta recomienda el mismo tratamiento que para una neumonía severa adquirida en la comunidad y recomienda especial atención en sujetos que han estado en contacto con un enfermo con síndrome respiratorio agudo severo o en quienes viajaron a los países en riesgo durante los 10 días anteriores y que tuvieron síntomas como fiebre mayor de 38°C, dolor faríngeo, mialgias y manifestaciones de insuficiencia respiratoria o quienes tienen factor de riesgo (contacto con enfermo o viaje a sitio de riesgo) que cursan con manifestaciones radiológicas sugerentes de neumonía atípica o insuficiencia respiratoria de causa no identificada. Así mismo, las recomendaciones principales se dirigen a

los viajeros y a los miembros de la tripulación de aeronaves, quienes deben conocer los principales signos y síntomas de esta enfermedad.

Si bien es cierto que por ahora en América Latina no se han identificado casos que sugieran el síndrome respiratorio agudo severo (con excepción de un caso en Brasil), es conveniente permanecer alertas ante la posibilidad de aparición de esta enfermedad, pues no debemos olvidar que la globalización ha permitido una diseminación a un número importante de países, incluso en aquellos en don-

de las medidas de prevención sanitaria son muy rigurosas, como es el caso de Estados Unidos, en donde existían, al 15 de abril, casi 200 casos. Lo hasta aquí expuesto sustenta el riesgo al que nos enfrentamos los servicios de salud del mundo, ya que estamos, seguramente, ante la primera pandemia del siglo XXI y que quizá involucre a la mayor parte de los países del orbe y que la manera más eficiente de disminuir la diseminación será la aplicación de las medidas preventivas que se implanten en los diferentes países.

## Artículo original

# Cambios electrocardiográficos inducidos por la ingestión de líquidos fríos

Jesús Guerrero González,\* Leticia Rodríguez López,\* Leopoldo Dovalina y Esquerro,\*\* José Juan Lozano Nuevo,\* Alberto Francisco Rubio Guerra,\* Gustavo Martínez Juárez,\*\* Jesús Arteaga García\*

### Resumen

**Introducción:** diversos investigadores han reportado que la hipotermia retarda la conducción del nodo aurículo ventricular, del nodo sinusal y desencadena diversas alteraciones electrocardiográficas.

**Objetivo:** determinar los cambios electrocardiográficos en sujetos sanos después de la ingestión de líquido frío.

**Material y método:** se incluyeron 159 sujetos sanos de entre 16 y 40 años de edad, de uno y otro sexo, a los que se les midió la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y se les realizó un electrocardiograma en reposo, antes y dos ocasiones después de la ingestión de 500 mL de agua fría (7° C). Se utilizó la prueba de la T pareada para la evaluación de las diferencias y se realizó una prueba de concordancia entre observadores para validar los hallazgos de los electrocardiogramas.

**Resultados:** se incluyeron 159 pacientes: 81 hombres y 78 mujeres. Los hallazgos del electrocardiograma más frecuentes fueron: elevación del punto J, inversión o aplanamiento de la onda T, aumento del voltaje de la onda T y aparición de la onda Q en DIII. La elevación del punto J constituyó un hallazgo con significación estadística en los hombres, pero no en las mujeres; el resto de los hallazgos careció de valor estadístico. La concordancia fue adecuada.

**Conclusiones:** la elevación del punto J y el aumento del voltaje de la onda T fueron los hallazgos más frecuentes. La aparición de la onda Q en DIII y la alteración de la forma de la onda R en V2 a V4 constituyeron fenómenos normales.

**Palabras clave:** electrocardiograma, ingestión, líquido frío.

### Abstract

**Background:** Some researchers have reported that hypothermia induces a delay of conduction at sinoatrial and atrioventricular nodes, and electrocardiographic changes.

**Objective:** To determine electrocardiographic changes in healthy people after cold liquid intake.

**Material and method:** Healthy patients were included, with ages between 15 and 40 years. They were submitted to basal ECG of 12 derivations at rest, as well as vital signs measurement; before and after cold water intake. T-paired test and concordance test were applied to evaluate the results.

**Results:** 159 persons were included: 81 male and 78 female. Electrocardiographic responses observed more frequently were: J point elevation, T wave alterations and Q wave presence. J point elevation was statistically significant in male subjects but not in female ones. Remaining electrocardiographic responses were not statistically significant. Concordance test was adequate.

**Conclusions:** J point elevation and increased voltage of the T wave are due to the regional continuation in the repolarization produced by the myocardial exposition to cold. The presence of narrow Q waves in DIII and the bad progression in the R wave from V2 to V4 are considered normal variants in young female subjects.

**Key words:** electrocardiogram, intake, cold liquid.

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

\*\* Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, SSDF, México, DF.

Correspondencia: Dr. Jesús Guerrero González. Plan de San Luis s/n esq. Bandera, Col. Ticomán, México DF, CP 07330. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com

Recibido: octubre, 2002. Aceptado: enero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Introducción

El electrocardiograma normal es una representación gráfica de la actividad eléctrica de las células de un corazón sano. El estímulo eléctrico se genera en un pequeño grupo de células que se localizan en la parte superior de la aurícula derecha, en la desembocadura de la vena cava superior y que se denomina nodo sinusal o nódulo de Keith-Flach; este grupo de células, debido a su velocidad de descarga, constituye el principal marcapasos del corazón y, en condi-

ciones normales, es capaz de generar entre 60 y 90 latidos por minuto.<sup>1</sup>

El efecto del frío sobre el corazón ha sido motivo de estudio durante varios años. La aplicación de bolsas frías sobre el pecho de un paciente produce cambios en la onda T, generalmente a expensas del incremento en su negatividad y en ocasiones como profundas inversiones. Con base en estas observaciones se ha supuesto que dichas alteraciones son secundarias a una mayor despolarización regional producida por la exposición del miocardio al frío.<sup>1,2</sup>

Stancak y col. describieron los ajustes cardiovasculares que suceden durante la prueba del frío; esta prueba se usa en la clínica para evaluar la función del sistema nervioso autónomo; sin embargo, se conoce poco acerca de los cambios en el control autonómico del sistema cardiovascular como resultado de una exposición recurrente al frío.

En 18 sujetos del sexo masculino se registraron durante tres pruebas de criopresión (*cold pressor test*) el ritmo cardiaco, la amplitud de la onda T en el electrocardiograma, la presión sanguínea, la temperatura del cuerpo y la percepción del dolor. En cada prueba se sumergió la mano izquierda del paciente en agua fría (1° C) durante cuatro minutos. Durante la prueba de criopresión la respiración fue normal o disminuyó su frecuencia en sólo 0.23 a 0.1 Hz. La percepción del dolor y la frecuencia cardiaca disminuyeron, en tanto que la amplitud de la onda T aumentó.<sup>2</sup>

Sun y col. reportaron incremento de la presión arterial en pacientes expuestos al frío y relacionaron dicho hallazgo con aumento del volumen sanguíneo y de la resistencia vascular periférica, lo que provocaría dicho incremento sin que participe en éste la frecuencia cardiaca.<sup>4</sup>

En condiciones de hipotermia se han descrito retardo en la conducción del nodo aurículo ventricular y, consecuentemente, disminución de la frecuencia de descarga del nodo sinusal (fase 4). En el electrocardiograma se distingue un alargamiento del intervalo QT, una onda J prominente, depresión de la parte final del segmento ST, prolongación del intervalo PR y bradicardia sinusal.<sup>4</sup>

### Objetivo

Determinar los cambios electrocardiográficos en sujetos sanos después de la ingestión de líquido frío.

### Material y métodos

En el presente estudio se incluyeron sujetos de entre 16 y 40 años de edad, de uno y otro sexo, que fueron hospitaliza-

dos o acudieron a la consulta externa del servicio de medicina interna y a los que, tras obtener su consentimiento expreso, se les midió la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y se les realizó un electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones, luego de lo cual se les hizo tomar 500 mL de agua fría (7° C) durante los siguientes cinco minutos en condiciones de reposo. La medición de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, y la realización del electrocardiograma se repitieron a los tres y a los cinco minutos siguientes a la ingestión del líquido frío. Se excluyó a los pacientes con cardiopatía isquémica, cardiopatía reumática, valvulopatía o arritmias.

Los registros electrocardiográficos obtenidos fueron interpretados por un médico internista y un cardiólogo.

La población se calculó con base en la fórmula para la determinación del tamaño de la muestra para estimar proporciones considerando un muestreo aleatorio a partir de una población infinita.

El análisis estadístico se hizo mediante la prueba de la T pareada y a través del estudio de concordancia entre los hallazgos del médico internista y el cardiólogo.

### Resultados

El grupo de estudio lo integraron 159 pacientes: 81 hombres y 78 mujeres con edad promedio de 25 años.

Los cambios electrocardiográficos observados con mayor frecuencia fueron: elevación del punto J en 89 (56%) pacientes, inversión o aplanamiento de la onda T en 27 (17%) pacientes, incremento del voltaje de la onda T en la derivación DIII en 102 (64%) y aparición de la onda Q en la derivación DIII en 13 (8%) pacientes.

Con base en los resultados de la prueba de la T pareada, la elevación del punto J en la población del sexo masculino fue estadísticamente significativa, mientras que en la población del sexo femenino no lo fue. El incremento del voltaje de la onda T no tuvo significado estadístico en ninguno de los dos subgrupos de estudio. Los resultados de los parámetros obtenidos con la prueba de la T pareada se presentan en el cuadro 1.

Con el propósito de validar la coherencia de los hallazgos del presente estudio, se realizó una prueba de concordancia entre observadores, es decir, entre el médico internista y el cardiólogo que analizaron los registros electrocardiográficos obtenidos. La concordancia, con base en los valores obtenidos de los índices de concordancia absoluta, específica e índice de kappa fue generalmente adecuada (cuadro 2).

**Cuadro 1.** Resultados de la prueba de la T pareada de los hallazgos más importantes

Parámetro	Onda J		Onda T	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
$\xi_0$	0.9012	1.2692	1.0247	1.6282
$\xi_1$	0.9136	1.2821	0.9630	1.5641
$\Delta \xi$	-0.0124	-0.0129	0.0617	0.0641
DT	0.2496	0.2545	0.2421	0.2465
$p$	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
IC 95%	-0.0676 a 0.0429	-0.0702 a 0.0446	0.0082 a 0.1153	0.0085 a 0.1153

$\xi_0$ : Media de los valores obtenidos antes de la ingestión de agua fría;  $\xi_1$ : Media de los valores obtenidos tras la ingestión de agua fría;  $\Delta \xi$ : Diferencia aritmética de los valores obtenidos antes y después de la ingestión de agua fría.

**Cuadro 2.** Resultados de la prueba de concordancia entre observadores de cada uno de los hallazgos

Hallazgo	Hombres			Mujeres		
	$C_A$	$C_E$	$\kappa$	$C_A$	$C_E$	$\kappa$
Onda J	0.85	0.39	0.52	0.92	0.64	0.71
Onda T	0.85	0.18	0.62	0.92	0.05	0.57
Onda Q	0.91	0.06	0.57	0.87	0.77	0.56
Voltaje en onda T	0.83	0.39	0.52	0.92	0.05	0.57

$C_A$ : Índice de concordancia absoluta;  $C_E$ : Índice de concordancia específica;  $\kappa$ : Índice kappa.

## Discusión

La elevación del punto J en la población del sexo masculino tuvo significación estadística pero no clínica, mientras que en el caso de las mujeres dicha elevación no tuvo ningún valor de acuerdo con el resultado del cálculo del intervalo de confianza. Ninguno de los otros hallazgos de la presente investigación tuvo valor estadístico en la población total.

Las alteraciones encontradas probablemente sean un efecto del retardo en la repolarización de un conjunto de células miocárdicas secundario a su exposición al frío, ello debido a la cercanía del esófago con la orejuela de la aurícula derecha. Los cambios inespecíficos del segmento ST que se observan en estos casos de exposición artificial al frío pueden deberse al efecto mecánico de la cámara gástrica distendida sobre el corazón, lo que causaría la alteración de las pautas de repolarización de las células cardiacas.

La elevación del punto J precede, de acuerdo con los reportes publicados, a la aparición de las arritmias que distinguen a la hipotermia. Dicha elevación ocurre a una temperatura de 33° C y se hace más evidente conforme la temperatura desciende.<sup>2</sup>

Las alteraciones regionales de la repolarización constituyen factores arritmogénicos y se relacionan frecuentemente con la aparición de los fenómenos de reentrada del impulso eléctrico. La aparición de una onda Q puede ser un

fenómeno normal y, de hecho, en el presente estudio lo fue dado que tuvo una duración menor a 0.04 segundos y una altura menor a 7 mm, y a que sólo apareció en el registro correspondiente a la derivación DIII y no en las derivaciones DII y AVF, en cuyo caso se considerarían anormales.<sup>5</sup>

La variación de la forma de la onda R en las derivaciones V2 a V4, generalmente como ondas diminutas semejantes a los complejos QS, puede interpretarse en forma incorrecta y dar pie al establecimiento de diagnósticos erróneos e incertidumbre en los médicos. Las alteraciones de la onda R que se observaron en el presente estudio constituyeron variantes normales, principalmente en los sujetos jóvenes y en las mujeres.<sup>5</sup>

La elevación del segmento ST es la manifestación electrocardiográfica de la isquemia cardiaca grave, la más frecuente es la que se relaciona con el infarto transmural que suele ser el primer hallazgo durante un evento coronario agudo. Con menor frecuencia, sin embargo, la elevación del segmento ST puede observarse en el registro electrocardiográfico de los pacientes sometidos a una prueba de esfuerzo con banda sin fin y en aquellos con angina del tipo Prinzmetal, por lo que sólo la elevación de más de un milímetro con respecto al nivel basal de dicho segmento debe considerarse importante. En varios electrocardiogramas de personas sanas se puede distinguir una elevación importan-

te del segmento ST y dichos fenómenos se ha atribuido al efecto de la repolarización anticipada.<sup>6</sup>

La forma de la parte inicial del segmento ST sirve para diferenciar las elevaciones normales de las anormales. En las primeras suele observarse un trazo curvo, con su concavidad hacia arriba, en tanto que en los casos de isquemia cardíaca casi siempre la concavidad mira hacia abajo. En los casos en los que las elevaciones son normales, además, el trazo cóncavo suele ir acompañado de un punto J mellado y una onda T prominente.<sup>6</sup> En el presente estudio, las elevaciones del segmento ST encontradas en los registros electrocardiográficos de los sujetos incluidos constituyeron fenómenos normales.

El frío incrementa en forma indirecta la demanda miocárdica de oxígeno al aumentar la resistencia vascular periférica. Este aumento de la tensión vascular estimula la actividad contráctil del corazón con el propósito de mantener la perfusión tisular de oxígeno, lo que representa un aumento del trabajo cardíaco que provoca isquemia y genera los cambios electrocardiográficos descritos. Estos cambios no se pueden distinguir de aquellos que se producen como efecto de la ingestión de líquido frío, por lo que resulta conveniente señalar la importancia de describir la relación entre la ingestión de líquido frío y la manifestación de dolor torácico secundario a un evento coronario agudo o de cualquier origen distinto al cardíaco.<sup>2</sup>

La tensión arterial y la frecuencia cardíaca no variaron en los pacientes incluidos en el presente estudio. Se sabe, sin embargo, que el gasto cardíaco disminuye en forma progresiva conforme la temperatura desciende hasta menos de 30°C, en parte, debido a la disminución de la frecuencia

cardíaca y a la menor demanda de oxígeno. La tensión arterial y la resistencia vascular periférica, mientras tanto, se conservan estables hasta que la temperatura disminuye a menos de 25°C.

### Conclusiones

La ingestión de líquido frío en sujetos sanos provoca cambios en el registro electrocardiográfico secundarios al retardo de la repolarización de un conjunto de células miocárdicas, a saber, la elevación del punto J y el aumento en el voltaje de la onda T. La aparición de ondas Q angostas en el registro electrocardiográfico correspondiente a la derivación DIII y la variación de la forma de la onda R en las derivaciones V2 a V4 constituyen variantes normales de sujetos jóvenes, particularmente del sexo femenino.

### REFERENCIAS

1. Kaminer B, Berinstein RE. Electrocardiographic and plasma potassium responses elicited on cooling the chest wall of man. *Circulation* 1987;15:559-60.
2. Wilson FN, Finch R. The effect of drinking iced water upon the form of the T deflection of the electrocardiogram. *Heart* 1983;10:275-9.
3. Yoshinaga M, Kamimura J, Fukushige, *et al.* Face immersion in cold water induces prolongation of the QT interval and T-wave changes in children with nonfamilial long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:1494-7.
4. Sun Z, Cade R, Ksatovich MJ, Fregly MJ. Body fluid distribution in rats cold-induced hypertension. *Physiol Behav* 1999;65:879-84.
5. Hurts JW. Ventricular electrocardiography. New York: Gower Medical Publishing, 1991;pp:12-13.
6. Khan MG. Interpretación rápida del ECG. México: McGraw-Hill, 1998;pp:102-6.

## Artículo original

# El aceite de aguacate en la prevención de aterosclerosis experimental inducida con colesterol

Mario Alvizouri Muñoz,\* Araceli Corral Cossio,\* Álvaro Rodríguez Barrón,\* Fortino Chávez Carbajal\*

### Resumen

**Antecedentes:** en trabajos previos de este departamento se ha demostrado que el aguacate induce el descenso de colesterol total, colesterol de baja densidad y aumento de colesterol de alta densidad, con modificación del índice aterogénico en voluntarios sanos y en pacientes hipercolesterolémicos.

**Objetivo:** determinar si el aceite de aguacate previene el desarrollo de aterosclerosis experimental.

**Material y método:** se hizo un experimento utilizando 30 conejos machos Nueva Zelanda divididos en tres grupos: el grupo 1 (control) recibió únicamente alimento Purina para conejos; el grupo 2 recibió alimento Purina más colesterol 0.5%; al grupo 3, igual que el 2, alimento con aceite crudo (no refinado) de aguacate en proporción de 10%. Durante el experimento se determinó el colesterol total, el LDL y el HDL periódicamente. Los conejos supervivientes se sacrificaron a los seis meses.

**Resultados:** el hallazgo más importante se observó en la aorta, aterosclerosis intensa en el grupo 2 y muy moderada en el grupo 3.

**Conclusión:** el aceite de aguacate proporcionó una protección parcial, pero muy importante, en contra de la aterosclerosis experimental.

**Palabras clave:** aceite de aguacate, aterosclerosis, prevención, colesterol.

### Introducción

Muy poco se ha investigado y escrito acerca del efecto del aguacate sobre el colesterol y la aterosclerosis, muy pocos trabajos se han encontrado a pesar de la búsqueda exhaus-

\* Departamento de investigación, Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Mario Alvizouri Muñoz. Miguel Silva núm. 64, Morelia, Michoacán, México. Tel.: (01-443) 312-8832. Fax: (01-443) 312-3530.

Recibido: noviembre, 2002. Aceptado: enero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

**Background:** In previous work in our department it has been shown that avocado in the human induces diminished total cholesterol, diminished low density lipoprotein and increased high density lipoprotein, with modification of the atherogenic index on healthy volunteers and in hypercholesterolemic patients.

**Objective:** To determine if the avocado oil can prevent the development of the experimental atherosclerosis.

**Material and methods:** An experiment was performed using 30 white male New Zealand rabbits divided in three groups: Group 1 (control group) was fed with Purina rabbit chow only. Group 2 received the same chow, added with cholesterol 0.5%. Group 3 was treated like the group 2, but avocado oil was mixed in the ratio of 10%. During the experiment several determinations were performed in serum: triglycerides (T), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL). The survival rabbits were sacrificed at six months.

**Results:** The most important finding was observed in the aorta examination: marked atherosclerosis in group 2 and very light in group 3.

**Conclusion:** The avocado oil afforded a partial but very important protection against the development of cholesterol induced atherosclerosis in the rabbit.

**Key words:** avocado oil, atherosclerosis, prevention, cholesterol.

tiva. El trabajo más antiguo del que se tienen noticias es el de Grant,<sup>1</sup> quien reportó, en 1960, el descenso de colesterol en humanos por la ingestión de aguacate. Este reporte pasó inadvertido y transcurrieron más de 30 años para que aparecieran nuevos informes.<sup>2-5</sup>

En este departamento de investigación se encontró que, efectivamente, el aguacate, aunado a una dieta baja en grasas animales, puede reducir el colesterol en el individuo sano<sup>3</sup> y en el que tiene diferentes lipidemias.<sup>5,6</sup> Con esta dieta se observó un descenso de colesterol total, colesterol de baja densidad así como una elevación de colesterol de alta densidad, en consecuencia, se producen cambios muy

favorables en los diferentes índices aterogénicos. Con estos antecedentes surgió la siguiente pregunta: ¿el aceite de aguacate puede prevenir la aparición de aterosclerosis experimental en el conejo? Entonces, se realizó el siguiente estudio, cuyo objetivo básico era determinar si el aceite de aguacate previene la aterosclerosis inducida con colesterol en el conejo.

### Material y método

El experimento se inició con 30 conejos machos Nueva Zelanda, con un peso promedio de  $2.2 \text{ kg} \pm 150 \text{ g}$ , que se dividieron en tres grupos. El primer grupo fue el de control y recibió únicamente alimento Purina para conejos; el segundo grupo recibió el mismo alimento adicionado con colesterol en polvo en proporción de 0.5% en relación con el peso; al tercer grupo se le administró lo mismo que al segundo y se agregó al alimento aceite crudo (no refinado) de aguacate en proporción de 10% con respecto al peso. Los animales estuvieron en jaulas individuales y recibieron agua y alimento *ad libitum*. El colesterol en polvo se adquirió en Aldrich, productos químicos de Milwaukee, EUA. El aceite de aguacate se obtuvo en una fábrica de Tacámbaro, Michoacán, México. Este aceite se produce con el método de centrifugación, de tal manera que no se mezclan los solventes químicos. El experimento duró seis meses, durante los cuales se hicieron determinaciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol de alta densidad y colesterol de baja densidad, previo ayuno de 18 horas, al iniciar el experimento, al cuarto y sexto mes. Para las tres primeras determinaciones se utilizaron reactivos bioxón mediante espectrómetro Metrolab 330. Para el colesterol de baja densidad se utilizó la fórmula de Friedwald:<sup>7</sup>  $\text{LDL} = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{T}/5)$ .

Cada muestra se analizó individualmente por duplicado y por el mismo equipo de laboratoristas. Además, se determinaron los índices aterogénicos de Castelli (CT/HDL) y de Kannel<sup>8</sup> (LDL/HDL). Tanto en los animales muertos en el transcurso del experimento como en los sacrificados al final se hizo autopsia, con estudio histológico de la aorta y del corazón con tinciones de hematoxilina eosina, rojo sirio,<sup>9</sup> (para la tinción de colágena), orceína ácida (para fibras elásticas) y sudán II (para la observación de lípidos). Los estudios histológicos los revisaron dos patólogos.

El grado macroscópico de aterosclerosis aórtica lo valoraron dos patólogos con un método que permite dar números a cada caso, determinar el promedio de aterosclerosis en

cada grupo de animales y establecer la relación semi-cuantitativa entre los diferentes grupos. Este esquema de estimaciones se tomó del *study group*.<sup>7</sup>

- Grado 0. Ausencia de signos de aterosclerosis.
- Grado 1. Existencia de una o varias estrías de lípidos.
- Grado 2. Placas ateromatosas que afectan menos del 50% de la superficie de la aorta.
- Grado 3. Placas ateromatosas que afectan más del 50% de la superficie de la aorta sin afectarla totalmente.
- Grado 4. Placas ateromatosas que afectan la totalidad de la superficie aórtica.

### Análisis estadístico

Para la referencia del grado de aterosclerosis en cada grupo se obtuvo el promedio, el rango, la mediana y la moda con la prueba de *U* de Mann Whitney, adecuada para este tipo de estimaciones, para comparar los diferentes grupos. Para el perfil de lípidos se utilizó la prueba *t* de Student.

### Resultados

**Mortalidad.** En el grupo 1 no hubo defunciones durante los seis meses del experimento. En el grupo 2 hubo dos muertes en el cuarto y quinto mes, ambas por neumonitis. En el grupo 3 hubo dos fallecimientos, uno por peritonitis de causa no identificada y otro por neumonitis.

**Peso.** A los tres meses el promedio de peso del grupo 1 fue de 2,423 kg, mientras que el promedio del grupo 3 aumentó a 2,868 kg, lo que representa un aumento de 445 g, equivalente a 18.3%. En el sexto mes, cuando se sacrificaron, el promedio de peso fue el siguiente: grupo 1: 2,724 g, grupo 2: 2,270 g, grupo 3: 3,210 g. La diferencia de pesos entre el grupo 1 y 2 no fue significativa. En el grupo 3 hubo una diferencia media de peso de 486 g con respecto al grupo 1, lo que representa 17.8%.

**Perfil de lípidos (cuadro 1).** El cuadro 1 muestra la gran dispersión de los datos obtenidos; sin embargo, si se toman en cuenta los promedios, resultan muy demostrativos cuando se comparan con el grupo 1. Estas cifras están dadas en mg por dL.

Con la finalidad de mantener un orden, el análisis de los resultados se hará empezando por los triglicéridos (cuadro 1).

En la toma del primer mes se elevaron más en el grupo 3 (colesterol + aceite de aguacate) que en el grupo 2 (colesterol solo). En la muestra del cuarto mes continuó esta tendencia; sin embargo, en la del sexto mes en el grupo 2 se elevó

mucho, mientras que en el grupo 3, descendió a cifras normales.

La determinación de colesterol total también ofreció datos interesantes. En la toma del primer mes, el colesterol total se elevó mucho en los grupos 2 y 3, alcanzando cifras de 808.8 y 1,548.7, respectivamente. Éstas bajaron en las muestras del cuarto mes, 704.2 y 1,289.7, para subir en el sexto mes a 799.8 en el grupo 2 y bajar a 989.6 en el grupo 3. Es notorio que en todas las tomas el aumento del colesterol total fue mucho más importante en el grupo 3 que en el grupo 2.

Los datos del colesterol de alta densidad (cuadro 1) son, sin duda, más interesantes aún. En el grupo 2, el colesterol de alta densidad se elevó en el primer mes a 45.0, aumento que fue mucho mayor en el grupo 3, alcanzó 620.3. Estas cifras subieron ligeramente para el grupo 2 a 93.4 en la toma del cuarto mes y para el grupo 3 hubo ligero descenso a 541.1. Al sexto mes, en el grupo 2 bajó a 45.0, mientras que en el grupo 3, subió a 644.9. No hay duda de que el aceite de aguacate (grupo 3) hizo subir el colesterol de alta densidad en forma muy importante, con significado estadístico,  $p < 0.001$ .

Las variaciones del colesterol de baja densidad (cuadro 1) son también muy interesantes. Durante el primer

mes, el aumento fue de 747 en el grupo 2, bajó a 603.1 en el cuarto mes, para después subir a 737.1, en el sexto. En el grupo 3, la elevación del colesterol de baja densidad fue sumamente alta, 903.7 en el primer mes. El colesterol de baja densidad se elevó mucho en ambos grupos, pero principalmente en el 2.

Quizá lo más interesante en relación con la aparición de aterosclerosis es la evaluación de los índices aterogénicos de Castelli y de Kannel (cuadro 1). Los índices determinados durante el primer mes mostraron una elevación en el grupo 1, muy acentuados para el grupo 2 y muy leves en el grupo 3. Ambos índices descendieron para el grupo 2 en la toma del cuarto mes; sin embargo, el descenso no fue significativo, con la agravante de que volvió a subir en el sexto mes. En cambio, en el grupo 3 el descenso fue tan importante que ambos índices se colocaron por abajo del grupo 1, considerado como normal.

Todos estos cambios son mucho más notorios cuando se comparan con el grupo 1 en forma de porcentajes (cuadro 2).

La valoración estadística de la prueba de rangos de Wilcoxon (cuadro 3) aparece con valores de  $p < 0.01$  hasta  $p < 0.001$  en casi todas las determinaciones.

**Cuadro 1.** Perfil de lípidos en mg/dL

Grupo	Mes	T	TC	HDL	LDL	VLDL	I. Castelli CT/HDL	I. Kannel LDL/HDL
1	1	59.88±6.32	56.95±14.36	22.48±3.63	22.53± 13.65	11.94± 1.26	2.56 ±0.64	1.02±0.63
2	1	83.16±4.51	808.80±214.88	45.01±10.88	747.16 ±209.91	16.63±0.90	18.41±5.42	17.02±5.39
3	1	123.2±36.04	1548.7±541.60	620.38±627.25	903.75±558.12	24.64±7.21	3.82±1.75	2.74±1.71
1	4	39.55±21.15	146.34±20.13	50.55±9.53	87.88±22.57	7.91±4.23	2.96±0.57	1.80±0.60
2	4	38.51±65.80	704.25±109.63	93.4±10.58	603.14±114.38	7.70±13.16	7.58±1.13	6.49±1.20
3	4	212.4±129.63	1,289.7±147.20	545.1 ±74.32	702.09±93.44	42.49±25.93	2.38±0.19	1.30±0.21
1	6	35.38±16.2	89.89±21.52	32.04±6.54	50.19±18.32	7.07±4.03	2.79±0.18	1.56±0.32
2	6	83.16±42.51	799.82 ±125.32	45.04±9.88	737.12±118.38	16.63±7.03	17.75±7.61	16.65±5.68
3	6	24.41±12.5	989.66±322.61	644.96±65.6	345.31±45.24	4.99±2.39	1.52±0.51	0.53±0.21

**Cuadro 2.** Cambios porcentuales de los lípidos séricos de los grupos 2 y 3 en comparación con el grupo 1

Grupo	Mes	T	CT	HDL	LDL	VLDL	CT/HDL	LDL/HDL
2	1	↑ 39.3	↑ 1,320	↑ 104	↑ 831	↑ 39	↑ 225	↑ 428
3	1	↑ 106.5	↑ 2,619	↑ 2262	↑ 3,906	↑ 108	↑ 48	↑ 168
2	4	↓ 2.5	↑ 38	↓ 84	↑ 586	↓ 2.6	↑ 158	↑ 260
3	4	↑ 81.3	↑ 781	↓ 978	↑ 699	↑ 437	↓ 19	↓ 38
2	6	↑ 163	↑ 79	↑ 40	↑ 1,368	↑ 75	↑ 177	↑ 326
3	6	↓ 29.3	↑ 1,000	↓ 1,290	↑ 588	↑ 41.68	↓ 45	↓ 66

**Cuadro 3.** Valores de la  $p$  en la prueba de rangos de Wilcoxon entre los tres grupos de tratamiento

	<i>T</i>	<i>CT</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>VLDL</i>	<i>CT/HDL</i>	<i>LDL/HDL</i>
<i>1<sup>er</sup> mes</i>							
Grupo 2 vs grupo 1	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001
Grupo 3 vs grupo 1	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.02	↑ < 0.02
Grupo 3 vs grupo 2	↑ < 0.01	↑ < 0.01	↑ < 0.001	↔ N/S	↑ < 0.01	↓ < 0.001	↓ < 0.001
<i>4<sup>o</sup> mes</i>							
Grupo 2 vs grupo 1	↓ < 0.01	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↓ < 0.01	↑ < 0.001	↑ < 0.001
Grupo 3 vs grupo 1	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↓ < 0.01	↓ < 0.03
Grupo 3 vs grupo 2	↑ < 0.01	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↔ N/S	↑ < 0.01	↓ < 0.001	↓ < 0.001
<i>6<sup>o</sup> mes</i>							
Grupo 2 vs grupo 1	↔ N/S	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↔ N/S	↑ < 0.001	↑ < 0.001
Grupo 3 vs grupo 1	↓ < 0.04	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↓ < 0.04	↓ < 0.001	↓ < 0.001
Grupo 3 vs grupo 2	↔ N/S	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↓ < 0.001	↔ N/S	↓ < 0.001	↓ < 0.001

**Cuadro 4.** Estimación del grado de aterosclerosis a los seis meses de tratamiento

<i>Grupo 1 (Control)</i>		<i>Grupo 2 (Colesterol)</i>		<i>Grupo 3 (Colesterol + aguacate)</i>	
<i>Conejo núm.</i>	<i>Grado atero.</i>	<i>Conejo núm.</i>	<i>Grado atero.</i>	<i>Conejo núm.</i>	<i>Grado atero.</i>
1	0	1	4	1	3
2	0	2	3	2	1
3	0	3	4	3	2
4	0	4	4	4	1
5	0	5	3	5	1
6	0	6	3	6	2
7	0	7	4	7	0
8	0	8	4	8	1
9	0				
10	0				
Media	0.0		3.63		1.38
d.e.	0.0		0.52		0.92
e.e.	0.0		0.20		0.35
Mediana	0		4		1
Moda	0		4		1
Rango	0		3-4		0-3

### Estudio anatomopatológico

Este estudio es el más importante porque constituye el objetivo principal del experimento. Se basa en la observación macroscópica de los depósitos de colesterol visibles en la superficie interna de la aorta. Estos resultados se aprecian en el cuadro 4, en el que se advierte que en el grupo 1 no hubo signos de aterosclerosis aórtica. En el grupo 2, todos los conejos tuvieron aterosclerosis con grado 3 a 4, con media de 3.63. En el grupo 3, algunos conejos padecieron aterosclerosis con grados muy bajos, de 0 a 3, localizada en el cayado y con media de 1.38, lo que establece una gran diferencia con significado estadístico de  $p < 0.001$ .

En resumen, el grado de aterosclerosis fue muy intenso en los conejos del grupo 2 y muy leve en los del grupo 3. Mediante la prueba de rangos de Wilcoxon se encontraron diferencias estadísticamente importantes al comparar el grupo 1 con el 2 y 3; y el 2 con el 3, con valores de  $p < 0.001$  en su mayor parte (cuadro 3).

### Estudio histológico

Los cortes histológicos también los revisaron dos patólogos sin conocer el tratamiento de cada grupo. Los hallazgos de cada uno de ellos tuvieron grandes coincidencias.

La aorta del conejo normal la reviste interiormente una capa de células endoteliales sin sustancia lipóide. Bajo esta capa se encuentra la capa elástica, muy bien teñida con técnica de orceína ácida. Esta capa está constituida, a su vez, por 18 a 35 capas de fibras elásticas, entre las que se encuentran histiocitos muy escasos; por fuera, está la adventicia formada por tejido conjuntivo.

En la determinación del grado de aterosclerosis el estudio macroscópico es mucho más importante que el histológico, porque para el primero se toma en cuenta toda la superficie, y para el último, se seleccionan las zonas más lesionadas. En el estudio histológico de las aortas del grupo 1, como era de esperarse, no se encontraron lesiones. En las del grupo 2 se observó engrosamiento de la íntima con abundante depósito de lípidos y proliferación de músculo liso, mientras que en el grupo 3 el engrosamiento de la íntima fue mínimo. En todas las aortas del grupo 2 se encontró fibrosis ligera de la íntima, en cambio en el grupo 3, la lesión fue rara. En la capa elástica se observó infiltración de macrófagos en escasa cantidad, distribuidos en forma aislada entre las fibras elásticas, esos macrófagos contenían sustancia lipóide y se encontraron tanto en el grupo 2 como en el 3, pero no en el 1.

En cortes hechos en el corazón de cada animal se encontraron algunos datos interesantes. Desde luego, en el grupo 1 no hubo lesiones de las coronarias ni del miocardio. En los grupos 2 y 3 las coronarias sufrieron lesiones ligeras, prácticamente con igual intensidad en ambos, consistentes en la proliferación muy ligera de la capa media, levemente más intensa en el grupo 2, la que se halló sólo en un animal de este grupo. La estenosis coronaria se observó con más

frecuencia que la trombosis, de intensidad ligera, sin llegar a la oclusión, con una ligera mayor intensidad en el grupo 2. Llama la atención que esta lesión se observó principalmente en las ramas intramiocárdicas de las coronarias y no en los troncos principales.

En el miocardio se halló necrosis focal en forma verdaderamente excepcional en los grupos 2 y 3 por igual. En ambos, se encontró fibrosis miocárdica leve, con igual frecuencia, pero nula en el grupo 1, lo que implica que hubo periodos de isquemia en ambos grupos.

### Discusión

No se pretende traspasar los resultados obtenidos en estos experimentos a la especie humana; sin embargo, tienen tanta similitud que no es posible ignorarlos. Es notorio que tanto los triglicéridos como el colesterol total y el colesterol de alta densidad en la toma del primer mes estuvieron muy elevadas en el grupo 3, pero mucho más en el grupo 2, lo que hace pensar que en el primer mes de tratamiento el aceite de aguacate administrado al mismo tiempo que el colesterol actuó como un potencializador, induciendo un gran aumento de los parámetros mencionados. Como consecuencia, también se elevaron los índices aterogénicos durante el primer mes. Tal vez, este aumento tan alto de los parámetros mencionados haya sido el causante de la aterosclerosis ligera en los conejos del grupo 3.

Entre los efectos más importantes del aceite de aguacate observados en este experimento, se encuentra la elevación tan alta del colesterol de alta densidad, fenómeno que no se advierte con la administración de colesterol solo. La elevación del colesterol de alta densidad inducida por el aceite de

**Cuadro 5.** Valores de la *p* en la prueba de rangos de Wilcoxon entre las tres muestras del estudio

	<i>T</i>	<i>CT</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>VLDL</i>	<i>CT/HDL</i>	<i>LDL/HDL</i>
<i>4º mes vs 1º mes</i>							
Control	↓ < 0.05	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↓ < 0.05	↔ N/S	↑ < 0.02
Colesterol	↓ < 0.01	↔ N/S	↑ < 0.001	↔ N/S	↓ < 0.01	↓ < 0.001	↓ < 0.001
Aguacate + colesterol	↔ N/S	↔ N/S	↔ N/S	↔ N/S	N/S	↓ < 0.02	↓ < 0.02
<i>6º mes vs 1º mes</i>							
Control	↓ < 0.001	↑ < 0.03	↑ < 0.001	↑ < 0.05	↓ < 0.001	↔ N/S	↔ N/S
Colesterol	↓ < 0.001	↔ N/S	↑ < 0.001	↔ N/S	↓ < 0.001	↓ < 0.001	↓ < 0.001
Aguacate + colesterol	↓ < 0.001	↔ N/S	↑ < 0.02	↓ < 0.02	↓ < 0.001	↓ < 0.02	↓ < 0.02
<i>6º mes vs 4º mes</i>							
Control	↔ N/S	↓ < 0.001	↓ < 0.001	↓ < 0.001	↔ N/S	↓ < 0.01	↓ 0.01
Colesterol	↑ < 0.006	↔ N/S	↔ N/S	↔ N/S	↑ < 0.06	↔ N/S	↔ N/S
Aguacate + colesterol	↓ N/S	↓ < 0.001	↑ < 0.001	↑ < 0.001	↓ < 0.001	↓ 0.001	↓ < 0.001

aguacate en el conejo, es similar a la observada en la especie humana cuando ingiere aguacate,<sup>3,5</sup> en la que también se nota una mejoría del índice aterogénico.<sup>5</sup> Este cambio es muy importante porque el colesterol de alta densidad es la fracción lipídica que más se relaciona con la baja frecuencia de enfermedad coronaria en la especie humana.<sup>10,11</sup>

En este experimento se establece una correlación entre la aparición de la aterosclerosis y la concentración de varias de las fracciones lipídicas, no sólo de una. Se observa que en el sexto mes los triglicéridos (cuadro 2) se elevaron mucho en el grupo 2, desde 2.8% hasta 16.3%, coincidiendo con aterosclerosis intensa. Con referencia al colesterol total (cuadro 2) no hay buena correlación ya que todo el tiempo estuvo mucho más elevado en el grupo 3 que en el grupo 2 y, sin embargo, el grupo 2 desarrolló aterosclerosis intensa.

Los datos referentes al colesterol de alta densidad (cuadro 2) son muy interesantes, porque la elevación de esta fracción lipídica fue muy alta en el grupo 3 y mínima en el 2, correlacionada con aterosclerosis intensa en el grupo 2, y mínima en el 3. Se considera que esta fracción lipídica es la que contiene menor cantidad de colesterol. Con respecto al colesterol de baja densidad (cuadro 2), llama la atención en el grupo 3 una enorme elevación, hasta de 3.906% con un gran descenso hacia el cuarto y sexto mes, 699% y 588% respectivamente, mientras que en el grupo 2 el colesterol de baja densidad se elevó en el sexto mes con respecto a los meses anteriores, con concentraciones más altas que las del grupo 3. Esta variación es muy importante porque se considera que el colesterol de baja densidad es la fracción lipídica más aterogénica.<sup>10,12</sup> Quizá, de todos los parámetros estudiados, los índices aterogénicos (cuadro 2) son los que se correlacionan más con el grado de aterosclerosis. En ambos índices se encontró un gran descenso hacia el cuarto y sexto mes en el grupo 3, descensos que llegaron por debajo de la concentración del grupo control; mientras que en el grupo 2 estos índices se mantuvieron muy altos, coincidiendo con aterosclerosis intensa. En resumen, las determinaciones que

más se correlacionaron con el grado de aterosclerosis fueron el colesterol de baja densidad, el colesterol de alta densidad y los índices aterogénicos, en cambio el colesterol total en el conejo no tuvo una buena correlación.

## Conclusiones

El aceite de aguacate en el conejo sujeto a la administración de colesterol protegió en forma muy importante la aparición de aterosclerosis aórtica.

## REFERENCIAS

1. Grant WC. Influence of avocado on serum cholesterol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;104:45-42.
2. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 1986;314:745-8.
3. Alvizouri M, Carranza J, Herrera J, Chávez F, Amezcua JL. Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipids levels. *Arch Med Res* 1992;23:163-7.
4. Colquhoun DM, Moores D, Somerset SM, Humphries JA. Comparison of the effects of lipoproteins and apolipoproteins of a diet high in monounsaturated fatty acids enriched with avocado, and a high carbohydrate diet. *Am J Clin Nut* 1992;56:641-7.
5. Carranza J, Alvizouri M, Alvarado MR, Chávez F, Gómez M, Herrera J. Efectos del aguacate sobre los niveles de lípidos séricos en pacientes con dislipidemias fenotipos II y IV. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:342-8.
6. Carranza MJ, Herrera JE, Alvizouri MM, Alvarado JM, Chávez CF. Effects of a vegetarian diet vs a vegetarian diet enriched with avocado in hypercholesterolemic patients. *Arch Med Res* 1997;28:537-41.
7. Study Group. European Atherosclerotic Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults. A policy statement of the European Atherosclerotic Society. *Eur Heart J* 1988;9:571-600.
8. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
9. Sweat F, Puchtler H, Rosenthal S. Sirius red F3BA as a stain for connective tissue. *Arch Path* 1964;78:69-72.
10. Grundy SM. Monounsaturated fatty acids and cholesterol metabolism: Implications for dietary recommendations. *J Nutr* 1989;119:529-33.
11. Keys A, Parlin RW. Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966;19:175-81.

## Artículo original

# Utilidad de la prueba de la agudeza visual en la detección oportuna de la retinopatía diabética

Virgilio Lima Gómez, \*Elizabeth Rodelas Hernández\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** la detección oportuna de la retinopatía diabética está limitada por la dificultad que existe para explorar adecuadamente la retina. Evaluar la función visual es una prueba accesible, pero sus modificaciones no son recíprocas al daño retiniano.

**Objetivo:** determinar la utilidad de la prueba de la agudeza visual en la detección oportuna de la retinopatía diabética.

**Material y métodos:** se realizó un estudio prospectivo, comparativo, transversal, observacional y abierto con pacientes diabéticos en los que se evaluó la capacidad visual y la presencia de retinopatía diabética. Los pacientes se agruparon de acuerdo con su capacidad visual. La deficiencia visual se clasificó como leve cuando la capacidad visual era menor a 20/40, moderada si era menor a 20/200 y severa cuando era menor a 5/200. La retinopatía se calificó como presente o ausente. En cada uno de los grupos se compararon las proporciones de pacientes con y sin retinopatía, y se calcularon la sensibilidad, especificidad y los valores pronósticos positivo y negativo en cada caso.

**Resultados:** se evaluaron 775 pacientes: 127 tenían retinopatía (16.4%), 275 deficiencia visual leve (35.4%), 78 moderada (10.1%) y 64 severa (8.3%). La deficiencia leve tuvo sensibilidad de 57%, especificidad de 69%, valor predictivo positivo de 26% y valor predictivo negativo de 89%. La deficiencia moderada tuvo sensibilidad de 19%, especificidad de 92%, valor predictivo positivo de 31% y valor predictivo negativo de 85%. La deficiencia severa tuvo sensibilidad de 13%, especificidad de 93%, valor predictivo positivo de 25% y valor predictivo negativo de 84%.

**Conclusiones:** la deficiencia visual en los pacientes diabéticos, evaluada mediante una prueba de agudeza visual con la cartilla de Snellen, no sirve para identificar a las personas con retinopatía diabética, y su uso como criterio para el envío del paciente con el especialista es inadecuado.

**Palabras clave:** agudeza visual, oftalmoscopia indirecta, retinopatía diabética.

### Introducción

La retinopatía diabética constituye una de las causas más importantes de la deficiencia visual.<sup>1,2</sup> Aunque su presencia no implica necesariamente la pérdida total de la vista, en sus etapas más avanzadas produce una disminución visual irreversible, por lo que su detección oportuna permite adminis-

### Abstract

**Background:** Detection of diabetic retinopathy may be limited by difficulty exploring the retina. Evaluation of visual function is an accessible test, but its changes do not mean retinopathy.

**Objective:** To determine the usefulness of visual deficit as a diagnostic test for diabetic retinopathy.

**Material and methods:** Visual deficit and diabetic retinopathy were identified in diabetics. Visual deficit was recorded as present or absent, according to three degrees: mild visual capacity (VC) <20/40; moderate, VC<20/200 and severe, VC<5/200. Retinopathy was recorded as present or absent. Sensitivity and specificity of visual deficit to detect diabetic retinopathy were determined. Positive and negative predictive values were also calculated.

**Results:** 775 patients were evaluated: 127 had retinopathy (16.4%), 275 mild (35.5%), 78 moderate (10%) and 64 severe deficiency (8.25%). Sensitivity in mild deficit was 57%, specificity 69%, positive predictive value 26% and negative predictive value 89%. Sensitivity in moderate deficit was 19%, specificity 92%, positive predictive value 31% and negative predictive value 85%. Sensitivity in severe deficit was 13%, specificity 93%, positive predictive value 25% and negative predictive value 84%.

**Conclusion:** Identifying visual deficit is not a useful diagnostic test to detect diabetic retinopathy. Relying on it undergoes the risk of not diagnosing a rate of patients in whom early staging would prevent function loss.

**Key words:** diabetes, diabetic retinopathy, diagnosis, diagnostic test, visual function.

trar un tratamiento que evite su progresión hacia la ceguera.<sup>1</sup>

La retina se debe explorar antes de que el paciente manifieste disminución de su capacidad visual para que de esa forma se pueda evitar su progresión, incluso si la causa es distinta a una retinopatía.<sup>3</sup>

La visión de un paciente diabético se considera normal cuando su capacidad visual es igual o mejor a 20/40.<sup>4</sup> La retinopatía proliferativa produce un deterioro gradual de la agudeza visual en los pacientes que la padecen, quienes generalmente manifiestan una disminución del orden de 5/200 en un lapso de dos visitas con un intervalo de dos meses;<sup>2</sup> en algunos pacientes diabéticos la capacidad visual disminuye a menos de 20/200 o tienen un campo visual menor a 20 grados, ambos parámetros medidos en el ojo con mejor visión, lo que se define como ceguera legal.<sup>5</sup>

En México, la prevalencia de la retinopatía diabética es de 22% en la población general, mientras que la ceguera legal y el deterioro grave de la vista se manifiestan en 37 y 7% de las personas con diabetes, respectivamente.<sup>6</sup>

El limitado acceso de la gente a los oftalmólogos, la dificultad para dilatar la pupila para explorar la retina y el desconocimiento de la gente sobre el cuidado correcto de su vista, son algunos de los factores que influyen en la atención médica de los pacientes diabéticos.<sup>7</sup> La evaluación de la capacidad visual mediante una cartilla de Snellen es un procedimiento que cualquier médico puede realizar; sin embargo, los hallazgos que se obtienen no constituyen un reflejo del estado de la retina en el paciente con diabetes.

Algunos pacientes con retinopatía avanzada pueden tener una capacidad visual adecuada, por lo que su revisión por un especialista no siempre se realiza oportunamente debido, quizá, a que el médico tratante presume que la afectación de la retina no existe o es mínima.

La capacidad visual de una persona con diabetes se puede modificar, además, como consecuencia del efecto de otras enfermedades como la catarata, la ametropía, el glaucoma y la oclusión vascular. El diagnóstico de estos padecimientos se establece con base en los hallazgos de la exploración oftalmológica y su pronóstico difiere del de la retinopatía diabética.

\* Médico adscrito del Servicio de Oftalmología.

\*\* Médico oftalmólogo.  
Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Virgilio Lima Gómez. Banco de ojos, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. Tel.: 5747-7624, fax: 5556-3042. E-mail: vlimag@terra.com.mx  
Recibido: enero, 2003. Aceptado: febrero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## Objetivo

Determinar la utilidad de la prueba de la agudeza visual en la detección oportuna de la retinopatía diabética.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, transversal, observacional y abierto, con pacientes diabéticos sin diagnóstico de retinopatía. La muestra se calculó con base en los resultados de una encuesta poblacional que reportó una prevalencia para la retinopatía de 22%; dado un intervalo de confianza de 99.9%, el número total de personas que se incluyeron en la población de estudio fue de 697, aunque se trabajó con todos los resultados obtenidos durante una campaña de detección de retinopatía diabética. Se incluyó a todos los pacientes sin contraindicación para la exploración de la retina mediante la dilatación pupilar, y se excluyó a quienes manifestaban alguna opacidad que no permitiera la revisión de la retina.

Los parámetros evaluados para el propósito del presente trabajo fueron la capacidad visual (variable dependiente), que se clasificó en leve, moderada y severa; y el estado de la retina (variable independiente), que se clasificó con base en la presencia o ausencia de retinopatía diabética.

La capacidad visual se midió con una cartilla de Snellen y un oclisor estenopeico, y se clasificó como leve si era menor a 20/40, moderada menor a 20/200 y severa cuando era menor a 5/200. La clasificación se hizo con base en el resultado obtenido de la evaluación del ojo con menor visión, cuando el de ambos no concordaba.

La prueba de la agudeza visual la hicieron 10 enfermeras capacitadas ex profeso para ello. La capacidad visual se calificó en función de la habilidad del paciente para reconocer al menos la mitad de los optotipos de una línea de la cartilla de Snellen. Cuando un paciente no podía reconocer la letra más grande, se le presentaba una mano a diferentes distancias (de 50 cm a 1.5 metros, y de 2 a 5 metros) para que dijera cuántos dedos tenía extendidos el explorador; cuando los distinguía sin dificultad, se evaluaba su capacidad para percibir el movimiento de la mano contra la luz.

La exploración de la retina se realizó mediante oftalmoscopia indirecta, y la efectuó un grupo de oftalmólogos certificados que utilizaron los siguientes criterios para la clasificación de los hallazgos: la existencia de al menos un aneurisma en el fondo de ojo se consideró como retinopatía, de acuerdo con los criterios de la American Academy of Ophthalmology de Estados Unidos;<sup>2</sup> la ausencia de lesiones

se definió como ausencia de retinopatía. Para la evaluación oftalmológica de los pacientes se utilizaron medicamentos midriáticos.

Los pacientes se repartieron en tres grupos de acuerdo con el resultado obtenido en la prueba de agudeza visual y en cada uno estos grupos se identificó a los pacientes con retinopatía diabética. La relación entre el resultado de la prueba con la cartilla de Snellen y el de la oftalmoscopia se determinó mediante la comparación de la proporción de pacientes con retinopatía en los individuos de ese grupo y el resto de la población; para dicha comparación se utilizó la prueba de  $\chi^2$  y se determinaron los valores pronósticos positivo y negativo para realizar, finalmente, una curva ROC (receiver-operator characteristics).

### Resultados

Se incluyeron 775 personas con diabetes tipo 2, de entre 20 y 89 años, con una edad media de  $56 \pm 11.5$  años; 594 pacientes (75.3%) eran del sexo femenino y 181 (24.7%) del masculino. El tiempo de evolución de su padecimiento varió de 1 a 40 años, con un valor promedio de  $7.7 \pm 7.19$  años. Para el control de su enfermedad, 62 pacientes (8%) utilizaban insulina, 643 (82.9%) hipoglucemiantes orales y 72 pacientes (9.1%) no tenían implementado ningún tipo de tratamiento con medicamentos.

Con base en los resultados de la prueba de la agudeza visual, 275 pacientes (35.4%) tenían deficiencia visual leve, 78 (10.1%) moderada y 64 (8.3%) grave, en tanto que, con base en los resultados de la oftalmoscopia sólo 127 pacientes (16.4%) tenían retinopatía diabética.

En el grupo de pacientes con deficiencia visual leve, 72 personas (26.2%) tenían retinopatía diabética concomitante, en tanto que en el resto de la población se encontró en sólo 55 personas (11%). La sensibilidad de la prueba de agudeza visual en este tipo de población fue de 56.7%, con una especificidad de 68.6%, un valor pronóstico positivo de 26.2% y uno negativo de 89% (cuadro 1,  $p < 0.001$ , RM 2.87, IC 95% 1.91 a 4.39).

En el grupo de pacientes con deficiencia visual moderada, 24 personas (30.8%) tenían retinopatía diabética concomitante, en tanto que en el resto de la población se encontró sólo en 103 pacientes (14.8%). La sensibilidad de la prueba de agudeza visual en este tipo de población fue de 18.9%, con una especificidad de 91.7%, un valor pronóstico positivo de 30.7% y uno negativo de 85% (cuadro 2,  $p < 0.001$ , RM 2.56, IC 95% 1.47 a 4.46).

En el grupo de pacientes con deficiencia visual grave, 16 personas (25%) tenían retinopatía diabética concomitante, en tanto que en el resto de la población se encontró en sólo 111 pacientes (15.6%); la diferencia entre ambos resultados no tuvo significación estadística ( $p > 0.05$ ). La sensibilidad de la prueba de la agudeza visual en esta población fue de 12.6%, con una especificidad de 92.5%, un valor pronóstico positivo de 25% y uno negativo de 84% (cuadro 3).

La curva ROC realizada con estos resultados demostró la baja utilidad de la prueba (figura 1).

**Cuadro 1.** Retinopatía en pacientes con deficiencia visual leve

	Retinopatía	Sin retinopatía	Total
Deficiencia visual leve	72	203	275
Sin deficiencia visual leve	55	445	500
Total	127	648	775

**Cuadro 2.** Retinopatía en pacientes con deficiencia visual moderada

	Retinopatía	Sin retinopatía	Total
Deficiencia visual moderada	24	54	78
Sin deficiencia visual moderada	103	594	697
Total	127	648	775

**Cuadro 3.** Retinopatía en pacientes con deficiencia visual severa

	Retinopatía	Sin retinopatía	Total
Deficiencia visual severa	16	48	64
Sin deficiencia visual severa	111	600	711
Total	127	648	775

### Discusión

La retinopatía diabética constituye una de los factores más importantes en la evolución de la deficiencia visual, y actualmente su detección oportuna se considera el procedimiento con mejor relación costo/beneficio.<sup>8</sup> Su prevalencia, con base en los resultados obtenidos en el presente trabajo, es de 16.4% y su detección es más frecuente en las personas con deficiencia visual concomitante.

El diagnóstico de la retinopatía se establece con base en los hallazgos de la exploración del fondo de ojo que generalmente requiere instrumentos especializados, dado que la oftalmoscopia directa sin dilatación pupilar es inadecuada hasta en 50% de los casos,<sup>9,10</sup> y ello provoca que el paciente sea enviado al especialista cuando ya existe una deficiencia

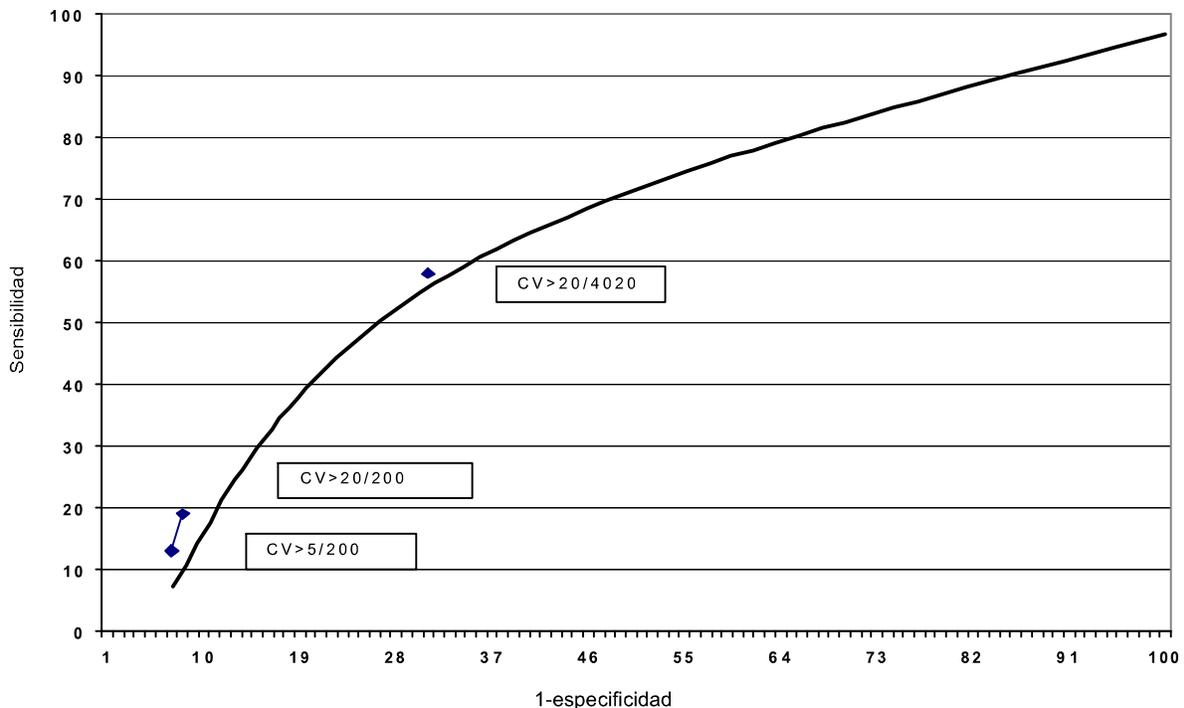


Figura 1. Curva ROC.

visual importante. Este problema se agrava, además, porque en algunos lugares casi 50% de los médicos responsables de la atención de los pacientes diabéticos difieren la exploración del fondo de ojo hasta en la mitad de los casos.<sup>11</sup>

La exploración del fondo del ojo permite establecer intervalos para la vigilancia periódica del paciente o el tratamiento indicado para cada caso,<sup>2</sup> dado que la deficiencia visual es el resultado de la evolución de ciertas condiciones como el edema macular en los casos de la retinopatía no proliferativa, y de la hemorragia vítrea en los casos de retinopatía proliferativa, ambas situaciones se pueden tratar en forma adecuada, pero el pronóstico depende del momento en el que se establece el diagnóstico. Así, mediante un trabajo coordinado, el oftalmólogo y el médico tratante podrían evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de la deficiencia visual.

La evaluación oftalmológica, además, permite identificar otras causas de deficiencia visual como la ametropía, las cataratas, el glaucoma, etcétera, que pueden manifestarse

en forma individual o concomitantemente con la retinopatía diabética. La identificación de estos padecimientos es difícil en un primer nivel de atención, debido a la falta de instrumentos como el tonómetro, la lámpara de hendidura y los lentes de contacto.

En la presente investigación, estas enfermedades constituyeron la causa de la deficiencia visual que manifestaban 203 pacientes (26.2%); aunque en un sentido estricto estas personas se deberían excluir del estudio, su inclusión fue respetada considerando que para la mayoría de los médicos tratantes descartarlas puede ser técnicamente tan difícil como el establecimiento del diagnóstico de retinopatía diabética.

La detección de la retinopatía mediante la prueba de la agudeza visual no es efectiva debido a que no existe una relación directa entre la afectación retiniana y la disminución de la capacidad visual, a que el deterioro de la agudeza visual no constituye un motivo frecuente de consulta, salvo en los casos en los que interfiere con las actividades cotidianas del paciente, a que puede atribuirse erróneamen-

te a la edad o a la presencia de otras enfermedades, como la catarata que, aunque produce deterioro visual con mayor frecuencia que la retinopatía, tiene un mejor pronóstico si ésta no existe. La disminución de la agudeza visual, por lo tanto, constituye un criterio para el envío del paciente a un especialista de acuerdo con la norma oficial correspondiente,<sup>12</sup> pero no debe ser el único. De hecho, en una persona en la que se establezca el diagnóstico de diabetes tipo 2, el fondo de ojo se debe explorar desde el primer contacto.<sup>1,2,13</sup>

De acuerdo con los hallazgos de la presente investigación, el médico responsable de la atención de los pacientes con diabetes no debe diferir el envío del paciente a un oftalmólogo para que explore el fondo de ojo en forma adecuada y oportuna, debido a que la oftalmoscopia directa no es útil para establecer el diagnóstico, a que la determinación de la agudeza visual como auxiliar diagnóstico de retinopatía tiene una sensibilidad y un valor pronóstico positivo bajos, y un valor pronóstico negativo de casi 90%, y principalmente, porque la progresión del daño produce una disminución grave e irreversible de la capacidad visual de estas personas. En las personas mayores de 49 años de edad, ningún método diagnóstico distinto a la oftalmoscopia indirecta con dilatación pupilar ha demostrado ser útil en el diagnóstico de las enfermedades oculares.<sup>14</sup>

La retina de los pacientes diabéticos, por lo tanto, debe ser explorada desde el momento en que se establece el diagnóstico de diabetes, independientemente de la disminución de la agudeza visual que manifiesten. Confiar en este parámetro para enviar al paciente a un especialista evita la identificación de muchos pacientes con retinopatía avanzada y facilita, en este contexto, la progresión del daño retiniano, el deterioro progresivo e irreversible de la capacidad visual de estos pacientes y un detrimento consecuente de su calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Retinopatía diabética. *Diabetes Care* 2003;26:99-102.
2. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 12. Retina and vitreous. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2000;pp:88.
3. Gandorfer A, Ulbig M. Diabetic retinopathy-screening is a requirement. Don't wait until vision becomes impaired. *MMW Fortschr Med* 2000;142:26-9.
4. Albert DM, Jakobiec FA, Robinson L. Principles and practice of ophthalmology. St. Louis: WB Saunders Co, 1994.
5. Lima GV, Sánchez CM, Rojas DJA. Causas de pérdida visual monocular y ceguera legal. *Rev Hosp Jua Mex* 2000;67:15-20.
6. Lima GV, Rojas DJA. Estrategia de detección de retinopatía diabética. El día "D" en el Hospital Juárez de México. *Cir Ciruj* 2001;68:63-68.
7. Chin MH, Cook S, Jin L, Drum ML, *et al*. Barriers to providing diabetes care in community health centers. *Diabetes Care* 2001;24:268-74.
8. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002;45:1617-34.
9. González VME, González VC. Retinopatía diabética. En: Islas AS, Lifshitz GA. *Diabetes mellitus*. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;pp:240.
10. Powers, AC. Diabetes mellitus. En: Braunwald E, Fauci A, *et al*, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine Tomo II*. 15ª ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:2121.
11. McCarty CA, Taylor KI, Keeffe JE. Management of diabetic retinopathy by general practitioners in Victoria. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:12-6.
12. Secretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994. [on line]. Disponible en internet vía [www: http://www.conamedver.gob.mx/NOM-015-SSA2-1994.htm](http://www.conamedver.gob.mx/NOM-015-SSA2-1994.htm)
13. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Asociación de Medicina Interna de México, Sociedad de Nutriología. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Invest Clin* 2000;52:363.
14. Ivers RQ, Macaskill P, Cumming RG, Mitchell P. Sensitivity and specificity of tests to detect eye disease in an older population. *Ophthalmology* 2001;108:968-75.

## Artículo de revisión

# Aspectos relevantes para el internista sobre la muerte súbita

Enrique Asensio L,\* Josep Brugada T,\*\* René Narváez D,\* Joel Dorantes G,\* Arturo Orea T,\* Pablo Hernández R,\* Verónica Rebollar G,\* Lluís Mont G,\*\* Jorge Oseguera M\*

### Resumen

La muerte súbita constituye un problema de salud pública en los países occidentales en los que la cardiopatía isquémica es una de las primeras causas de mortalidad. Hacen falta programas de educación en materia de prevención primaria y secundaria de la muerte súbita que alcancen a la población general. En este trabajo se revisan las principales causas de la muerte súbita, como las arritmias cardíacas, junto con las herramientas disponibles en la actualidad para la gradación del riesgo y su tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** muerte súbita, arritmias ventriculares, riesgo.

### Introducción

La muerte súbita de origen cardíaco, es decir, la que ocurre durante la primera hora posterior a la aparición de los síntomas, constituye un problema de salud pública que ocasiona alrededor de 300,000 muertes al año en Estados Unidos,<sup>1</sup> y aproximadamente 400,000 defunciones en la Comunidad Económica Europea.<sup>2</sup> En nuestro país su frecuencia no se conoce con certeza, pero considerando que en Estados Unidos su incidencia en la población general es de aproximadamente 12%, lo que corresponde a 88% de las muertes de origen cardíaco,<sup>3</sup> en nuestro país se puede calcular que provoca alrededor de 53,000 defunciones al año,<sup>4</sup> casi 76% de las muertes de origen cardíaco. Algunos estudios publicados reportan que casi la mitad de las personas con insu-

\* Clínica de Arritmias y Marcapasos, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

\*\* Servei D'Arritmies, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

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, CP 14000, México, DF. Tel./fax: 5655-3306. E-mail: easensio@avantel.net

Recibido: diciembre, 2002. Aceptado: enero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

Sudden death is a public health issue in western countries, where ischemic heart disease is one of the leading causes of mortality. Primary and secondary prevention programs are needed to educate general population in the recognition and management or search for treatment regarding this issue. The main sudden death causes are the cardiac arrhythmias that are revisited in the present work, as well as the now-available risk-stratification and treatment tools.

**Key words:** sudden death, ventricular arrhythmias, risk.

ficiencia cardíaca fallecen debido a esta causa,<sup>5-7</sup> y que es responsable, además, de la muerte de entre 34 y 75% de los pacientes con eventos coronarios agudos.<sup>8,9</sup>

Cualquiera que sea el resultado de estas extrapolaciones, el número de casos que resulta no es pequeño y, por ello, la identificación de los factores de riesgo que determinan su aparición y evolución es importante. Las personas que han sobrevivido a un infarto y las que tienen insuficiencia cardíaca de cualquier origen, representan las poblaciones con un mayor riesgo de muerte súbita de origen cardíaco (figura 1); sin embargo, existe cierto número de personas con un riesgo elevado sin causa aparente, y en quienes la aplicación de las estrategias diagnósticas disponibles traen consigo costos muy elevados, a pesar de su baja eficacia.<sup>10,11</sup>

### Causas de muerte súbita

Las arritmias cardíacas constituyen una de las principales causas de muerte, especialmente en los pacientes con una enfermedad cardíaca previa. Las arritmias más graves son las que producen un deterioro hemodinámico severo que altera la función contráctil del corazón y, consecuentemente, disminuye la perfusión tisular de oxígeno, incluso en órganos vitales como el cerebro, en el que la anoxia que se produce cuando esta situación persiste durante algunos minutos produce su muerte y, de esta forma, la muerte súbi-

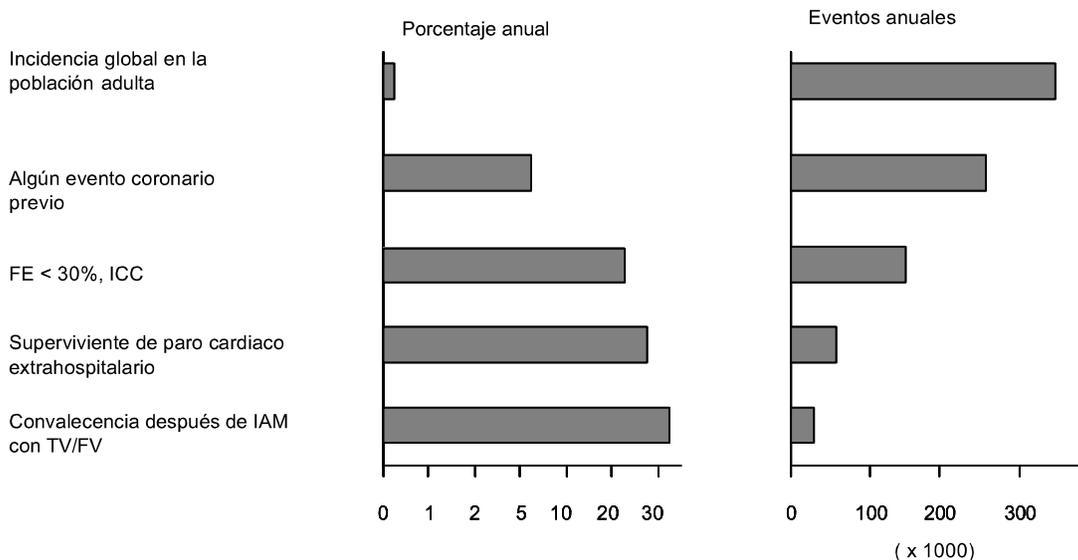
ta de origen cardíaco. En aproximadamente 80% de los pacientes que la padecen, el evento se relaciona con arteriosclerosis coronaria; sin embargo, entre 5 y 10% de los pacientes que mueren en forma súbita no tienen anomalías estructurales en el corazón, lo que sugiere que existen otros factores causales distintos de las arritmias.<sup>12</sup>

La taquicardia ventricular se clasifica en función de su duración, la morfología de los trazos electrocardiográficos y su etiología. Se denomina taquicardia ventricular no sostenida a la que en su registro electrocardiográfico muestra tres o más latidos ventriculares consecutivos y que tiene una duración menor a 30 segundos. La taquicardia ventricular sostenida es la que persiste durante más de 30 segundos o que requiere cardioversión debido a una mala tolerancia hemodinámica. Si los latidos ventriculares consecutivos tienen un complejo QRS con forma idéntica, se denomina taquicardia ventricular monomórfica. Cuando la forma de los complejos ventriculares sucesivos varía continuamente, se le denomina taquicardia ventricular polimórfica. Cuando en el curso de un evento de este tipo el paciente manifiesta varios episodios de taquicardia

ventricular monomórfica, cuyos complejos QRS son diferentes entre ellos, se le denomina taquicardia ventricular pleomórfica.<sup>13</sup>

Los pacientes con cardiopatía isquémica suelen generar con mayor frecuencia este tipo de arritmias, aunque los datos colectados de autopsias muestran que sólo 19% de los sujetos tenía trombosis coronaria y que entre 40 y 75% habían tenido un infarto previo.<sup>9,14-16</sup> Lo anterior sugiere que la cicatriz de un infarto previo puede ser el sitio en el que se genere la arritmia y que no es necesario un evento isquémico activo. La actividad irregular del sistema nervioso autónomo,<sup>17-19</sup> las alteraciones electrolíticas, la administración de fármacos antiarrítmicos, la alteración de las presiones de llenado ventricular y las extrasístoles ventriculares constituyen factores que favorecen la aparición de arritmias ventriculares letales.<sup>20-23</sup> En el cuadro 1 se han anotado las causas más frecuentes de muerte súbita, incluyendo las condiciones en las que no es posible distinguir una alteración estructural cardíaca.

La taquicardia ventricular también puede aparecer como consecuencia del efecto de un tratamiento antiarrítmico in-



**Figura 1.** Incidencia relativa y total de casos de muerte súbita en función de los grupos con riesgo. Se aprecia que, aunque el porcentaje de muertes súbitas es menor en la población abierta, el total de casos es mayor, mientras que en las poblaciones con riesgo el total de casos es mayor en comparación con su porcentaje.

**Cuadro 1.** Causas de muerte súbita

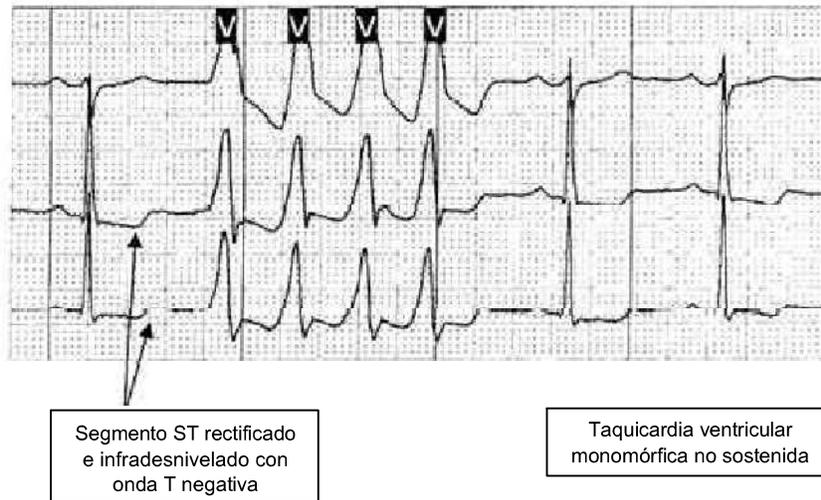
<i>Cardiopatía estructural</i>	<i>Corazón estructuralmente sano</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatía isquémica</li> <li>• Miocardiopatía hipertrófica</li> <li>• Miocardiopatía dilatada</li> <li>• Cardiopatías valvulares</li> <li>• Cardiopatías congénitas</li> <li>• Miocarditis aguda</li> <li>• Tumores cardiacos</li> <li>• Displasia arritmogénica del ventrículo derecho</li> <li>• Enfermedades sistémicas como sarcoidosis, amiloidosis, etcétera.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Wolff Parkinson White</li> <li>• Síndrome de QT largo congénito</li> <li>• Síndrome de QT largo adquirido</li> <li>• Síndrome de Brugada</li> <li>• Conmotio cordis</li> <li>• Taquicardia helicoidal (QT largo adquirido, secundaria a bradicardia)</li> </ul>

adecuado, es decir, como una proarritmia; además, suele aparecer en el curso de enfermedades hereditarias, como el síndrome del QT largo o el síndrome de Brugada, y en el transcurso del periodo postoperatorio cardiaco. Sin embargo, la taquicardia ventricular puede aparecer en un grupo de personas en las que no existe ningún tipo de cardiopatía estructural, en cuyo caso se conoce como taquicardia ventricular idiopática,<sup>24-34</sup> y en los pacientes con disfunción ventricular severa, en quienes la mortalidad por esta causa es muy alta, generalmente de 50%, principalmente en aquellos que tienen una fracción de expulsión ventricular menor a 35% y deterioro funcional de acuerdo con los criterios de la NYHA.<sup>35,36</sup>

La taquicardia ventricular generalmente aparece debido a la reentrada del impulso eléctrico (cardiopatía isquémica,

displasia arritmogénica del ventrículo derecho, miocardiopatías, etcétera); sin embargo, el automatismo anormal (taquicardia ventricular idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho) y la descarga eléctrica postpotencial (intoxicación digitálica) también ha sido implicado en su producción.

Las manifestaciones clínicas varían en función del tipo de arritmia, la frecuencia cardiaca y el estado previo del miocardio. Algunos pacientes, por ejemplo, sienten palpitaciones regulares y de inicio brusco que no condicionan; sin embargo, un deterioro hemodinámico importante, mientras que otros manifiestan síncope en forma recurrente y en otros, aquellos que tienen un decremento importante de la fracción de expulsión o un infarto extenso; la primera manifestación suele ser la muerte súbita.



**Figura 2.** Registro Holter de un paciente con taquicardia ventricular no sostenida, en el que se distinguen datos de isquemia, a saber, inversión de la onda T y rectificación del segmento ST.

## Arritmias vinculadas con la muerte súbita

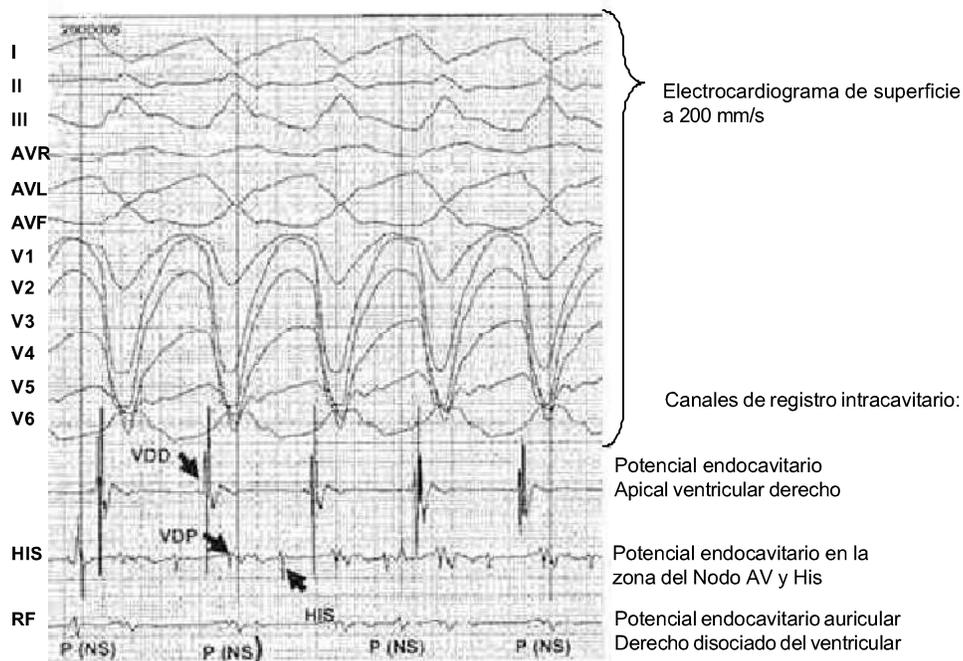
### Taquicardia ventricular monomórfica

La cardiopatía isquémica es la enfermedad que se relaciona con mayor frecuencia con la aparición de taquicardia ventricular monomórfica. En la periferia de la cicatriz producida por un infarto existen, entremezcladas, conjuntos celulares con diferente conductancia, lo que facilita la reentrada de un impulso eléctrico que condiciona, a su vez, la aparición de esta arritmia (figura 2). Este proceso ocurre generalmente en el transcurso del período crónico de la enfermedad aunque, excepcionalmente, puede aparecer durante un infarto agudo al miocardio, en cuyo caso la taquicardia suele ser polimórfica.

La taquicardia ventricular monomórfica no sostenida suele ser asintomática en la mayoría de los casos o producir un síncope del que el paciente se recupera una vez que la arritmia desapareció. La taquicardia ventricular monomórfica sostenida, en cambio, rara vez es asintomática y suele manifestarse a través de malestar general, disnea e incluso

edema agudo pulmonar, angina, síncope o un paro cardiorrespiratorio, inclusive.

Sin embargo, incluso los episodios de taquicardia ventricular bien tolerados pueden conducir a un paro cardiorrespiratorio cuando persisten cierto tiempo y condicionan la aparición de fibrilación ventricular.<sup>12,16,37</sup> Los pacientes no suelen sentir palpitaciones, debido probablemente al mal estado en el que se encuentra el miocardio y que impide la contracción vigorosa de los ventrículos que el paciente percibe como palpitaciones; de la misma manera, la taquicardia ventricular monomórfica sostenida puede transcurrir sin provocar un deterioro hemodinámico grave y el paciente puede, en tales casos, acudir por sus propios medios y solicitar atención médica por lo que, en ningún caso, se debe descartar la presencia de una taquicardia ventricular si no es por los medios adecuados. En estas condiciones, es necesario obtener información precisa sobre el estado del miocardio mediante pruebas como el ecocardiograma o el ventriculograma; además de la información relativa a la anatomía coronaria, al estado de la



**Figura 3.** Taquicardia ventricular por reentrada de rama a rama. R: Onda R del electrocardiograma de superficie en taquicardia ventricular. VDD: Ventrículo derecho distal. VDP: Ventrículo derecho proximal. HIS: Electrograma del potencial del haz de His. P(NS): Onda P en el registro endocavitario, que muestra disociación aurículo-ventricular, una característica de las taquicardias ventriculares.

perfusión miocárdica y a la actividad eléctrica del corazón.<sup>38,39</sup>

Con los datos obtenidos del estudio del paciente se puede planear el mejor tratamiento para cada individuo, que implica, en la mayoría de los casos, la corrección de la isquemia y de la arritmia mediante la ablación de los circuitos de reentrada o de la colocación de un desfibrilador automático implantable. De cualquier forma, se debe considerar que una arritmia ventricular en los pacientes con isquemia cardíaca constituye un factor de mal pronóstico. Cuando la taquicardia ventricular monomórfica condiciona un paro cardiorrespiratorio o incluso un síncope, y si además hay disfunción ventricular izquierda, infartos múltiples o si la arritmia aparece durante los dos primeros meses siguientes al infarto, el riesgo de muerte súbita es de aproximadamente 50% antes de dos años.<sup>40-43</sup> Los pacientes que no reúnen estos criterios de alto riesgo son susceptibles de recibir inicialmente tratamiento farmacológico o la ablación del foco arritmico; sin embargo, el único tratamiento que tiene un efecto benéfico real en la supervivencia a largo plazo de un paciente es el desfibrilador automático implantable, aunque cualquier evento en su etapa aguda debe ser tratado de acuerdo con los lineamientos establecidos.<sup>44-45</sup>

Es necesario recordar que los fármacos antiarrítmicos, en particular los de la clase I, aumentan la mortalidad en los pacientes con cardiopatía estructural y que los únicos medicamentos que no lo hacen y se pueden utilizar son la amiodarona, el sotalol y los betabloqueadores. El desfibrilador automático implantable, por lo tanto, se utiliza en combinación con alguno de estos medicamentos para disminuir al máximo el riesgo de arritmia.<sup>46-51</sup>

Los pacientes con miocardiopatía dilatada, debido a la disfunción ventricular que manifiestan, no toleran la taquicardia ventricular monomórfica que rápidamente progresa hacia el deterioro hemodinámico con síncope o muerte súbita por fibrilación ventricular. Los estudios que se requieren en estos casos son prácticamente los mismos que los que se solicitan para los pacientes con cardiopatía isquémica. En el electrocardiograma, sin embargo, se encuentra con mayor frecuencia una taquicardia por reentrada de rama a rama, es decir, entre las dos ramas del haz de His (figura 3). La ablación de la rama derecha del haz de His en estos casos, permite eliminar de manera relativamente fácil el circuito de reentrada y con ello controlar la arritmia.<sup>35,52,53</sup> En estos pacientes, la taquicardia ventricular monomórfica representa un factor de muy mal pronóstico por lo que en la

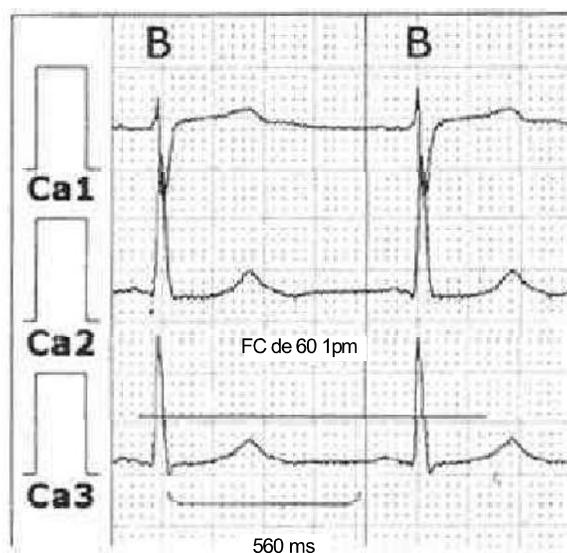
actualidad su tratamiento implica el trasplante cardíaco o, en su defecto, la colocación de un desfibrilador automático implantable que, en ciertos casos, representa una alternativa segura durante el periodo de espera para recibir un trasplante.<sup>54</sup>

La cardiomiopatía hipertrófica rara vez condiciona la aparición de una taquicardia ventricular monomórfica; sin embargo, otras enfermedades como la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, el prolapso de la válvula mitral, la sarcoidosis, la amiloidosis, la enfermedad de Chagas y algunos tumores cardíacos como el rabdomioma, además del periodo posquirúrgico cardíaco, frecuentemente se asocian con la aparición de este tipo de arritmia. En cada persona es necesario establecer el diagnóstico causal para poder individualizar el tratamiento.

### **Taquicardia ventricular polimórfica (TVP)**

La taquicardia ventricular polimórfica se origina por la actividad de un foco arritmogénico que se localiza por debajo del haz de His y que genera una frecuencia cardíaca mayor a cien latidos por minuto. Se distingue debido a que los complejos QRS varían constantemente su forma en el registro electrocardiográfico. En general, la taquicardia ventricular polimórfica produce más molestias en comparación con la de tipo monomórfica, debido a que la contracción ventricular es totalmente independiente, hemodinámicamente menos efectiva y eléctricamente inestable; es decir, que condiciona la aparición de una fibrilación ventricular con mayor frecuencia que su homóloga de tipo monomórfico.

La taquicardia helicoidal, o *torsade de pointes*, constituye una forma de taquicardia ventricular polimórfica que se distingue por una frecuencia cardíaca entre 200 y 250 latidos por minuto y un cambio del eje de la taquicardia alrededor de la línea isoelectrica. El síndrome del QT largo congénito, que se asocia con el desarrollo de este tipo de arritmia,<sup>30,31,55,56</sup> sucede debido a la mutación del gen SCN5A, lo que origina un aumento de la actividad de los canales de sodio y prolonga la despolarización y repolarización muscular (figura 4). Si bien se han identificado siete mutaciones diferentes, en la práctica clínica sólo se distinguen dos tipos: la forma autosómica recesiva que se asocia con sordera congénita (síndrome de Lange-Jervell-Nielsen), con un mal pronóstico, y la forma autosómica dominante que tiene un mejor pronóstico y no se asocia con sordera (síndrome de Romano-Ward). El tratamiento incluye el uso de betabloqueadores, la resección quirúrgica del ganglio estrella-



**Figura 4.** Registro Holter en el que se distingue un síndrome de QT largo adquirido por la administración de sotalol.

do izquierdo y la implantación de un desfibrilador automático en los casos graves.

El síndrome del QT largo adquirido se debe, generalmente, al uso de medicamentos como la quinidina, la procainamida, el sotalol, la amiodarona o los antidepresivos tricíclicos. Las dietas con un alto contenido de proteínas, los insecticidas, la hipopotasemia e hipomagnesemia que ocurren como resultado de episodios prolongados de diarrea o como complicación de un tratamiento con diuréticos, agravan el cuadro y favorecen la aparición de taquicardia helicoidal. El tratamiento de las crisis requiere con frecuencia la implantación de un marcapasos temporal o el uso de catecolaminas para aumentar la frecuencia cardíaca. La administración intravenosa de magnesio es útil en muchos casos. La corrección del equilibrio hidroelectrolítico y/o la eliminación del medicamento causante, corrigen el problema por lo que rara vez se requiere un tratamiento prolongado.<sup>30,31</sup>

Durante los eventos isquémicos agudos, la taquicardia ventricular polimórfica suele preceder a la aparición de la fibrilación ventricular y, consecuentemente, a la muerte, por lo que la aplicación oportuna de la cardioversión suele ser el factor decisivo en la evolución del paciente. Es necesario, por lo tanto, insistir en la importancia de optimizar los servicios de urgencias e insistir a las autoridades sobre la necesidad de enseñar a la población general las técnicas de re-

animación cardiopulmonar, así como proporcionar desfibriladores externos semiautomáticos.<sup>45,57-59</sup>

### **Fibrilación ventricular (FV)**

La fibrilación ventricular constituye una alteración que se distingue por una frecuencia cardíaca mayor a 250 latidos por minuto, lo que origina contracciones caóticas, irregulares e ineficientes que conducen rápidamente al deterioro hemodinámico del paciente y, en la mayor parte de los casos, a su muerte, por lo que se considera la arritmia responsable de la mayor parte de los casos de muerte súbita en los pacientes con cardiopatía isquémica. La fibrilación ventricular, sin embargo, puede aparecer en algunas personas que no tienen ninguna alteración estructural cardíaca, en cuyo caso se denomina fibrilación ventricular idiopática. Su incidencia es aproximadamente de 5%.

En los pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural, la fibrilación ventricular aparece como consecuencia de una disfunción de los canales de sodio. Esta alteración funcional condiciona la elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3, y datos sugestivos de un bloqueo de la rama derecha del haz de His en el registro electrocardiográfico, que se conoce como síndrome de Brugada (figura 5), y puede ocasionar la muerte súbita del paciente. Las personas con síndrome de Brugada tienen una tasa de recurrencia de fibrilación ventricular a tres años de 45% por

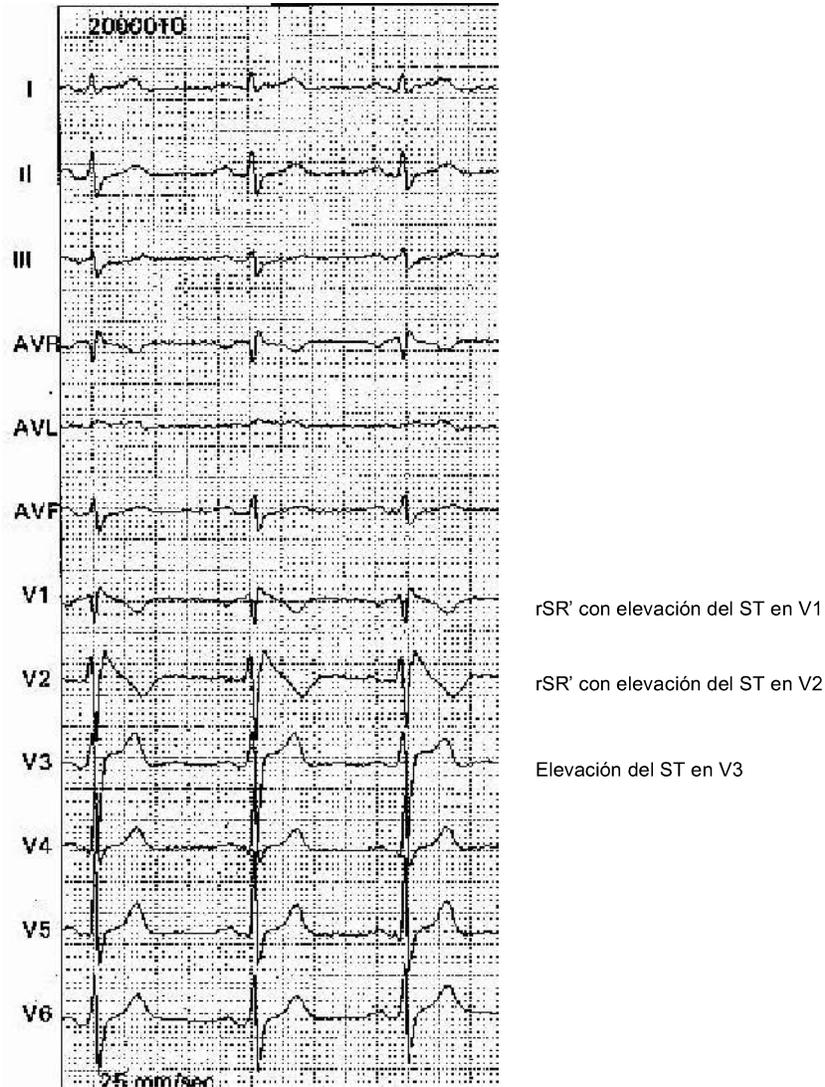


Figura 5. Registro electrocardiográfico de un paciente con síndrome de Brugada.

lo que, dada su edad y la evolución del padecimiento, la colocación de un desfibrilador automático implantable está plenamente justificada.<sup>33,60</sup>

### Gradación del riesgo

La identificación de los individuos que tienen mayor probabilidad para generar una arritmia letal, además de las poblaciones de riesgo bien conocidas, tiene una gran importancia e implica uno de los mayores retos de la medicina moderna. En la actualidad se cuenta para ello con un conjunto de

pruebas invasoras y no invasoras que, no obstante, sólo se realizan a determinadas personas dado su costo y la dificultad técnica que implican, lo que constituye, por lo tanto, su principal limitación.

La determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo constituye, probablemente, el mejor procedimiento para estratificar el riesgo de muerte súbita. Los pacientes cuya fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es menor a 35% tienen una mortalidad anual de 9 a 18%, independientemente del origen de la cardiopatía. La morta-

lidad, sin embargo, puede aumentar hasta 50% si además tiene un deterioro funcional de acuerdo con los criterios de la NYHA, en cuyo caso, los pacientes fallecen a causa de una falla contráctil (falla de bomba) o por muerte súbita.<sup>44,61,62</sup>

La evaluación de la función del sistema nervioso autónomo, mediante procedimientos no invasivos, constituye una herramienta útil en la identificación de las personas con mayor riesgo, dada su importancia en el desarrollo de las arritmias.<sup>18,19,63</sup> La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, por ejemplo, constituye uno de estos procedimientos. Un valor SDNN (desviación estándar de la diferencia entre los intervalos R a R) menor a 50 ms se relaciona con un incremento de 5.3 veces del riesgo relativo de generar arritmias ventriculares malignas en presencia de una cardiopatía estructural, en tanto que, un valor de SDNN mayor a 100 ms tiene un valor predictivo negativo elevado.<sup>64,65</sup>

La alternancia de la onda T es otro factor pronóstico del riesgo de muerte súbita cardíaca. Se describe como la variación de la forma y el voltaje de la onda T de latido a latido. El 28% de los pacientes con alternancia de la onda T positiva tienen arritmias ventriculares, mientras que 98% de los que no la tienen, no las manifiestan. Otro estudio, sin embargo, encontró un riesgo relativo de 16.8% con una sensibilidad de 93%.<sup>66-68</sup>

El electrocardiograma de señal promediada resulta especialmente útil en la evaluación del riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que el perímetro de las zonas necróticas produce retrasos en la conducción ventricular que en el registro electrocardiográfico se distinguen en forma de postpotenciales tardíos o tempranos. Su valor predictivo negativo es muy bueno, aunque su valor predictivo positivo no lo es.<sup>69,70</sup>

Existen otras pruebas que, aunque teóricamente son útiles, en la práctica clínica no resultan eficaces, como la prueba de la dispersión del segmento QT, o en las que su utilidad se limita a la evaluación del riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica; sin embargo, no son eficaces en los casos de miocardiopatías o enfermedades debidas a la alteración funcional de canales iónicos, como el síndrome del QT largo o el de Brugada.

Finalmente, el estudio electrofisiológico es un procedimiento invasor que permite estimular directamente al miocardio en zonas específicas para inducir la aparición de las arritmias. Su uso como auxiliar diagnóstico tiende a disminuir en la actualidad, aunque resulta especialmente útil

en la evaluación de los pacientes a los que se les va a colocar un desfibrilador automático implantable o en el estudio de las enfermedades derivadas del mal funcionamiento de los canales iónicos.<sup>39,71,72</sup>

La mejor estrategia pronóstica constituye, probablemente, la combinación de los estudios con los que se cuenta, de tal manera que se puedan complementar entre ellos con base en los valores predictivos que cada uno tiene.

Debido a la dificultad que representa establecer el riesgo de muerte súbita en la mayoría de las personas, la mejor estrategia que se puede implantar en la población general es la prevención.

### Tratamiento

La administración prolongada de fármacos antiarrítmicos en los pacientes con cardiopatía estructural incrementa el riesgo de muerte súbita, exceptuando a la amiodarona y, probablemente, el sotalol.<sup>47,51</sup> El uso de betabloqueadores, aunque tiene buenos resultados, no es muy frecuente.<sup>73</sup>

Algunos pacientes son susceptibles de tratamientos de sincronización ventricular o estimulación tricameral, particularmente aquellos con cardiomiopatía dilatada y aquellos con un bloqueo de la rama izquierda del haz de His que tienen un QRS mayor a 130 ms y un deterioro funcional correspondiente a las clases II a la IV de la NYHA.

Los intervalos AV cortos, la estimulación ventricular mayor a 80 latidos por minuto y la sincronización de la contracción ventricular izquierda, disminuyen la insuficiencia mitral y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, lo que mejora las manifestaciones clínicas del paciente y disminuye la frecuencia de las extrasístoles ventriculares. Su efecto preventivo de la muerte súbita de origen cardíaco, sin embargo, no se ha determinado aún.<sup>74,75</sup>

Las técnicas de ablación por radiofrecuencia han avanzado de manera importante; sin embargo, su utilidad depende de la localización precisa de los circuitos arritmogénicos, lo que generalmente requiere un lapso que, dadas las características clínicas de las arritmias ventriculares, muchos pacientes no pueden tolerar.<sup>76</sup>

El único tratamiento, por lo tanto, que ha demostrado tener un efecto benéfico en la evolución a largo plazo de estos padecimientos es la colocación de un desfibrilador automático implantable, su utilidad preventiva primaria y secundaria ha sido documentada en diversos estudios multicéntricos,<sup>77-82</sup> y se basa en su capacidad para provocar una despolarización de las fibras miocárdicas e interrumpir

su actividad, con lo que da oportunidad al nodo sinusal de retomar el control del ritmo cardiaco.

El diseño de estos instrumentos ha evolucionado en forma espectacular desde la década de 1980 y en la actualidad son ligeramente más grandes que los marcapasos convencionales, se implantan en forma similar a ellos en la región pectoral, tienen sus mismas funciones pero evitan la aparición de taquicardia debido a su función de desfibrilación y tienen una duración de siete años.

La aplicación de uno de estos dispositivos y la administración concomitante de fármacos antiarrítmicos de la clase III constituye, probablemente, la mejor estrategia terapéutica contra las arritmias letales.

### Conclusiones

La muerte súbita de origen cardiaco constituye un problema serio de salud pública que requiere atención, debido a que en nuestro país se desconocen muchos de sus aspectos. El aumento de la incidencia de hipertensión arterial, diabetes y otros factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, hace que su estudio sea urgente dado los recursos que puede requerir y las repercusiones que puede generar en la población económicamente activa.

La gradación del riesgo en la población general es ineficaz, sin embargo, en las personas con alguna cardiopatía su estratificación mejora el diagnóstico y aumenta las probabilidades del tratamiento. En la actualidad, el uso de los marcapasos tricamerales y los desfibriladores automáticos implantables está muy restringido, principalmente debido a factores económicos, dado que su uso incrementa las probabilidades de un paciente de reintegrarse en forma efectiva a una vida activa, su uso debe extenderse.

### REFERENCIAS

1. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1992;pp:756-89.
2. Mont L. Muerte súbita. Conferencia magistral. V Curso de cardiología para médicos internistas: una visión dual. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 2001.
3. Schatzkin A, Cupples L, Heeren T. Sudden death in the Framingham Heart Study: Differences in the incidence and risk factors by sex and coronary disease status. Am J Epidemiol 1984;120:888-99.
4. Instituto Nacional de Epidemiología. Principales causas de mortalidad general 1999. Disponible en internet vía www. URL: <http://www.salud.org.mx>
5. DEFIBRILAT Study group. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. Am J Cardiol 1991;68:545-6.
6. Nagele H, Rodiger W. Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1999;18:869-76.
7. Deedwania P. Ventricular arrhythmias and sudden death in heart failure: Evaluation and management. NASPE, 1999.
8. Demirovic J. Risk factors in the incidence of sudden cardiac death and possibilities for its prevention. Belgrado: University of Belgrade Press, 1985.
9. Deshpande S, Akhtar M. Muerte súbita cardiaca: la magnitud del problema. En: Dunbar S, Ellenbogen K, Epstein A, editores. Muerte súbita cardiaca: pasado presente y futuro. Madrid: Futura Publishing, 1997;pp:1-18.
10. Elosúa R, Guindo J, Viñolas X, et al. Clinical goals of risk stratification. En: Malik M, editor. Risk of arrhythmia and sudden death. 1<sup>st</sup> ed. England: BMJ Books, 2001;pp:3-10.
11. Mont L. Muerte súbita cardiaca: Causas y prevención. Medicina (en prensa).
12. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq J. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989;117:151-9.
13. Josephson M. Recurrent ventricular tachycardia. In: Josephson M, editor. Clinical cardiac electrophysiology: Techniques and interpretations. 2<sup>nd</sup> ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1993;pp:417-615.
14. Haerem J. Mural platelet microthrombi and major acute lesions of main epicardial arteries in sudden coronary death. Atherosclerosis 1974;19:529-41.
15. Reichenbach D, Moss A, Meyer E. Pathology of the heart in sudden cardiac death. Am J Cardiol 1977;39:865-72.
16. Farb A, Burke A, Tang A, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996;93:1354-63.
17. Barron H, Lesh M. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 1996;27:1053-60.
18. Schwartz P, Zipes D. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes D, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology: From cell to bedside. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2000;pp:300-14.
19. Schwartz P, La Rovere, M Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. Circulation 1992;85:177-91.
20. Gettes L. Electrolyte abnormalities underlying lethal ventricular arrhythmias. Circulation 1992;85:170-6.
21. Multiple risk factor intervention trial research group. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes in mortality results. JAMA 1982;248:1465-77.
22. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998;98:2334-51.
23. Calkins H, Maughan W, Weissman H, Sugiura S, Sagawa K, Levine J. Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated chronically isolated canine hearts. Circulation 1989;79:687-97.
24. Slade A, Camm J. Risk assessment and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Arch Mal Coeur 1996;89:37-49.

25. Almendral J, Villacastin J, Arenal A, Tercedor L, Merino J, Delcan J. Evidence favoring the hypothesis that ventricular arrhythmias have prognostic significance in left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995;76:60-3.
26. Chang AC, McAreavey D, Fananapazir L. Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:9-15.
27. Fuster V, Gersh B, Giuliani E. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
28. Tamburro P, Wilber P. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1035-45.
29. Beckman K, Gallastegui J, Bauman J. The predictive value of electrophysiologic studies in untreated patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:640-7.
30. Myerburg R. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) hearts. *Am J Cardiol* 1997;79:6-9.
31. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:778-86.
32. Brugada J, Mont L, Brugada R. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:541-7.
33. Asensio E, Álvarez B, Lozano E, *et al.* Elevación del ST, bloqueo de rama derecha y muerte súbita: síndrome de Brugada. *Arch Inst Card Mex* 2000;70:301-11.
34. Rodríguez F, Viñolas X. Muerte súbita (III): causas de muerte súbita. Problemas a la hora de establecer y clasificar los tipos de muerte. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1004-14.
35. Deedwania P. Ventricular arrhythmias and sudden death in heart failure: evaluation and management. [on line]. Disponible en internet vía www. URL: [http://www.medscape.com/medscape/cho/1999/NASPE/story.cfm?story\\_id=585](http://www.medscape.com/medscape/cho/1999/NASPE/story.cfm?story_id=585)
36. Guadalajara F, González S, Fernández B. Muerte súbita en insuficiencia cardiaca. *Arch Inst Cardiol Mex* 1999;69:80-88.
37. Reichenbach D, Moss A, Meyer E. Pathology of the heart in sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1977;39:865-72.
38. Farb A, Burke A, Tang A, *et al.* Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
39. Wilber D, Garan H, Finkelstein D. Out of hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of long term outcome. *N Engl J Med* 1988;318:19-24.
40. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
41. Herlitz J, Brandrup G, Karlsson T, *et al.* Predictors of death and other cardiac events within 2 years after coronary artery bypass grafting. *Cardiology* 1998;90:110-4.
42. Green M, Ricci J, Wolfe K. The appropriate evaluation of the patient at risk for sudden death from ventricular arrhythmias. *Can J Cardiol* 2000;16:13-15.
43. Myerburg R, Interian A, Mitrani R, Kessler K, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:10-19.
44. Abildstrom S, Torp-Pedersen C, Kober L. Left ventricular ejection fraction and wall motion score. En: Malik M, editor. Risk of arrhythmia and sudden death. 1<sup>st</sup> ed. London: BMJ Books, 2001;pp:57-64.
45. American Heart Association, International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2000;102:160-76.
46. Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT). Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease in high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
47. Camm J, Julian D, Janse G. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). *Am J Cardiol* 1993;72:95-98.
48. Epstein A, Bigger T, Wyse G, *et al.* Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:14-19.
49. Benditt D, Benson D, Klein G, Pritzker M, Kriett J, Anderson R. Prevention of recurrent sudden cardiac death: Role of provocative electropharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:418-25.
50. Mitchell L, Sheldon R, Gillis A. Definition of predicted effective antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachyarrhythmias by the electrophysiologic study approach: Randomized comparison of patient response criteria. *J Am Coll Cardiol* 1997;72:280-7.
51. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:215-6.
52. Goldberger J. Treatment and prevention of sudden cardiac death. Effect of recent clinical trials. *Arch Intern Med* 1999;159:1281-7.
53. Fuster V, Gersh B, Giuliani E. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-31.
54. Tamburro P, Wilber P. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992;124:1035-45.
55. Deedwania P. Ventricular arrhythmias and sudden death in heart failure: Evaluation and management. [on line]. Disponible en internet vía www. URL: [http://www.medscape.com/medscape/cho/1999/NASPE/story.cfm?story\\_id=585](http://www.medscape.com/medscape/cho/1999/NASPE/story.cfm?story_id=585)
56. Young J. Sudden cardiac death syndrome and pump dysfunction: the link. *Heart Lung Transplant* 2000;19:27-31.
57. Myerburg R. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) hearts. *Am J Cardiol* 1997;79:6-9.
58. Rajamani S, Anderson C, Anson B, January C. Pharmacological rescue of human K channel long QT mutations. *Circulation* 2002;105:2830-5.
59. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:778-86.
60. Lupoglazoff J, Denjoy I, Berther M, *et al.* Notched T waves on holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations. *Circulation* 2001;103:1095-101.
61. De Vreede-Swagemakers J, Gorgels A, Dubois W. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: A population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-8.
62. American Heart Association, International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. The automated external defibrillator: Key link in the chain of survival. *Circulation* 2000;102(Suppl):160-76.
63. Marengo J, Wang P, Link M, Homoud M, Estes N. Improving survival from sudden cardiac arrest: the role of the automated external defibrillator. *JAMA* 2001;285:1193-200.

64. Kern K. Public access defibrillation: A review. *Heart* 1998;80:402-4.
65. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, *et al.* Long term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-8.
66. Abildstrom S, Torp-Pedersen C, Kober L. Left ventricular ejection fraction and wall motion score. En: Malik M, editor. *Risk of arrhythmia and sudden death*. 1<sup>st</sup> ed. England: BMJ Books, 2001;pp:57-64.
67. Bigger J, Fleiss J, Kleiger R, Miller J, Rolnitzky L. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the two years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;53:774-80.
68. De Teresa E, Alzueta J, Jiménez M. Profiling risk from arrhythmic or hemodynamic death. *Am J Cardiol* 2000;86:126-32.
69. Barron H, Lesh M. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1053-60.
70. Schwartz P, Zipes D. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. En: Zipes D, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Pub. Co, 2000;pp:300-14.
71. Schwartz P, La Rovere, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:177-91.
72. Kleiger R, Stein P. Heart rate variability. En: Malik M, editor. *Risk of arrhythmia and sudden death*. 1<sup>st</sup> ed. England: BMJ Books, 2001;pp:221-33.
73. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
74. Rosenbaum D, Jackson L, Smith J, *et al.* Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
75. Klungenheben T, Siedow A, Credner S, *et al.* T wave alternans in microwave frequency as a new indicator of disordered ventricular repolarization: Pathophysiology, methodology, clinical results. *Z Kardiol* 1999;88:974-81.
76. Bloomfield D, Cohen R. Repolarisation alternans. En: Malik M, editor. *Risk of arrhythmia and sudden death*. 1<sup>st</sup> ed. England: BMJ Books, 2001;pp:256-65.
77. Breithardt G, Becker R, Seipel L, Abendroth, Ostermeyer J. Non-invasive detection of late potentials in man – A new marker for ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1981;2:1-11.
78. Kulakowski P. Ventricular signal averaged electrocardiography. En: Malik M, editor. *Risk of arrhythmia and sudden death*. 1<sup>st</sup> ed. England: BMJ Books, 2001;pp:167-79.
79. Bachtvarov P. Electrophysiological study for risk stratification of cardiac patients. En: Malik M, editor. *Risk of arrhythmia and sudden death*. 1<sup>st</sup> ed. England: BMJ Books, 2001;pp:98-116.
80. Kim M, Bruckman D, Kirsh M, Kou W. Outcome of men with ischemic cardiomyopathy, asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 2000;85:119-21.
81. Wilber D, Garan H, Finkelstein D. Out of hospital cardiac arrest: Use of electrophysiologic testing in the prediction of long term outcome. *N Engl J Med* 1988;318:19-24.
82. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993;36:215-26.
83. Moser M. Beta blockers in the management of cardiovascular disease. [on line]. Disponible en internet via www. URL : <http://www.medscape.com/Medscape/cardiology/TreatmentUpdate/2000/tu01/public/toc-tu01.html>
84. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, *et al.* A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000;140:862-70.
85. Cohen T, Klein J. Cardiac resynchronization therapy for treatment of chronic heart failure. *J Invasive Cardiol* 2002;14:48-53.
86. Cannom D. Matching cardiac rhythm management technology to patient needs: Pacing, ablation, implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2000;86:58-70.
87. Gold R. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillators: Lessons learned from MADIT and MUSTT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1981-5.
88. The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
89. Steinberg J, Mattins J, Sadanandan S, *et al.* Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmic vs Implantable Defibrillators (AVID) study. *Am Heart J* 2001;142:520-9.
90. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, *et al.* Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. The Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2000;101:1660-4.
91. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in high risk family members: Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2000;86:40-3.
92. Brugada P, Brugada R, Brugada J, Geelen P. Use of the prophylactic implantable cardioverter-defibrillator for patients with normal hearts. *Am Heart J* 1999;83:98-100.

## Artículo de revisión

# Tromboembolia pulmonar

Mateo Porres Aguilar,\* Mateo Porres Muñoz,\*\* César Flores Gama\*

### Resumen

La tromboembolia pulmonar se caracteriza por el desprendimiento de un trombo desde el sistema venoso periférico, convirtiéndose en un émbolo que migra hasta la vasculatura arterial pulmonar. Esta enfermedad pulmonar demanda un manejo interdisciplinario que involucra especialidades médicas, quirúrgicas y de imagenología. Esta revisión se enfoca a los episodios subsiguientes a una trombosis venosa profunda y que, en la actualidad, se considera parte de un mismo padecimiento. Rudolph Virchow, hace más de 140 años, describió la estasis vascular, la hipercoagulabilidad y el traumatismo endotelial, como los factores de riesgo que pueden desencadenar una tromboembolia pulmonar. La incidencia es de 1/1,000 por año en Estados Unidos, con más de 250,000 hospitalizaciones y más de 50,000 defunciones anuales, con una mortalidad de 15% en los pacientes hospitalizados en los últimos 40 años. En nuestro país no se cuenta con estadísticas precisas al respecto. Fisiopatológicamente hay aumento en la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares por la oclusión súbita, induciendo insuficiencia ventricular derecha progresiva (*cor pulmonale* agudo). El diagnóstico de tromboembolia pulmonar se debe sospechar desde la clínica, ya que los pacientes tienen signos y síntomas inespecíficos, por lo que se requieren estudios de laboratorio, electrocardiográficos y radiológicos para tomar decisiones terapéuticas correctas, la arteriografía pulmonar se considera el estándar de oro para el diagnóstico. Dentro del tratamiento de la tromboembolia pulmonar la piedra angular la constituye la heparina, que puede ser no fraccionada o de bajo peso molecular; en la actualidad, las heparinas de bajo peso molecular han mostrado una eficacia similar a las heparinas no fraccionadas, pero menor incidencia de efectos adversos. Se mencionan las indicaciones precisas para los pacientes susceptibles de recibir terapia trombolítica.

**Palabras clave:** tromboembolia pulmonar, diagnóstico, tratamiento farmacológico.

### Abstract

Pulmonary embolism is a disease characterized by the dislodgement of thrombus from the peripheral venous system, reaching the pulmonary circulation. Pulmonary embolism demands an interdisciplinary work, involving medical specialties, surgical staff and interventional radiologists. This review focuses the posterior events from deep vein thrombosis (DVT), considered today part of the same disease. Rudolph Virchow described more than 140 years ago the risk factors that could trigger pulmonary embolism (vascular stasis, hypercoagulability and endothelial trauma). The incidence is 1/1,000 per year in United States, with more than 250,000 hospitalizations and more than 50,000 deaths annually, the mortality rate in patients being hospitalized is 15% in the last 40 years, unfortunately in Mexico we do not have epidemiological data regarding pulmonary embolism. Pathophysiologically there is an acute increased arterial pulmonary pressure and pulmonary vascular resistance, taking the heart to progressive right ventricular failure (*acute cor pulmonale*). The diagnosis of pulmonary embolism is suspected since the beginning of the approach, because the patients appear with non-specific symptoms and signs, laboratory, electrocardiographic and radiologic studies are needed to make therapeutic decisions, pulmonary arteriography is the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism. Heparin constitutes the cornerstone of management, and it can be unfractionated heparin or low molecular weight heparins, today the low molecular weight heparins have showed similar efficacy as unfractionated heparin, with the advantage of less incidence of adverse events. This article also focuses in the precise indications of patients suitable to receive thrombolytic therapy.

**Key words:** pulmonary embolism, diagnosis, drug therapy.

### Definición y marco histórico

La tromboembolia pulmonar es una enfermedad compleja que se caracteriza por el desprendimiento de un trombo desde el sistema venoso periférico que migra hasta el circuito menor de la circulación o la vasculatura arterial pulmonar.

En esta revisión nos enfocaremos a la tromboembolia pulmonar subsiguiente a la trombosis venosa profunda, ya que existen otras fuentes embólicas como la gaseosa, amniótica, grasa, tumoral o séptica. Como antecedentes his-

\* Médico interno de pregrado, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

\*\* Medicina interna. Beneficencia Española de Tampico.

Correspondencia: Dr. Mateo Porres Muñoz. Beneficencia Española de Tampico. Av. Hidalgo 3909, Col. Guadalupe, CP 89120, Tampico, Tamaulipas, México.

Recibido: diciembre, 2002. Aceptado: enero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

tóricos cabe destacar que esta afección la describió hace más de 140 años Rudolph Virchow, quien en especial mencionó la estasis venosa, la hipercoagulabilidad y el traumatismo endotelial, como los factores desencadenantes de la trombosis venosa.

El diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar demandan un trabajo interdisciplinario de especialidades médicas, quirúrgicas y de imagen. Aproximadamente 90% de las fuentes de embolias provienen del sistema venoso profundo de los miembros pélvicos.<sup>1</sup> Una fuente muy importante, pero poco frecuente de émbolos, en especial en las mujeres, son las venas pélvicas.

### Epidemiología

Se estima que la incidencia de tromboembolia pulmonar es de 1 por 1,000 cada año en Estados Unidos y Europa;<sup>2</sup> sin embargo, dichas cifras se subestiman, ya que hay muchos pacientes con subdiagnóstico de tromboembolia pulmonar o nunca se les diagnostica, y cuando fallecen se conoce el padecimiento en los hallazgos de las autopsias. En la actualidad, hay más de 250,000 hospitalizaciones anuales por tromboembolia pulmonar, que provocan más de 50,000 muertes en Estados Unidos,<sup>3</sup> siendo más frecuente en la raza blanca y el sexo masculino. La magnitud de este problema va en aumento, reflejándose en los hallazgos *posmortem*, en donde se encontró que la incidencia de mortalidad en pacientes hospitalizados es constante, cerca de 15% en los últimos 40 años.<sup>4</sup> En el estudio *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) se estimó que la mortalidad por tromboembolia pulmonar es de 15% a tres meses en pacientes hospitalizados;<sup>5</sup> el estudio *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER) analizó 2,454 pacientes, encontrando que la mortalidad a tres meses en enfermos hospitalizados fue de 17.5%.<sup>6,7</sup> Por otro lado, el estudio *Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial* (MAPPET) halló un incremento en la mortalidad de 31% en pacientes que llegan al servicio de urgencias con compromiso hemodinámico.<sup>8</sup>

Por lo que respecta a la tromboembolia pulmonar masiva—definida como la obstrucción de la vasculatura pulmonar mayor a 50% o de más de dos arterias lobares—se han registrado cifras en diversos estudios, encontrándose que casi 65% de estos casos mueren una hora después de la manifestación del cuadro.<sup>9</sup>

### Factores de riesgo

#### Trombofilia

La predisposición genética a estados hipercoagulables parece ser la explicación de la quinta parte de los casos con tromboembolia pulmonar, y retomando la descripción de Virchow, aquí se registra el segundo elemento: el estado de hipercoagulabilidad en algunos individuos. En años anteriores sucedieron grandes avances en la comprensión de la heterogeneidad del riesgo protrombótico en la población general, y la capacidad para identificar un factor predisponente específico hereditario en los pacientes con tendencia a padecer trombosis.<sup>10,11</sup> El avance más importante en este rubro fue el descubrimiento de Dahlback y Svensson, en 1993,<sup>12</sup> de la resistencia a la proteína C activada causada por una mutación puntual en el gen que codifica para el factor V, dicha mutación en la posición 506 de arginina por glutamina es mejor conocida como la mutación del factor V de Leiden, y representa la mutación más común para los mestizos mexicanos, según Ruiz Argüelles y sus colaboradores, con una prevalencia de 39% en México y mundial del 2 al 8%.<sup>13</sup> La función primordial de la proteína C activada radica en ser un contrarregulador endógeno de los factores V y VII de la cascada de coagulación, que promueve la anticoagulación. Otras mutaciones menos comunes que hay que tomar en cuenta como causantes del estado trombofílico, son la mutación del gen de la protrombina G20210A, que se sospecha cuando las concentraciones de protrombina están elevadas;<sup>10</sup> deficiencia de la proteína C, S y antitrombina III, así como la hiperhomocisteinemia por defectos enzimáticos o carencia vitamínica del complejo B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>.

#### Anticonceptivos orales

En las mujeres que toman anticonceptivos orales y además padecen mutación del factor V de Leiden, el riesgo de sufrir tromboembolia pulmonar es 35 veces más alto en comparación con las mujeres que no tienen dicha mutación,<sup>14</sup> ya que estos agentes son capaces de incrementar la frecuencia de mutaciones genéticas a ese nivel.<sup>15,16</sup> Un comité experto de la Organización Mundial de la Salud determinó en 1998 que el riesgo de sufrir trombosis venosa entre las consumidoras de anticonceptivos orales fue seis veces mayor que en las no consumidoras.<sup>17</sup> Estudios posteriores demostraron que los agentes de la tercera generación (desogestrel y gestodeno) tienen mayor riesgo de provocar trombosis que los agentes de segunda generación (levonorgestrel y norges-

rel).<sup>18</sup> El mecanismo por el cual estos agentes inducen trombosis incluye la elevación de protrombina, factor VII, VIII, X y fibrinógeno, así como una disminución de las proteínas C, S y antitrombina III en la circulación, produciendo mayor resistencia a la proteína C activada.<sup>16</sup> Además, se ha encontrado que hay regulación a la baja del sistema fibrinolítico endógeno, ya que hay concentraciones elevadas del sistema inhibidor activable dependiente de la trombina de la fibrinólisis.<sup>16</sup>

### Neoplasias malignas

La relación entre cáncer y tromboembolia pulmonar la describió hace más de un siglo Trousseau.<sup>19</sup> Estudios recientes han encontrado un aumento en el número de neoplasias malignas posterior a un episodio tromboembólico, en particular en los seis meses posteriores al suceso.<sup>20</sup>

Sorensen y sus colaboradores demostraron en un estudio comparativo reciente, que en el grupo de pacientes a los que se les detectó cáncer al momento de hospitalizarlos por el episodio tromboembólico, tuvieron una supervivencia anual de 12%, en comparación con 36% del grupo control con cáncer sin episodios tromboembólicos; además, encontraron que las neoplasias más vinculadas con tromboembolia pulmonar fueron: pulmonar de células pequeñas, prostática, colónica, mamaria y pancreática; concluyeron que las neoplasias diagnosticadas al momento de la hospitalización por sospecha del episodio tromboembólico o poco tiempo después de haber dado de alta al paciente (menos de un año) están en una etapa muy avanzada y el pronóstico es malo.<sup>21</sup>

### Embarazo y puerperio

La tromboembolia pulmonar es una enfermedad poco frecuente durante el embarazo; sin embargo, tiene una alta morbilidad y mortalidad en este periodo y el puerperio, ocurre en 1 de cada 2,000 embarazadas.<sup>22</sup> La estasis venosa es el factor predisponente más constante para desarrollar tromboembolia pulmonar en el embarazo. Los cambios fisiológicos traen como consecuencia un incremento en la distensibilidad y capacitancia del sistema venoso; sin embargo, la compresión uterina promueve la estasis venosa. Se ha demostrado que las concentraciones séricas de los factores II, VII y X de la cascada de coagulación aumentan hacia la mitad del embarazo,<sup>23</sup> tradicionalmente el riesgo de trombosis se ha considerado mayor durante el último trimestre y el puerperio.

En el cuadro 1 se mencionan todos los factores de riesgo para sufrir tromboembolia pulmonar.

**Cuadro 1.** Factores de riesgo para tromboembolia pulmonar

Factor de riesgo	Hipercoagulabilidad	Estasis venosa	Traumatismo endotelial
TEP previa	+		
Cirugía mayor	+	+	+
Cáncer	+	+	
Obesidad		+	
Traumatismo			+
Fractura de cadera		+	+
Embarazo y puerperio	+	+	
IAM		+	
ICC		+	
EVC		+	
Tratamiento con estrógenos	+		
Inmovilización prolongada		+	

TEP: tromboembolia pulmonar. IAM: infarto agudo del miocardio. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. EVC: episodio vascular cerebral.

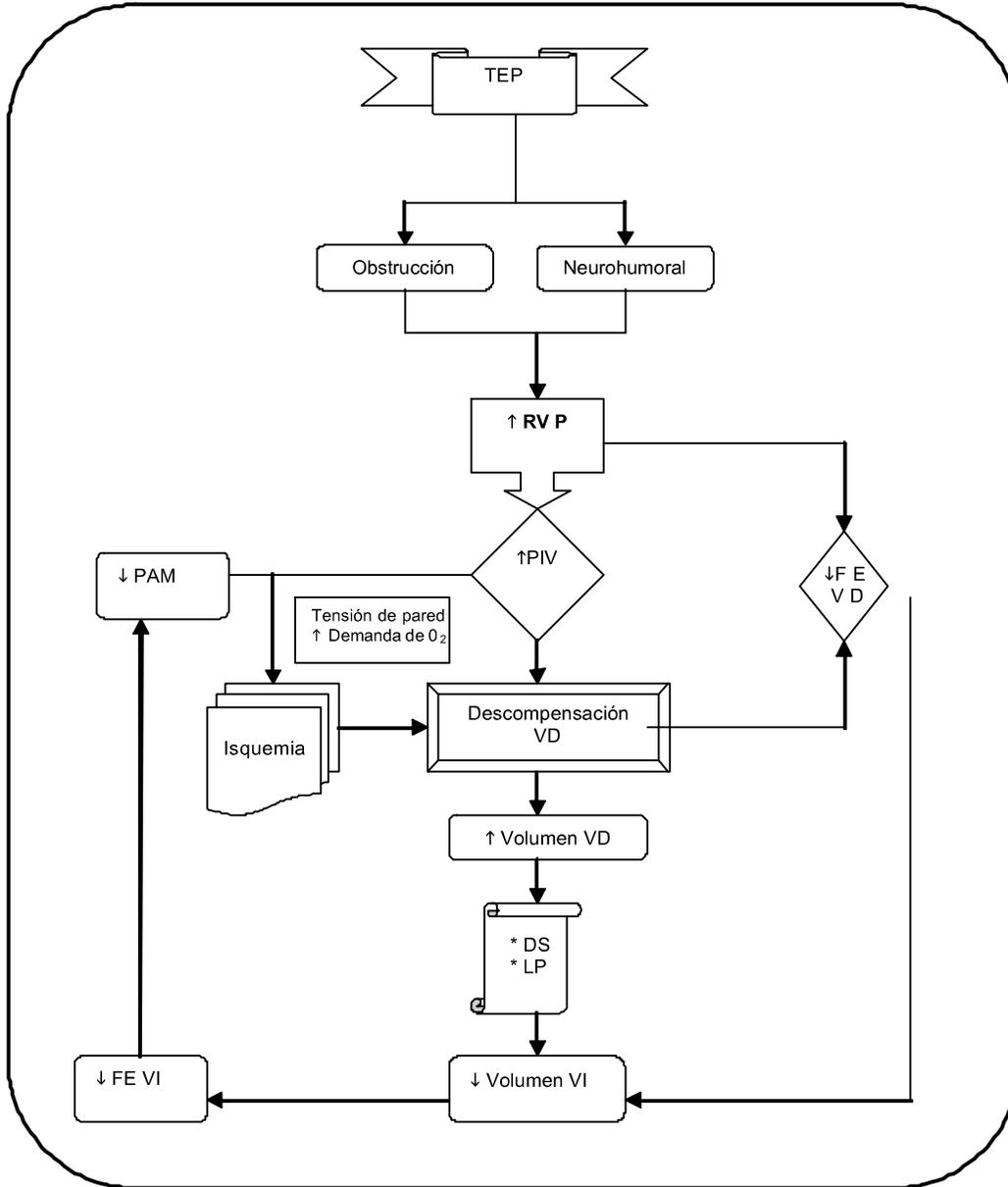
### Fisiopatología

La insuficiencia cardiaca del lado derecho resulta de la combinación de varios factores: el incremento en el estrés de la pared ventricular derecha, la isquemia del músculo cardiaco que compromete la función ventricular derecha y el bajo gasto cardiaco ventricular izquierdo, que provocan que haya menor perfusión coronaria. Los experimentos en modelos animales son una prueba clara del impacto que tiene el material embólico en la vasculatura pulmonar, haciendo que aumente la impedancia del ventrículo derecho.<sup>24</sup>

Otros factores adicionales que contribuyen al aumento de la impedancia ventricular derecha son los reflejos neurales, la producción de factores humorales por parte de las plaquetas (serotonina y factor activador plaquetario), los plasmáticos, como trombina y péptidos vasoactivos; los tisulares, como la histamina y la hipoxia arterial sistémica.<sup>25,26</sup> La respuesta compensatoria inicial para mantener el gasto cardiaco se logra por una combinación entre la descarga de catecolaminas que provoca taquicardia y la utilización de la precarga de reserva de Frank-Starling, que es la responsable de la dilatación ventricular. Este aumento en la presión ventricular derecha, así como de su radio, hacen que se incremente el estrés de la pared de una manera significativa,

provocando una función sistólica deprimida, una precarga en las cavidades izquierdas disminuidas y un gasto cardiaco reducido. Dicha precarga ventricular izquierda también la

afecta la distensibilidad ventricular deficiente como consecuencia de un abombamiento del tabique, como parte de la dilatación ventricular derecha<sup>24</sup> (figura 1).



**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la tromboembolia pulmonar. TEP: tromboembolia pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares. PIV: presión intraventricular. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. DS: desviación septal. LP: limitación pericárdica. FE: fracción de eyección. PAM: presión arterial media.

Ante un hipoflujo en las cavidades izquierdas, la presión arterial sistémica sólo se puede mantener en cifras normales por la descarga inducida por las catecolaminas; sin embargo, al consumirse esta respuesta compensatoria sobreviene una hipotensión arterial sistémica que provoca una presión telediastólica derecha aumentada, con una perfusión subendocárdica deficiente y disminución en las demandas metabólicas de oxígeno, llevando, finalmente, a una isquemia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha.<sup>27</sup> Existen pruebas clínicas de infartos ventriculares derechos como una consecuencia de esta cascada fisiopatológica, sin haberse encontrado, por coronariografía, obstrucción ateromatosa.<sup>28,29</sup>

La alteración en el intercambio gaseoso en pacientes con tromboembolia pulmonar es compleja y se relaciona con el tamaño y el tipo de material embólico, la extensión de la oclusión, las condiciones cardiopulmonares previas y el tiempo transcurrido de la embolización.<sup>30</sup> La hipoxemia se atribuye al incremento en el espacio alveolar muerto, una relación ventilación/perfusión disminuida y una concentración venosa mixta de O<sub>2</sub> bajo.<sup>30</sup> Una relación ventilación/perfusión baja puede tener como consecuencia de la redistribución del flujo una sobreperfusión en las regiones no embolizadas de la circulación pulmonar y atelectasias ubicadas distalmente a la obstrucción embólica, que persisten a la disolución embólica y la reperfusión posterior, dichas atelectasias se explican fisiopatológicamente por una pérdida del factor surfactante y una hemorragia alveolar, o ante una hipoperfusión que puede inducir broncoconstricción.<sup>24,31</sup>

### **Clasificación sindromática**

#### **Infarto pulmonar-hemorragia**

Rudolph Virchow fue el primero que notó que la oclusión de la vasculatura pulmonar podía llevar a un infarto pulmonar. Estudios experimentales posteriores realizados por Karsner y Ash, en 1912,<sup>32</sup> mostraron que la tromboembolia pulmonar en caninos sanos no causaba un infarto verdadero, sino hemorragia intraalveolar sin necrosis; anatómicamente el sitio de alojamiento del émbolo se localiza en las arterias subsegmentarias y/o sus ramas, representa del 50 al 60% de todos los casos de tromboembolia pulmonar. Hampton y Castleman,<sup>33</sup> en sus primeras investigaciones en 1940, notaron que la imagen radiológica que se tenía de este tipo de pacientes, previamente sanos, era la de una radiopacidad de forma triangular con resolución com-

pleta entre el segundo y cuarto día; concluyeron que en personas con pulmones previamente sanos, el infarto permanecía incompleto y con resolución posterior completa; sin embargo, en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto progresaba a necrosis, resultando en un infarto verdadero con una radiopacidad persistente (cicatrización del parénquima pulmonar). Las manifestaciones clínicas en estos pacientes son dolor de tipo pleurítico correspondiente al área de la vasculatura afectada y hemoptisis, sugerentes de hemorragia intraalveolar. Los síntomas del infarto pulmonar son muy inespecíficos, siendo muy sospechosos cuando en los pacientes hay antecedentes de cardiopatía crónica ante un episodio de hemoptisis, en particular, estenosis mitral.

Stell<sup>34</sup> describió con más detalle las manifestaciones clínicas de estos pacientes, como dolor pleurítico, hemoptisis, frote pleural, datos de consolidación y derrame pleural, distinguiéndose de las manifestaciones clínicas de la tromboembolia pulmonar masiva.

#### **Tromboembolia pulmonar masiva-central-cór pulmonale agudo**

El término *cor pulmonale* agudo lo introdujeron, en 1935, McGinn y White,<sup>35</sup> al describir nueve casos de tromboembolia pulmonar masiva, en los cuales el diagnóstico definitivo se estableció *posmortem* o por embolectomía. La obstrucción se da en el tronco de la arteria pulmonar, derecha o izquierda, y representa del 10 al 15% de todos los casos de tromboembolia pulmonar. Clínicamente estos pacientes manifiestan datos de choque cardiogénico (hipotensión y distensión venosa yugular) así como dilatación de las arterias pulmonares y del ventrículo derecho. La distensión venosa yugular sugiere hipertensión venosa, consecuencia de la insuficiencia aguda de las cavidades derechas; además, el paciente pudo tener antecedente de síncope, que se define como pérdida del estado de alerta con una duración aproximada de 30 segundos a un minuto y con recuperación *add integrum* posterior; ante esta situación, la presión arterial sistémica se mantiene en cifras normales hasta que la vasculatura pulmonar alcanza una obstrucción mayor a 50%. Esta definición hemodinámica de tromboembolia pulmonar masiva se corrobora por arteriografía pulmonar.

#### **Disnea aguda inexplicable**

El reconocimiento de una tromboembolia pulmonar ante la ausencia de infarto pulmonar o *cor pulmonale* agudo re-

presenta un gran reto para el clínico. Se ha utilizado el término de disnea aguda inexplicable porque en este tipo de pacientes es el síntoma pivote con el que debutan en una tromboembolia pulmonar. Desde el punto de vista clínico, en algunos pacientes hay taquipnea y taquicardia, y datos clínicos positivos para trombosis venosa profunda. En estos casos, el estudio clave de laboratorio es la gasometría arterial, encontrándose hipoxemia e hipocapnia, que distingue entre tromboembolia pulmonar y síndrome de hiperventilación.

**Tromboembolia pulmonar submasiva o moderada**

Desde la perspectiva hemodinámica se define como una obstrucción mayor a 30% del árbol vascular pulmonar, pero menor a 50% del mismo, con o sin datos de insuficiencia ventricular derecha detectados por ecocardiografía (falta del colapso de la vena cava inferior durante la inspiración, dilatación de las cavidades derechas, hipertensión arterial pulmonar y regurgitación tricuspídea); el paciente se encuentra taquicárdico, taquipneico y puede o no estar hipotenso.

**Diagnóstico**

El paso inicial para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar se basa en una buena práctica clínica (semiología y exploración física); sin embargo, en esta enfermedad la clínica no es lo suficientemente convincente y se requieren estudios complementarios de laboratorio y gabinete, para poder tomar decisiones terapéuticas adecuadas, las que se mencionarán más adelante en esta revisión, así como la gama de padecimientos que se descartarán como diagnóstico diferencial (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Diagnósticos diferenciales en TEP

- Infarto agudo del miocardio (IAM)
- Neumonía
- Exacerbación de neumopatía obstructiva crónica (EPOC)
- Edema pulmonar
- Disección aórtica
- Tamponade pericárdico
- Hipertensión pulmonar primaria
- Fractura costal
- Neumotórax
- Costocondritis
- Dolor musculoesquelético
- Cáncer pulmonar
- Ansiedad

Dependiendo de los síntomas y signos que predominen en ese momento, se sabrá en qué síndrome de tromboembolia pulmonar podría estar el paciente. La disnea es el síntoma más frecuente en la tromboembolia pulmonar, la taquipnea y la taquicardia son los signos más comunes,<sup>36</sup> mientras que la disnea, el síncope, la hipotensión arterial o la cianosis son muy sugerentes de tromboembolia pulmonar masiva o submasiva. El dolor pleurítico, la hemoptisis y la tos también sugieren una tromboembolia pulmonar cerca de la pleura e, incluso, quizá, de infarto pulmonar (cuadro 3). En la exploración física se pueden encontrar datos de insuficiencia cardíaca derecha, como levantamiento en el área paraesternal izquierda, componente pulmonar del segundo ruido cardíaco acentuado o desdoblado fijo, así como un soplo sistólico en el foco tricuspídeo cuya intensidad se incrementa durante la inspiración.<sup>37,38</sup>

**Cuadro 3.** Síntomas y signos más frecuentes en 2,454 pacientes en el estudio ICOPER<sup>7</sup>

Síntoma o signo	Porcentaje (%)
Disnea	82
Frecuencia respiratoria mayor a 20/ min.	60
Frecuencia cardíaca mayor a 100/min.	40
Dolor torácico	49
Tos	20
Síncope	14
Hemoptisis	7

**Electrocardiografía**

Los hallazgos electrocardiográficos en los pacientes con sospecha clínica de tromboembolia pulmonar son frecuentes en la mayor parte de los casos. El hallazgo electrocardiográfico más común se reportó en un estudio que realizaron los investigadores McGinn y White, en 1935,<sup>35</sup> examinando los electrocardiogramas de siete pacientes con tromboembolia masiva, sólo en un caso de los siete se encontraron ondas S prominentes en D-I, así como ondas Q y ondas T negativas en D-III. Este fenómeno se conoce en la actualidad como S-1,Q-3,T-3 o complejo de McGinn-White y se manifiesta en pacientes con tromboembolia pulmonar masiva.

En 1939, Durant reportó otro hallazgo electrocardiográfico cuando notó que había bloqueo de la rama derecha del haz de His incompleto transitorio, en dos pacientes que clínicamente debutaron con datos de choque cardiogénico.<sup>39</sup> En un estudio en el laboratorio Dexter<sup>40</sup> se encontró que de 17 pacientes con tromboembolia pulmonar masiva, 10 de

ellos (60%) tenían complejo de McGinn-White positivo o bloqueo de la rama derecha del haz de His incompleto, en comparación con sólo 12% de pacientes con tromboembolia pulmonar no masiva con esos hallazgos electrocardiográficos.

Otros datos electrocardiográficos que se pueden encontrar en la tromboembolia pulmonar son los cambios en la onda T, alteraciones del segmento S-T y desviación del eje del complejo QRS a la derecha; sin embargo, estos son muy inespecíficos.<sup>38</sup>

### **Gasometría arterial**

La hipoxemia es el hallazgo gasométrico más común en la tromboembolia pulmonar aguda, pero no es universal. Muchos pacientes sin antecedente de neumopatía crónica registran cifras de presión parcial de oxígeno prácticamente normales ante un episodio tromboembólico. En un análisis retrospectivo de enfermos hospitalizados con tromboembolia pulmonar diagnosticada, la PaO<sub>2</sub> fue mayor de 80 mmHg en el grupo de pacientes menores de 40 años en 29%, en comparación con sólo 3% en el grupo de mayores de 40 años de edad, por lo que ante la ausencia de hipoxemia no se descarta una tromboembolia pulmonar.<sup>41</sup>

La taquipnea se traduce gasométricamente con una hipocapnia y un pH mayor a 7.40, siendo el trastorno ácido-base más frecuente la alcalosis respiratoria. Otra prueba de que ante una normoxemia no se puede excluir el diagnóstico de tromboembolia pulmonar, está en los resultados del análisis del estudio PIOPED,<sup>42</sup> con 280 casos de tromboembolia pulmonar aguda en total, 25% de los pacientes sin antecedente de enfermedad cardiopulmonar registraron normoxemia, y 15% con antecedente cardiopulmonar tuvieron normoxemia (PaO<sub>2</sub> mayor a 80 mmHg). La hipoxemia (PaO<sub>2</sub> menor a 80 mmHg) es más común en pacientes con datos sugerentes de tromboembolia pulmonar masiva o central; en cambio, en los enfermos con tromboembolia pulmonar submasiva o que afecta el territorio vascular periférico cursan con normoxemia.

### **Telerradiografía de tórax**

La mayor parte de los hallazgos radiológicos son inespecíficos (derrame pleural, opacidad supradiafragmática, hemidiafragma elevado, atelectasias o áreas de consolidación). Westermarck fue el primer clínico que diferenció los hallazgos radiológicos de los pacientes con y sin infarto pulmonar. En los pacientes sin infarto pulmonar, ya sea que

se haya descartado por clínica o radiología, Westermarck notó oligemia en el área pulmonar que correspondía a la rama arterial embolizada, postulando que en casos de tromboembolia pulmonar masiva, un lóbulo o pulmón completo estaría anémico u oligémico. En la actualidad, cuando en una telerradiografía de tórax aparecen dichas áreas con avascularidad se les denomina signo de Westermarck.<sup>43</sup> La apariencia radiológica de un infarto pulmonar es una sombra radiopaca localizada en el segmento broncopulmonar afectado, dicha sombra o radiopacidad está en contacto con una o más superficies pleurales y se le conoce como la joroba de Hampton, por la forma curva que se ve en la telerradiografía de tórax. En pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular se ha visto que el infarto incompleto se resuelve sin dejar cicatriz en el parénquima pulmonar. Por el contrario, en pacientes con congestión pulmonar, el infarto llega a la fase de curación dejando una cicatriz permanente,<sup>43</sup> mientras el proceso de cicatrización se lleva a cabo. En la radiografía se encuentra una opacidad de morfología lineal que puede confundirse con un área de atelectasia.

### **Dímero- D (productos de degradación del fibrinógeno)**

En 1971 Wilson informó, por primera vez, la existencia de productos de degradación del fibrinógeno elevados en los pacientes con tromboembolia pulmonar; sin embargo, al principio no tuvo una buena aceptación por su especificidad muy baja. El dímero-D es un producto de degradación específico que se libera a la circulación cuando los enlaces cruzados de fibrina son degradados por el sistema fibrinolítico endógeno (plasmina, figura 2).<sup>44</sup>

En la actualidad, se han desarrollado dos métodos para la cuantificación del dímero-D: el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas y la prueba por aglutinación con látex. La ventaja de esta última es que el tiempo en que se realiza es mucho menor, en comparación del que se ocupa para el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas, que requiere de varias horas para el reporte de sus resultados.<sup>43</sup>

La sensibilidad que ofrece el método de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas es mucho mejor que el de aglutinación con látex. En un estudio reciente se encontró que en un grupo de 62 pacientes con trombosis venosa profunda, corroborada por venografía, la sensibilidad del análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas fue de 100% en comparación con una sensibilidad de 73% con la prueba

de látex.<sup>45</sup> En pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar las concentraciones del dímero-D menores a los 500 ng/mL obtenido por el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas tiene un valor predictivo negativo del 95%. Ginsberg y sus colaboradores evaluaron los resultados de la prueba por aglutinación con látex, junto con la pletismografía por impedancia en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda, y encontraron que, cuando ambos estudios son negativos, el valor predictivo negativo fue de 98.5%, en comparación con la prueba por aglutinación con látex para dímero-D individual, que tuvo un valor predictivo negativo de 97.2%.<sup>46</sup> La sensibilidad de los nuevos métodos rápidos para el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas reporta sensibilidades del 90 al 95%,<sup>47</sup> que son motivo de investigación profunda en la actualidad.

Debido a que los productos de degradación de la fibrina también se encuentran elevados en una serie de enfermeda-

des, como en el infarto agudo del miocardio, en el periodo posoperatorio, insuficiencia cardiaca congestiva, procesos infecciosos, coagulación intravascular diseminada o procesos neoplásicos, este tipo de pruebas tiene un peso mayor en enfermos que llegan a la sala de urgencias sin el antecedente de enfermedad sistémica importante.

**Gammagrafía ventilatoria-perfusoria**

Las gammagrafías perfusorias las introdujo al campo de la medicina, en el año de 1964, Wagner, del hospital Johns Hopkins. Él comprobó la eficacia y seguridad de este estudio en caninos y humanos sanos. El estudio PIOPED<sup>48</sup> estableció la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ventilatoria-perfusoria para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. El estudio se hizo a 755 pacientes e igual número de arteriografías pulmonares dentro de las primeras 24 horas de la manifestación del cuadro clínico sugerente de tromboem-

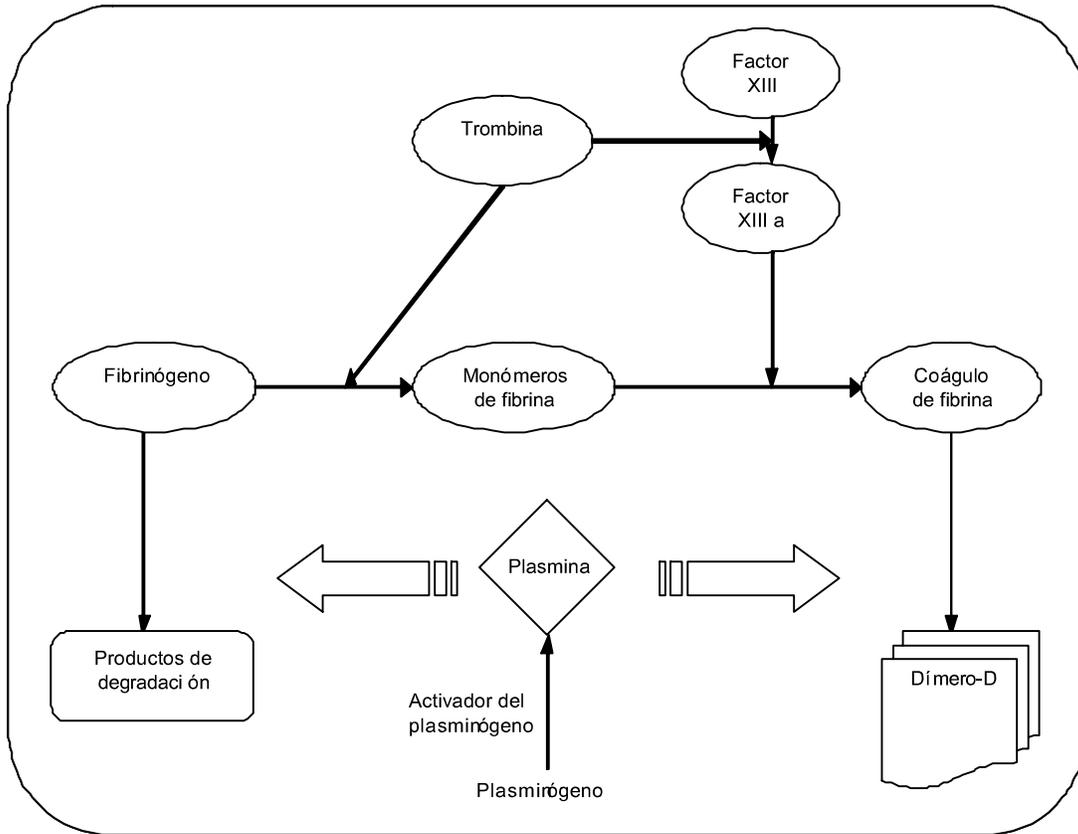


Figura 2. Fibrinógenesis y fibrinólisis endógena con liberación de D-dímero.

bolia pulmonar, en 33% hubo pruebas angiográficas de tromboembolia pulmonar y casi todos tenían anomalías en la gammagrafía (98%), lo que confirmó la sensibilidad alta en este tipo de estudios. En este estudio, las gammagrafías con alta probabilidad de tromboembolia pulmonar se definieron como dos o más segmentos broncopulmonares afectados o con hipocaptación del radiofármaco y sin alteraciones en la fase ventilatoria. La tromboembolia pulmonar por angiografía se corroboró en 88% de los pacientes; sin embargo, sólo 41% de los enfermos con tromboembolia pulmonar documentada por angiograma tuvieron por gammagrafía alta probabilidad. La mayoría de los pacientes registraron una probabilidad intermedia o baja (57%).

Los resultados del estudio PIOPED indicaron que una gammagrafía con alta probabilidad de tromboembolia pulmonar tiene una especificidad del 88%. Una gammagrafía normal excluye una tromboembolia pulmonar significativa, pero la mayoría de los pacientes registraron una probabilidad intermedia o baja de tromboembolia pulmonar, la especificidad fue de 30 y 14%, respectivamente. Cuando la gammagrafía no es concluyente o tiene baja probabilidad de tromboembolia pulmonar y la sospecha clínica sigue siendo fuerte, los estudios de las extremidades inferiores pueden ser útiles, teniendo como alternativa el ultrasonido, que es apropiado sólo cuando el paciente tiene una buena reserva cardiopulmonar, y ante la ausencia de hipotensión e hipoxemia.<sup>38</sup>

### Ecocardiografía

El primer reporte de los hallazgos ecocardiográficos de un paciente con tromboembolia pulmonar corroborada con arteriografía pulmonar selectiva lo realizó, en 1978, Steckeley,<sup>49</sup> que observó el desarrollo de una dilatación ventricular derecha y un movimiento paradójico del tabique interventricular.

Más tarde, Kasper y sus colaboradores,<sup>50</sup> en el año de 1986, estudiaron 105 pacientes con tromboembolia pulmonar que se diagnosticaron por angiografía, gammagrafía o examen posmortem, y encontraron que la dilatación ventricular derecha y la de la arteria pulmonar derecha fueron los hallazgos más frecuentes; sin embargo, no son específicos para tromboembolia pulmonar (cuadro 4). La visualización del émbolo en las arterias pulmonares parece ser específico para tromboembolia pulmonar; Kasper demostró que un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

Entre las anomalías cualitativas que se encuentran al momento de realizar un ecocardiograma transtorácico en pacientes con tromboembolia pulmonar masiva o central, están la dilatación de las cavidades derechas, hipocinesia ventricular, movimiento septal paradójico y ausencia de colapso de la vena cava inferior al momento de la inspiración; dichas alteraciones ecocardiográficas tienen correlación clínica con la distensión venosa yugular, la regurgitación tricuspídea y el segundo ruido en su componente pulmonar desdoblado y/o acentuado.

**Cuadro 4.** Hallazgos ecocardiográficos en 105 pacientes con TEP aguda (modificado de la referencia 50)

Hallazgo	Porcentaje (%)
Dilatación de la arteria pulmonar derecha	77
Dilatación ventricular derecha	75
Disminución en la dimensión ventricular izquierda	42
Movimiento paradójico del tabique	40
Émbolo en la arteria pulmonar derecha	10
Trombo en la aurícula derecha o ventrículo derecho	4
Ecocardiograma normal	19

Para valorar la gravedad de la hipertensión pulmonar en este tipo de pacientes, en las mediciones cuantitativas se puede calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar y obtener la velocidad del jet regurgitante a través de la válvula tricúspide por ecocardiografía Doppler. El gradiente a través de la válvula tricúspide se puede calcular mediante la ecuación de Bernoulli modificada:  $P = 4(V)^2$ ; donde P representa la diferencia de presiones entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha y V representa la velocidad pico del jet regurgitante a través de la válvula tricúspide.<sup>51,52</sup>

La ecocardiografía transesofágica ofrece una mejor visualización del émbolo en comparación con el transtorácico. Desde el punto de vista técnico es más fácil efectuarla en el paciente inconsciente. Anatómicamente la interposición del bronquio principal izquierdo dificulta la visualización del tercio intermedio de la arteria pulmonar izquierda; es más difícil la detección de la tromboembolia pulmonar en esa región. Goldhaber y sus colaboradores, al revisar los ecocardiogramas seriados de pacientes con tromboembolia pulmonar masiva, detectaron una alteración cualitativa que tipificaba a estos pacientes, a pesar de la hipocinesia grave de la pared libre del ventrículo derecho. Estos investigadores advirtieron una contracción adecuada en el área de la punta que corresponde al ventrículo derecho; este hallazgo

se conoce como el signo de McConnell.<sup>53</sup> Dicho hallazgo tiene una sensibilidad del 77%, una especificidad del 94%, un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 96%. El signo de McConnell es de gran utilidad para distinguir entre la disfunción ventricular de origen tromboembólico de la producida por otras afecciones, como la hipertensión pulmonar primaria.

### **Tomografía computada helicoidal**

La tomografía computada helicoidal tiene una gran sensibilidad para la detección de émbolos localizados anatómicamente en las arterias pulmonares principales, en las lobares y las segmentarias.<sup>38</sup> La toma de una tomografía requiere material de contraste yodado intravenoso; ofrece la ventaja de distinguir, de una manera muy nítida, estructuras vasculares de las no vasculares, como las linfadenopatías hiliares, tumores pulmonares, áreas enfisematosas entre otras anomalías del parénquima pulmonar. Otra ventaja es que puede realizarse en pacientes en estado crítico (datos de choque cardiogénico o *cor pulmonale* agudo).<sup>43</sup>

Goodman<sup>54</sup> reportó los resultados de una tomografía helicoidal y angiogramas pulmonares de 20 pacientes con sospecha de tromboembolia pulmonar, y concluyó que cuando el émbolo tiene una localización central, lobar o segmentaria la sensibilidad de esta técnica alcanza 96% y una especificidad del 92%; sin embargo, al analizar los émbolos de localización subsegmentaria, la sensibilidad disminuyó al 86% y la especificidad se mantuvo igual, afortunadamente los émbolos subsegmentarios no son comunes en la práctica clínica (6%). Muchos autores han contemplado este método a tal grado que lo han incluido en el algoritmo diagnóstico para la tromboembolia pulmonar, pero otros opinan que esta herramienta es un estudio confirmatorio para el padecimiento.

### **Arteriografía pulmonar**

En la actualidad ésta se considera el estándar de oro para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar, ya que en la mayor parte de los algoritmos diagnósticos se considera posterior a una gammagrafía ventilatoria-perfusoria, sobre todo cuando el gammagrama no es concluyente o se reporta con baja probabilidad para tromboembolia pulmonar.<sup>37,38</sup>

Sasahara<sup>55</sup> utilizó la arteriografía pulmonar selectiva administrando el medio de contraste a través del tracto de salida del ventrículo derecho, dicha técnica es hoy en día la de elección, que permite la visualización de la circulación

pulmonar distal. Los criterios angiográficos para la detección de la tromboembolia pulmonar se estudiaron en el laboratorio Dexter, apreciándose defectos del llenado intraluminal, amputaciones abruptas de la circulación distal. Estos dos son los criterios principales para el diagnóstico, otros criterios secundarios que se utilizan son la oligoemia, el llenado asimétrico de las ramas de ambas arterias pulmonares, así como la prolongación de la fase arterial.<sup>43</sup>

Entre las complicaciones relacionadas con el procedimiento se encontró que en el estudio PIOPED la mortalidad vinculada con la arteriografía pulmonar ocurrió en cinco pacientes de los 1,111 a los que se les realizó arteriografía (0.5%), 0.4% de estos pacientes requirió intubación y resuscitación cardiopulmonar, 0.3% tuvieron insuficiencia renal y necesitaron diálisis y, por último, hematomas con hemotransfusiones en 0.2%.<sup>56</sup>

Las contraindicaciones relativas para el procedimiento son la insuficiencia renal y el riesgo de hemorragia significativa. Las desventajas de la arteriografía pulmonar son su costo elevado, invasión para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar y requerir médicos expertos para su realización.

### **Tratamiento Heparinas**

La heparina sigue siendo la piedra angular para el tratamiento. Tiene como mecanismo de acción la unión con la antitrombina III, que previene la formación de un trombo adicional y facilita la fibrinólisis endógena y la disolución del émbolo ya formado.

La heparina no fraccionada puede administrarse por vía intravenosa de cuatro a siete días, iniciando con un bolo de 5,000 U, posteriormente una infusión continua de 30,000 U cada 24 horas (18 U/kg/h sin excederse de 1,600 U/h). Con dicho régimen se alcanza rápidamente un tiempo parcial de tromboplastina de 60 a 80 segundos; es decir, de 1.5 a 2.5 veces lo normal.<sup>57</sup> La infusión debe ajustarse dependiendo de los reportes de tromboplastina que proporcione el laboratorio, ya que la heparina tiene una ventana terapéutica muy corta y en cada paciente varía la respuesta al tratamiento inicial con heparina. Se recomienda que al inicio del tratamiento con heparina no fraccionada, se obtenga la tromboplastina cada seis a ocho horas.

Las heparinas de bajo peso molecular son eficaces y seguras para el tratamiento y la prevención de la tromboembolia pulmonar. Desde el punto de vista químico son glucosa-

minoglicanos que contienen cadenas cuyas partes residuales tienen D-glucosamina y ácido urónico. Su mecanismo de acción radica en tener una interacción con la antitrombina III, activándola y acelerándola más. Dicha interacción está mediada por una secuencia de pentasacáridos única en la estructura de las heparinas de bajo peso molecular, alrededor del 15 al 25% de todas las cadenas contienen esta secuencia (cuadro 5).<sup>58,59</sup>

**Cuadro 5.** Heparinas de bajo peso molecular

Nombre genérico y comercial	Peso molecular	Dosis en TEP
Ardeparina ( Normiflo )	6,000 U	100 U/kg/c 24 horas
Dalteparina (Fragmin )	6,000 U	100 U/kg/c 12 horas
Enoxaparina (Lovenox, Clexane )	4,200 U	100 U/kg/c 12 horas
Nadroparina ( Fraxiparine )	4,500 U	90 U/kg/c 12 horas
Reviparina (Clivarine )	4,000 U	100 U/kg/c 24 horas
Tinzaparina (Innohep )	4,500 U	175 U/kg/c 24 horas

Esta interacción trae como consecuencia un cambio conformacional en la antitrombina III que acelera, a su vez, la interacción con la trombina y el factor X activado (factor Xa) hasta 1,000 más.<sup>58</sup>

Las heparinas de bajo peso molecular ofrecen algunas ventajas sobre la heparina no fraccionada, ya que las primeras tienen una vida media más larga, una respuesta anticoagulante más predecible, una mejor biodisponibilidad sin necesidad de vigilar la tromboplastina y con menor riesgo de hemorragia. Puesto que las heparinas de bajo peso molecular tienen menos afinidad con las plaquetas, no incrementan la permeabilidad microvascular, lo que a su vez provoca que haya menos trombocitopenia inducida por heparina como efecto colateral devastador.

Para poder inactivar la trombina se requiere de la unión de la antitrombina III y la trombina, que forman un complejo ternario; sin embargo, este complejo sólo se puede formar cuando las cadenas de heparina están constituidas por lo menos de 18 unidades de sacárido, y como menos de la mitad de las unidades de pentasacárido en las heparinas de bajo peso molecular no son lo suficientemente largas como para unirse a la antitrombina III y la trombina, se carece de una actividad equivalente antiXa/antiIIa.<sup>58</sup>

En dos estudios se comparó la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular contra la heparina no fraccionada. En el primer ensayo clínico aleatorizado se estudiaron 1,021 pacientes con tromboembolismo venoso (26% con trombo-

embolia pulmonar), asignándoles heparina de bajo peso molecular subcutánea (reviparina) o heparina no fraccionada ajustando las dosis de ambas. Se reportaron porcentajes similares de recurrencia (5.3 vs 4.9%) respectivamente y porcentajes similares en para la hemorragia mayor (3.1 vs 2.3%),<sup>60,63,64</sup> ambos brazos recibieron derivados cumarínicos durante 12 semanas. Al final del estudio se concluyó que las heparinas de bajo peso molecular son igualmente eficaces y seguras que la heparina no fraccionada para el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso.

En el segundo estudio, 912 pacientes con tromboembolia pulmonar sin criterios para trombólisis o embolectomía, se asignaron al azar para recibir heparina con bajo peso molecular (tinzaparina 175 U/kg), dosis única cada 24 horas, o heparina no fraccionada ajustando las dosis de ambas; los dos brazos recibieron anticoagulante por vía oral durante tres meses. Los puntos finales de estos estudios fueron la recurrencia de tromboembolia pulmonar, la hemorragia mayor y la mortalidad. A los 90 días, 22 pacientes asignados para recibir heparina no fraccionada (7.1%) y 18 pacientes asignados para recibir tinzaparina (5.9%) habían alcanzado, por lo menos, uno de los puntos finales del estudio. Se concluye que la tinzaparina es igualmente segura y eficaz que la heparina no fraccionada en el tratamiento inicial de la tromboembolia pulmonar.<sup>61,63,64</sup>

En lo que respecta a la profilaxis secundaria, un estudio comparó las heparinas de bajo peso molecular con dosis única diaria contra warfarina a los 10 días posteriores de la administración de heparina no fraccionada, reportando una incidencia de recurrencia similar en ambos brazos a los tres meses de tratamiento (6 vs 4% respectivamente);<sup>62</sup> sin embargo, la incidencia de hemorragia fue menor en el grupo que estaba recibiendo heparina de bajo peso molecular (4 vs 13%) ( $p = 0.04$ ). De esta manera, las heparinas de bajo peso molecular pueden ser un tratamiento alternativo razonable a la warfarina, en especial para los pacientes con riesgo de hemorragia.

### Warfarina

La warfarina es un derivado cumarínico cuyo mecanismo de acción consiste en antagonizar con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X); este fármaco es el más usado para el tratamiento a largo plazo de la tromboembolia pulmonar en Estados Unidos y Asia. Las dosis de warfarina se ajustan de acuerdo con el tiempo de protrombina, expresado por el *Internacional*

*tional Normalized Ratio* (INR).<sup>65</sup> El tiempo de inicio de la warfarina se recomienda que sea a las 24 horas posteriores a la administración de heparina, llevando un INR de 2.0 a 3.0. La heparina tiene la capacidad de prolongar el INR en 0.5, cuando se administra junto con warfarina, teniendo, cuando se suspende la heparina, un INR de 2.5, que está en rangos terapéuticos.

La warfarina hace que las concentraciones funcionales del factor VII y la proteína C descendan rápidamente por sus vidas medias cortas (seis a ocho horas), mientras que otros factores de la coagulación, como el II (trombina), tienen una vida media de 72 horas a 5 días. De esta manera, con la terapia con warfarina hay un estado de hipercoagulabilidad transitorio debido a que las concentraciones de proteína C están disminuidas en las primeras 24 horas posteriores al inicio de la administración de la warfarina.

Si la heparina se suspende tempranamente por el reporte de un INR en rangos terapéuticos, el paciente podría estar en riesgo de tener un episodio trombótico paradójico o, en su caso, la extensión del émbolo alojado en la vasculatura pulmonar; por esto se recomienda que la heparina se administre, por lo menos, de cuatro a cinco días y suspenderla cuando se reporte un INR en rangos terapéuticos por dos días consecutivos. En esta etapa de manejo de la tromboembolia pulmonar se combina la terapia con heparina con la warfarina,<sup>66,37</sup> estrategia terapéutica que se explica por la vida media larga del factor II. La dosis recomendada de warfarina es de 5 mg/d.<sup>67</sup>

La variación en la respuesta a la warfarina para cada pacientes es muy amplia, lo que requiere una situación única y especial, por esto se recomienda una vigilancia constante y regular del INR, y con base en el reporte, si se requiere se hará un ajuste de la dosis. Recientemente la FDA aprobó el uso de dispositivos especiales para llevar una vigilancia del tiempo de protrombina en la casa del paciente.<sup>37</sup>

Las decisiones que se deben tomar con respecto a la duración de la terapia con warfarina, son aún tema de discusión y controversia. El clínico tiene que valorar y equilibrar el riesgo de hemorragias graves contra el riesgo de recurrencias tromboembólicas y decidir cuándo concluirla. Los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados proveen guías con respecto al tratamiento a largo plazo con warfarina en la tromboembolia pulmonar, clasificando o proponiendo la duración óptima para cada subgrupo de pacientes, dependiendo de la afección o causa desencadenante del padecimiento y con diferentes pronósticos (cuadro 6).<sup>68,69</sup>

Los ensayos clínicos que dirigió Schulman compararon cursos cortos de anticoagulación (seis semanas) contra cursos prolongados (tres a seis meses). Los pacientes tratados con cursos prolongados tuvieron una reducción significativa de recurrencias (9.5%), en comparación con el grupo de cursos cortos (18.1%) durante dos años de seguimiento.<sup>68</sup> En el subgrupo de pacientes cuya posible causa de tromboembolia pulmonar fue obvia, aguda o factor de riesgo transitorio (etapas posquirúrgicas, inmovilización prolongada, traumatismos), los cursos cortos con warfarina produjeron una reducción de las recurrencias estadísticamente significativa. El subgrupo de pacientes con neoplasia metastásica es susceptible de recibir terapia con cursos largos, ya que probablemente éste es uno de los grupos con mayor porcentaje de recurrencias.<sup>70</sup> Los enfermos con tromboembolia pulmonar idiopática tratados con cursos prolongados tuvieron una recurrencia anual del 5 al 10% durante su seguimiento.<sup>68</sup>

Un segundo ensayo clínico con 227 pacientes con un segundo episodio de tromboembolia pulmonar se eligieron al azar para recibir, durante seis meses, terapia indefinida de anticoagulación oral.<sup>69</sup> En los cuatro años de seguimiento, 20.7% de los pacientes que recibieron la terapia tuvieron recurrencias, contra 2.6% en el grupo de terapia indefinida.

**Cuadro 6.** Manejo con anticoagulante oral en subgrupos de pacientes con TEP

Subgrupo	Esquema de manejo
Primer episodio de TEP	4-6 semanas
Factor de riesgo transitorio	4-6 semanas o hasta que el factor de riesgo se resuelva
Cáncer metastático	Anticoagulante oral con curso largo (3-6 meses)
TEP idiopática o trombofilia	Anticoagulante oral a largo plazo o en curso largo
Recurrencias de TEP	Anticoagulante oral por un año o de por vida
TEP durante el embarazo	Heparina no fraccionada durante cinco días, o heparina de bajo peso molecular hasta el posparto y luego warfarina 4-6 semanas en el puerperio.

### **Trombólisis**

La terapia trombolítica para la tromboembolia pulmonar se reserva para los pacientes con inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia, taquipnea, disnea súbita), sos-

pecha de choque cardiogénico, disfunción ventricular franca; por lo general, reportada en el ecocardiograma y con tromboembolia pulmonar masiva o central; las cuales son sus principales indicaciones.

La estreptocinasa, la urocinasa y el activador tisular de plasminógeno recombinante son los tres trombolíticos más usados, los tres fármacos convierten directa o indirectamente el plasminógeno en plasmina.<sup>71</sup> La plasmina se encarga de lisar el émbolo rompiendo los enlaces cruzados de fibrina; tiene la capacidad de interferir con la cascada de coagulación inactivando el fibrinógeno y los factores II, V y VIII. La estreptocinasa es una proteína bacteriana aislada del estreptococo beta hemolítico del grupo C;<sup>71</sup> sin embargo, tiene la desventaja de ser antigénico y no poder readministrarse durante al menos seis meses después, ya que los anticuerpos circulantes inactivan el fármaco y provocan reacciones alérgicas graves.<sup>72</sup> La urocinasa se aisló de la orina humana o de las células renales embrionarias cultivables y no es antigénica. El plasminógeno recombinante es el más nuevo de los tres y no es antigénico, tiene especificidad para la fibrina. En 1970 el *National Heart, Lung and Blood Institute* apoyó la elaboración del estudio (UPET) *Urokinase Pulmonary Embolism Trial*,<sup>73</sup> un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluyó pacientes con tromboembolia pulmonar masiva o central, documentada por angiografía, comparando la terapia trombolítica con urocinasa (2,000 U/lb bolo + 2000 U/lb/h en 12 horas) en 82 pacientes contra placebo en 78 pacientes; ambos brazos recibieron terapia con heparina. La angiografía pulmonar a las 24 horas posteriores a la infusión de urocinasa mostró una mejor resolución incompleta embólica, con 6.2% de incremento en la perfusión pulmonar en comparación con 2.5% de perfusión en el grupo control. A pesar de la resolución temprana incompleta, en cuestión de días no demostró tener un beneficio clínico importante. La mortalidad fue similar en ambos grupos (6%) y la terapia con urocinasa mostró una mayor incidencia de hemorragia, definida como una caída en el hematócrito mayor a 10% o la necesidad de una transfusión sanguínea de más de dos unidades (27 vs 14%).

Como parte del estudio PIOPED<sup>74</sup> se eligieron 13 pacientes al azar para recibir plasminógeno recombinante (40-80 mg/2h + heparina) o heparina. Se observó una disminución modesta en las resistencias vasculares pulmonares a las 1.5 horas posteriores al inicio de la terapia con plasminógeno recombinante; sin embargo, no se demostró una diferencia

estadísticamente significativa en los hallazgos angiográficos entre ambos grupos a las dos horas posteriores. Al séptimo día de haberse iniciado la terapia hubo una mejoría menor sin significancia estadística por gammagrafía perfusoria en el grupo que recibió el plasminógeno recombinante.

Goldhaber y sus colaboradores,<sup>75</sup> en 1993, reportaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con 101 pacientes tratados con plasminógeno recombinante (100 mg/2h + heparina) contra heparina sola. Se empleó la ecocardiografía para establecer la función ventricular derecha basal y repetirlo 3 a 24 horas posteriores a la administración del plasminógeno recombinante. Los pacientes que lo recibieron tuvieron una mejoría en la función ventricular derecha en comparación con aquellos que sólo recibieron heparina, más aún, en este último grupo se reportaron cinco recurrencias durante los primeros 14 días. El riesgo de hemorragia intracraneal en los pacientes tratados con plasminógeno recombinante es de 1%.<sup>76,77,78</sup> A continuación se mencionan las contraindicaciones relativas para la trombólisis (cuadro 7).

**Cuadro 7.** Contraindicaciones relativas para trombólisis en pacientes con TEP

- Episodio vascular cerebral reciente (hasta dos meses)
- Enfermedad intracraneal activa (aneurismática, malformación vascular, neoplásica)
- Hemorragia interna en los seis meses previos
- Hipertensión arterial sistémica no controlada (mayor de 200 la sistólica y mayor de 110 la diastólica)
- Diátesis hemorrágica, incluidas nefropatía o hepatopatía
- Intervención quirúrgica mayor reciente (menos de 10 días)
- Embarazo
- Retinopatía hemorrágica
- Pericarditis
- Enfermedad aneurismática sistémica

La ventana terapéutica óptima para realizar una trombólisis según la medicina basada en evidencias y, reflejada en los grandes ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, recomienda que incluso 14 días posteriores a la instalación de los signos y síntomas se ha visto un beneficio importante con dicha terapia.<sup>76</sup> Se han generado controversias con respecto al tipo de administración del plasminógeno recombinante en la tromboembolia pulmonar masiva, ya que diversos estudios han demostrado que la terapia intrapulmonar por cateterismo cardiaco tiene la misma eficacia que la terapia sistémica y con menor dosis (50 mg de r-TPA) ofreciendo las siguientes ventajas: mayor rapidez en la lisis embólica, menor dosificación y menor riesgo de hemorra-

gias. La única desventaja es la necesidad de llevar a cabo un procedimiento invasivo, teniendo riesgo de hemorragia en el sitio de punción.<sup>76</sup>

En conclusión, la terapia trombolítica ha demostrado tener una lisis embólica más rápida en comparación con la heparina sola; sin embargo, de cinco a siete días posteriores al tratamiento ambos grupos reportaron una mejoría similar en la perfusión pulmonar registrada por gammagrafía perfusoria. Además, la terapia trombolítica ha reducido la mortalidad en pacientes con tromboembolia pulmonar masiva, mejorando de esta manera su función miocárdica.

### Otras alternativas terapéuticas

Los filtros de vena cava inferior se introdujeron en el año de 1966, etapa en que se inició la era moderna de las intervenciones percutáneas para la tromboembolia pulmonar, con la sombrilla tipo Mobin-Uddin.<sup>79</sup> Dicho filtro con forma de sombrilla lo reemplazó, en 1973, el filtro de Kimray-Greenfield que se caracteriza por su forma de nido de pájaro. En la actualidad, es tema de controversia la eficacia y seguridad de los filtros de vena cava. Decousus y sus colaboradores,<sup>80</sup> en 1998, hicieron el primer ensayo clínico aleatorizado con 400 pacientes con trombosis venosa profunda. El día 12 de iniciado el estudio, dos pacientes en el grupo al que se le instaló filtro de vena cava inferior (1.1%) tuvieron un episodio de tromboembolia pulmonar sintomática o asintomática, en comparación con nueve pacientes (4.8%) en el grupo sin filtro. A los dos años de seguimiento, 37 pacientes con filtro (20.8%) tuvieron trombosis venosa profunda recurrente, en comparación con 21 pacientes (11.6%) sin filtro asignado. Se concluyó que a corto plazo los pacientes con filtros se beneficiaron en lo que a recurrencias de tromboembolia pulmonar se refiere; sin embargo, en dicho grupo se duplicó el riesgo de recurrencias de trombosis venosa profunda, sin diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad por dos años. Ambos grupos estuvieron recibiendo anticoagulante oral durante tres meses. Sin embargo, los filtros de vena cava inferior son factibles en pacientes cuya anticoagulación y/o trombólisis esté contraindicada por hemorragia activa o, en su caso, tromboembolia pulmonar recurrente, a pesar del tratamiento farmacológico óptimo.<sup>37,79</sup>

La embolectomía por catéter o quirúrgica en pacientes con contraindicación para recibir anticoagulantes o trombólisis, hipotensión refractaria a pesar del tratamiento médico o paro cardiorrespiratorio intermitente puede consi-

derarse.<sup>81</sup> La embolectomía por catéter o fragmentación embólica es una alternativa para los pacientes sin compromiso hemodinámico; sin embargo, la experiencia es muy limitada,<sup>81</sup> disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, elevan el gasto cardíaco, mejoran la tensión arterial sistémica y, además, con un porcentaje de mortalidad comparable al registrado por embolectomía quirúrgica en pacientes sin compromiso hemodinámico o paro cardíaco.<sup>82,83</sup> La fragmentación por catéter se realiza con dispositivos rotacionales.

La tromboendarterectomía pulmonar está indicada en pacientes que persisten sintomáticos, con compromiso hemodinámico y ventilatorio en reposo o que durante el ejercicio sufran hipertensión arterial pulmonar muy marcada. Los determinantes críticos para la intervención quirúrgica se basan en la localización anatómica del émbolo y su extensión; los sitios preferidos para el procedimiento son las arterias pulmonares derecha e izquierda, las lobares y las segmentarias proximales.<sup>84</sup> Posterior a la operación, la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría hemodinámica y funcional con una supervivencia buena a largo plazo.<sup>85</sup>

### Conclusión

La tromboembolia pulmonar es una enfermedad mortal con un porcentaje de mortalidad aún muy alto, a pesar de los avances médico. En la actualidad se han logrado comprender, de una manera más integral, los factores de riesgo hereditarios y adquiridos para padecer tromboembolia pulmonar. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad subdiagnóstica, ya que en una buena cantidad de pacientes se diagnostica hasta la necropsia.

Ha habido un gran avance en cuanto a herramientas de diagnóstico que pueden maximizar y optimizar la habilidad para detectar o descartar tromboembolia pulmonar como diagnóstico diferencial, sin dejar a un lado la clínica, ya que la sospecha clínica es la clave del éxito para el tratamiento más profundo en este tipo de pacientes. Tanto la apreciación del interrogatorio y la exploración física como el apoyo de los estudios de laboratorio y gabinete, como la gammagrafía ventilatoria-perfusoria, la ultrasonografía, la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco con arteriografía pulmonar permiten tomar decisiones terapéuticas adecuadas, así como tener un pronóstico de la gravedad de la enfermedad más preciso. Se requiere un excelente equipo multidisciplinario para el tratamiento completo de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Moser, KM. Venous thromboembolism: State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
2. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
3. Clagett GP, Anderson FA, Heit M, Levine N, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S-34S.
4. Morell MT, Dunnill MS. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968;55:347-52.
5. Carson JL, Kelley MA, Duff A, *et al.* The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
6. Goldhaber SZ, De Rosa M, Visani L. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry detects high mortality rate. *Circulation* 1997;96:(Suppl I):I-159.
7. Goldhaber SZ, De Rosa M, Visani L. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, *et al.* Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
9. Donaldson GA, Williams C, Scannell JGRS. A re-appraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism: Report of successful pulmonary artery thrombectomy using a cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1963;268:171-4.
10. Murin S, Marelich G, Arroliga AC, Matthay R. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1369-73.
11. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;244:1222-31.
12. Van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997;78:631-5.
13. Ruiz-Argüelles GJ. Contribuciones mexicanas al conocimiento de las alteraciones trombogénicas en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Rev Iberamer Tromb Hemostasia* 1997;10:69-71.
14. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
15. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, *et al.* Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: Prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996;131:1145-8.
16. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, *et al.* Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-34.
17. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: Report of a WHO scientific group. *WHO Tech Rep Ser* 1998;877:1-89.
18. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
19. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850-5.
20. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
21. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
22. Rutherford S, Montoro M, McGehee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: An 11-year review. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:Suppl:286.
23. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108-14.
24. Wood KE. Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
25. Malik AB. Pulmonary microembolism. *Physiol Rev* 1983;63:1114-207.
26. Alpert JS, Godtfredsen J, Ockene IS, *et al.* Pulmonary hypertension secondary to minor pulmonary embolism. *Chest* 1978;73:795-7.
27. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981;63:87-95.
28. Coma-Canella I, Gamallo C, Martínez OP, *et al.* Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9: 534-40.
29. Adams JE III, Siegel BA, Goldstein JA, *et al.* Elevations of CK-MB following pulmonary embolism: A manifestation of occult right ventricular infarction. *Chest* 1992;101:1203-6.
30. D'Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984;5:411-9.
31. Chernick V, Hodson WA, Greenfield LJ. Effect of chronic pulmonary artery ligation on pulmonary mechanics and surfactant. *J Appl Physiol* 1966;21: 1315-20.
32. Karsner HT, Ash JE. Studies in infarctions: I. Experimental bland infarction of the lung. *J Med Res* 1912-13;27:205-11.
33. Hampton AO, Castleman B. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1940;43:305-26.
34. Steell G. Text book on diseases of the heart: Special ed. Manchester: University Press, 1906;pp:36-37.
35. McGinn S, White PD. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA* 1935;104:1473-80.
36. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, *et al.* Clinical laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
37. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
38. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
39. Durant TM, Ginsburg IW, Roesler H, *et al.* Transient bundle branch block and other electrocardiographic changes in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1939;17:423-30.
40. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238:2509-11.

41. Green RM, Meyer TJ, Dunn M, Glassworth J. Pulmonary embolism in younger adults. *Chest* 1992;101:1507-11.
42. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-43.
43. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440-56.
44. Bounameaux HP, Cirafici P, DeMoerloose P, *et al.* Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196.
45. Heaton DC, Billings JD, Hickton CM. Assessment of D-dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1987;110:588-91.
46. Ginsberg JS, Kearon C, Doukeits J, *et al.* The use of D-dimer testing and impedance plethysmography examination in patients with clinical indications of deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:1077-81.
47. Indik JH, Alpert JS. Detection of pulmonary embolism by D-dimer assay, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;42:261-72.
48. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
49. Steckley R, Smith CW, Robertson RM. Acute right ventricular overload: An echocardiographic clue to pulmonary thromboembolism. *Johns Hopkins Med J* 1978;143:122-5.
50. Kasper W, Meinertz T, Henkel B, *et al.* Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986;112:1284-90.
51. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenala K, Burn C, *et al.* Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662-8.
52. Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992;101:151S-162S.
53. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
54. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, *et al.* Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: Helical CT vs angiography. *Am J Roentgenol* 1995;164:1369-74.
55. Sasahara AA, Stein M, Simon M, *et al.* Pulmonary angiography in the diagnosis of thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1964;270:1075-81.
56. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, *et al.* Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-9.
57. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-27.
58. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
59. Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:Suppl:12-18.
60. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
61. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, *et al.* A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
62. Pini M, Aiello S, Manotti C, *et al.* Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191-7.
63. Hirsh J. Low molecular weight heparin. A review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation* 1998;98:1575-82.
64. Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical uses of low molecular weight heparins. *Chest* 1999;115:1418-23.
65. Hirsh J. Substandard monitoring of warfarin in North America: Time for change. *Arch Intern Med* 1992;152:257-8.
66. Gallus AS, Jackaman J, Tillett J, Mills Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-6.
67. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.
68. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, *et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
69. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, *et al.* The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
70. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, *et al.* Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
71. Gulba DC, Bode C, Runge MS, *et al.* Thrombolytic agents: An overview. *Ann Hematol* 1996;73:S9-S27.
72. Sharma GV, Cella G, Parisi AF, *et al.* Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1982;306:1268-76.
73. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase 1 results- a cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
74. PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990;97:528-33.
75. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, *et al.* Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
76. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-707.
77. Douketis JD, Kearon C, Bates S, *et al.* Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
78. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? *Chest* 2002;122:1801-17.
79. Hirsh J, Bates SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: A historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134:409-17.
80. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, *et al.* A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
81. Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H, *et al.* Pulmonary embolectomy: review of a 15-year experience and role in the age of thrombolytic therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:952-7.
82. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, *et al.* Long term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy.

- J Vasc Surg 1993;18:450-7.
83. Timsit F, Reynau DP, Meyer G. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. Chest 1991;100:655-8.
84. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2001;345:1465-72.
85. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, *et al.* Long term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 523-8.

**Becas AMIM-AVENTIS para médicos residentes de Medicina Interna para el XXVIII Curso Internacional de Medicina Interna del 16 al 19 de julio de 2003 en la Ciudad de México.**

La Asociación de Medicina Interna de México, A.C. otorgará 30 becas a nivel nacional para los médicos residentes de tercero y cuarto año, con la intención de ayudar a su formación académica, cada una de ellas cubrirá los gastos de traslado aéreo, hospedaje e inscripción.

**Bases**

Documento que acredita que se trata de un alumno de tercero y cuarto año de posgrado en Medicina Interna, con el mejor desempeño, con intereses de continuar en nuestra especialidad.

Debe recibirse una carta del sustentante en la que expone los motivos de interés por obtener la beca.

Debe enviarse una carta del profesor titular del curso, en donde acepta otorgar el permiso y autorizaciones mencionadas para la presencia del alumno, durante todo el Curso.

**La fecha límite de recepción de documentos será el 15 de mayo de 2003.**

Los documentos deben enviarse dirigidos al Dr. Víctor Hugco Córdova Pluma a las oficinas centrales de la AMIM.

Dudas y aclaraciones enviarlas al e-mail: amim96@data.net.mx.

## Artículo de revisión

# Eritema nodoso. Un abordaje clínico

Andrés Jacobo Ruvalcaba,\* Elia Ortiz Rodríguez,\* Haiko Nellen Hummel,\*\* Héctor Aguirre Gas,\*\*\*  
José Halabe Cherem\*

### Resumen

El eritema nodoso es un síndrome dermatológico relativamente común en la consulta médica. Su evolución, por lo general, es benigna y se cura de manera espontánea en casi todos los casos. El eritema nodoso es una reacción de hipersensibilidad a antígenos vinculados con procesos infecciosos, efecto farmacológico o enfermedades sistémicas; sin embargo, su patogénesis es incierta. Este trabajo revisa el abordaje clínico a este padecimiento.

**Palabras clave:** eritema nodoso, abordaje clínico.

El eritema nodoso es un síndrome dermatológico relativamente común en la consulta médica. Por lo común, su evolución es benigna y se alivia de manera espontánea en casi todos los casos. En ocasiones, el diagnóstico puede ser muy amplio; sin embargo, se corre el riesgo de someter al paciente a un largo y complicado protocolo diagnóstico, en ocasiones, innecesario, además de ser costoso.

Son característicos los nódulos inflamatorios múltiples, dolorosos, de localización común en la superficie extensora de ambas extremidades inferiores, aunque también aparecen en la cara lateral.<sup>1,2,3</sup> A veces, puede comprometer otras áreas como los muslos, el antebrazo, la cara, el cuello y cualquier área del cuerpo con grasa subcutánea. La erupción dura de cuatro a seis semanas en promedio, pudiendo durar de cuatro a seis meses. Su recurrencia o cronicidad después de ese tiempo no es común, sobre todo si se identifica el factor causal y se elimina,<sup>4</sup> aunque debe considerar-

\* Médico adscrito al servicio de medicina interna.

\*\* Jefe del servicio de medicina interna.

\*\*\* Director.  
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Andrés Jacobo Ruvalcaba. Servicio de medicina interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06720, México, DF.

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

La versión completa de este artículo también está disponible en internet [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

Erythema nodosum is a dermatological syndrome that is relatively common in medical consultation. Its evolution is generally benign and tends to be self-limited in almost all cases. Erythema nodosum is a hypersensitivity reaction to antigens associated to infectious processes, pharmacological effects and systemic diseases; however, its pathogenesis is not clear. This article reviews the clinical approach of this disease.

**Key words:** erythema nodosum, clinical approach.

se la posibilidad de una enfermedad concomitante, la historia clínica y exploración física deben ser intencionadas para definir, inclusive, los estudios paraclínicos que se solicitarán al paciente.<sup>1,2</sup>

Se acompaña de síntomas sistémicos, en especial fiebre de bajo grado, mialgia, artralgia<sup>4</sup> o de un cuadro de infección de las vías respiratorias.

Existen dos variantes: el eritema nodoso crónico y el eritema nodoso migrans. El primero se caracteriza por una alteración moderada septal con ligera fibrosis y sólo formación de granulomas focales con brotes intermitentes de eritema nodoso, sin enfermedad concomitante, se extiende, y por lo general, la afección sistémica o el dolor localizado es de menor intensidad que el del eritema nodoso clásico; mientras que el eritema nodoso migrans tiene un marcado engrosamiento fibrótico del tabique con granulación de tejidos similar a capilares, así como de células gigantes en la mucosa del borde septal. Por lo común es unilateral con síntomas mínimos y los nódulos tienden a coalescer o extenderse en placas que miden más de 20 cm. Hay quien propone que, incluso, el eritema nodoso migrans pertenece, al igual que la paniculitis subaguda migratoria y la vasculitis nodular, a distintos momentos del eritema nodoso crónico.<sup>2</sup>

El eritema nodoso es una reacción de hipersensibilidad a antígenos involucrados en procesos infecciosos, efectos farmacológicos o enfermedades sistémicas; sin embargo, su patogénesis es incierta. Tiene una prevalencia de 1 a 5/100,000 personas. Puede aparecer a cualquier edad, pero

hay un máximo de frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida. Predomina en el sexo femenino, pero la edad y el sexo varían según la distribución mundial.

Algunos de los informes en la literatura que intentan explicar su origen, establecen una relación con la existencia de HLA-DRB1 en los pacientes con ENI, teniendo como grupo control enfermos con sarcoidosis, donde se encontró que los primeros tienen menor expresión fenotípica del HLA-DRB1-04, que los pacientes con sarcoidosis en los que se relaciona con el HLA-DRB1-13.<sup>5</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa puede contribuir al polimorfismo del eritema nodoso con un intercambio de G-A en posición 308 en los pacientes con eritema nodoso sarcoide, eritema nodoso leproso con cambios semejantes en el eritema nodoso crónico.<sup>6</sup>

La activación leucocitaria también está alterada aparentemente, con radicales libres de oxígeno y producción de daño oxidativo tisular, que promueve la inflamación del tejido. Su concentración es directamente proporcional a la gravedad del cuadro y potencialmente a la cronicidad.

### Abordaje clínico

En todo paciente con eritema nodoso es conveniente tomar en cuenta los siguientes cuestionamientos:

1. ¿Tiene las manifestaciones clínicas típicas?
2. ¿El factor causal o asociado al eritema nodoso está identificado?
3. ¿El eritema nodoso está confinado a la piel sin condiciones identificadas, con una mejoría rápida y completa después de reposo en cama, y administración de antiinflamatorios no esteroides, como sintomático? Por lo general, si se resuelven estas cuestiones, se podrá identificar la causa del eritema nodoso.

En 60% de los casos (cuadro 1) existe relación con otras enfermedades, por lo que es importante realizar una biopsia para el estudio histopatológico y, así, establecer el diagnóstico diferencial con padecimientos que cursan con nódulos subcutáneos, como la vasculitis nodular, poliarteritis nodosa u otras afecciones, como eritema induratum de Bazin o el linfoma subcutáneo.

Es conveniente que en un paciente con eritema nodoso se recalquen los siguientes puntos en la historia clínica (figuras 1 y 2):

a) Sexo y edad: tiene predisposición por las mujeres. La edad de manifestación del eritema nodoso es entre la tercera y cuarta décadas de la vida, donde el predominio del idiopático,

según reportes, puede ir de 30 al 60%. De acuerdo con el grupo etario al que pertenece, se observa cierta tendencia en el factor desencadenante, aunque es importante recordar que influye también el lugar de realización del estudio.<sup>1,2,7-9</sup>

#### Cuadro 1. Padecimientos relacionados con el eritema nodoso

##### Infeciosos

Infección por estreptococo beta hemolítico, tuberculosis, yersiniosis, salmonelosis, toxoplasmosis, blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sífilis, lepra, amebiasis, giardiasis, brucelosis, hepatitis B, mononucleosis infecciosa, infección por micoplasma.

##### Enfermedades sistémicas. Sarcoidosis

Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn)  
Enfermedad de Behçet  
Enfermedades del tejido conectivo.  
Síndrome de Sweet

##### Neoplasias: hematológicas y tumores sólidos

##### Farmacológicos

Penicilina, bromides, iodides, analgésicos, colchicina, anticonceptivos orales.

##### Embarazo

b) Duración de los síntomas y establecimiento del antecedente del cuadro de nódulos cutáneos. Se habla de cierta prevalencia estacionaria (invierno y primavera) que coincide con la aparición de las enfermedades respiratorias, uno de los más relacionados.<sup>1,2,8</sup>

c) Antecedentes de ingestión previa de fármacos potencialmente relacionados con eritema nodoso, incluidos los anticonceptivos, colchicina, sulfas, penicilina, iodados y otros.<sup>1,2,6,10</sup>

d) Embarazo.

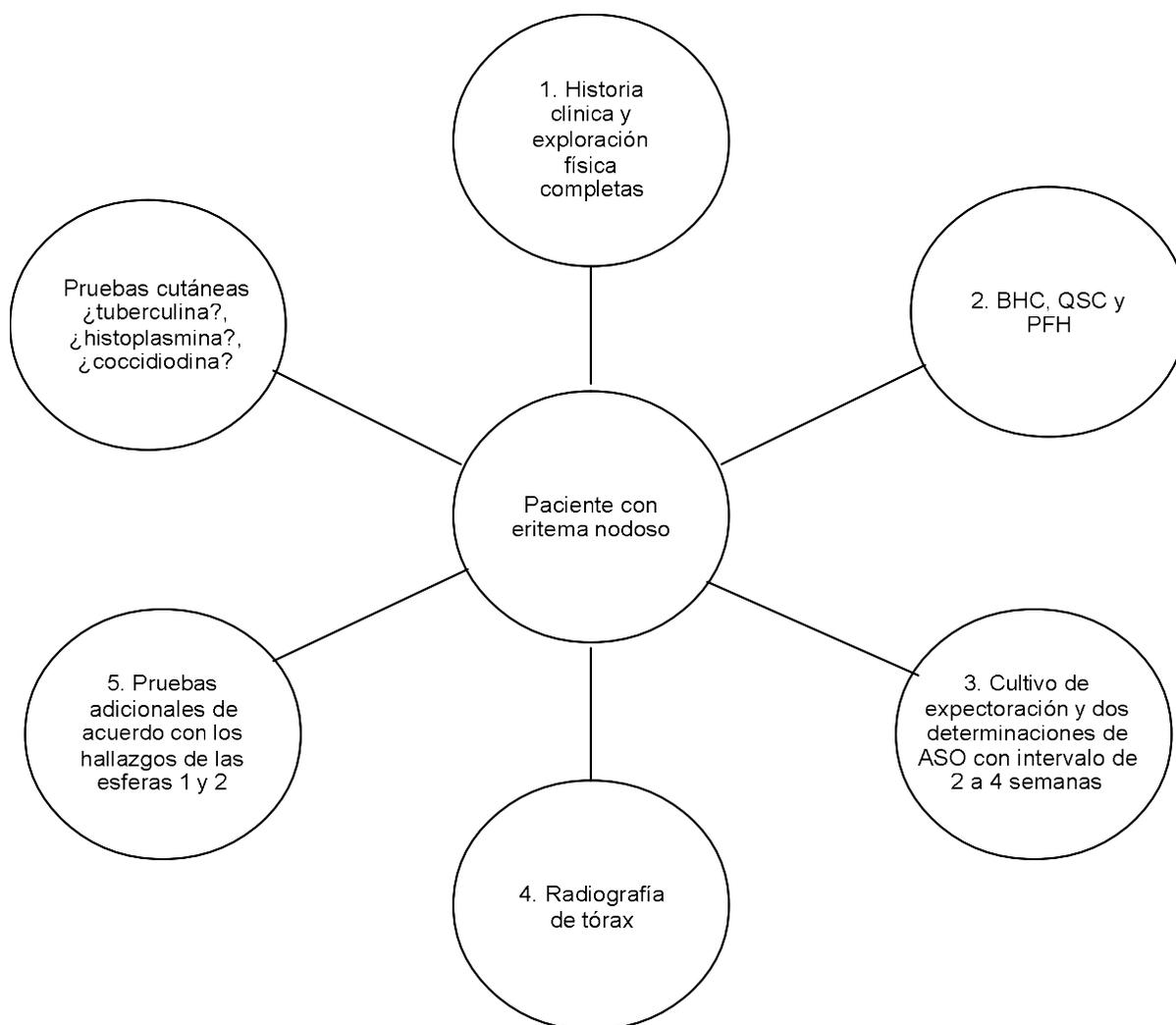
e) Cuadros infecciosos de las vías respiratorias.

f) Antecedentes de diarrea o alteraciones en el hábito intestinal que sugieran la posibilidad de eritema nodoso de origen enterohepático (enfermedad inflamatoria intestinal, como colitis ulcerosa crónica idiopática y enfermedad de Crohn).

g) Enfermedades reumáticas: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, entre otras.

h) Linfadenopatías, visceromegalias, ataque al estado general, pérdida de peso, considerando la posibilidad de neoplasias, sobre todo de tipo hematológico (enfermedad de Hodgkin y linfomas) y algunos tumores sólidos como el cáncer gástrico.

Los exámenes de laboratorio se realizan de acuerdo con los síntomas y signos del paciente, considerando como iniciales una BHC, QSC, prueba de función hepática; sin em-



**Figura 1.** Abordaje diagnóstico en paciente con nódulos subcutáneos.

bargo, varios estudios sugieren que aun en ausencia de un proceso infeccioso de las vías respiratorias se debe realizar un cultivo de expectoración, así como determinación de antiestreptolisina O.

En el eritema nodoso los hallazgos de laboratorio pueden ser: elevación de la velocidad de sedimentación eritrocitaria en 69%; anemia (12%), leucocitosis (17%), trombocitosis (18%). Las pruebas de función hepática pueden ser anormales en 9% de los pacientes. La radiografía de tórax puede ser anormal hasta en 40% de los enfermos, en

donde pueden identificarse adenopatías hiliares (28%); considerando este caso, el papel de infecciones crónicas (tuberculosis, histoplasmosis, entre otras) y sarcoidosis, en lugares donde son más comunes la linfadenopatía hilar bilateral o paratraqueal derecha, eritema nodoso, inflamación periarticular del tobillo, síntomas constitucionales (síndrome de Löefgren) que pueden explicarse en 50% de los casos por sarcoidosis, y el resto por infecciones crónicas por *Mycobacterium* (TB), incluso por el propio eritema nodoso solo, neoplasias (linfoma no Hodgkin).

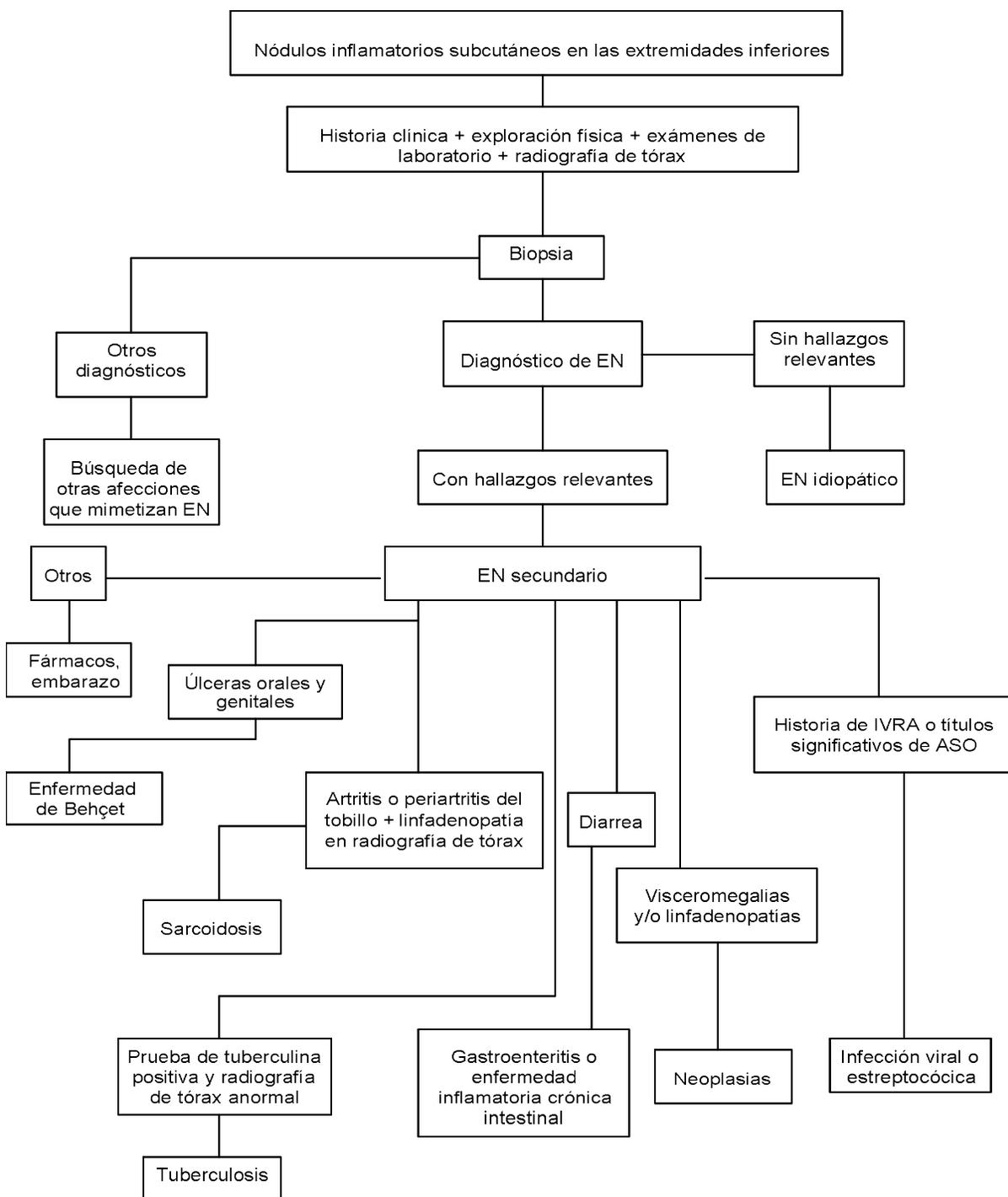


Figura 2. Propuesta de abordaje en un paciente con lesiones cutáneas sugerentes de eritema nodoso.<sup>1</sup>

En relación con el patrón histopatológico es importante subrayar que el eritema nodoso pertenece al grupo de las paniculitis, de las que es la más común, por ello es necesario primero definir a qué patrón de paniculitis pertenece la biopsia de la lesión y, si el involucro es septal o lobular, y además se acompaña o no de vasculitis (cuadro 2).

Las características histopatológicas en el eritema nodoso consisten en una paniculitis septal aguda o granulomatosa con inflamación primaria alrededor del sistema septal de las venas. En la fase inicial del proceso inflamatorio su infiltración está constituida por neutrófilos y, en ocasiones, por eosinófilos, tumefacción vascular y edemas; después los reemplazan linfocitos, histiocitos con o sin células gigantes, si hay fibrosis septal pueden evocar un franco cuadro granulomatoso.<sup>1,2,4,7</sup>

En general, e independientemente de la causa, el reposo en cama más medidas locales, como elevación de las extremidades inferiores, uso de medias de compresión, hidratación, administración de antiinflamatorios no esteroides mejoran el estado del paciente; los corticosteroides rara vez se usan. El micofenolato mofetil es otra alternativa terapéutica, ya que limita la proliferación de linfocitos al inhibir la inopina monofosfato deshidrogenasa

y la subsiguiente producción de nucleótido de guanosina. Se informa sobre su respuesta en pacientes sin mejoría al tratamiento convencional.

**REFERENCIAS**

- González-Gay MA, García-Porrúa C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: A clinical approach. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:365-8.
- Fox MD, Schwartz RA. Erythema nodosum. *Am Fam Physician* 1992;46(3):818-22.
- Gür GA, Bahat E, Akman S, et al. Late diagnosis of severe colchicine intoxication. *Pediatrics* 2002;109(5).
- Ter-Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20(3).
- Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. HLA-DRB1 associations in biopsy proven in erythema nodosum. *J Rheumatol* 2001;28(12):2660-2.
- Labunsky S, Posein G, Ludwig S, et al. Tumour necrosis factor-alpha, promote polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol* 2001;81(1):18-21.
- Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, et al. Erythema nodosum: The underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000;19:212-6.
- García-Porrúa C, González-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, et al. Erythema nodosum. Etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):584-92.
- Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, et al. Erythema nodosum in children: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*

**Cuadro 2.** Tipos de paniculitis por patrón histopatológico

	Tipo	Enfermedad
Septal sin vasculitis	Eritema nodoso	Infiltración neutrofilica, linfocítica, histiocítica con o sin células gigantes
	Esclerodermia	Depósitos de colágena, necrosis grasa
	Lipodermatoesclerosis	Esclerosis, fibrosis dérmica, engrosamiento dérmico, infiltración de eosinófilos, depósito de colágena
	Fascitis eosinofílica	
Septal con vasculitis	Tromboflebitis superficial migratoria	Trombosis superficial venosa, sin inflamación ni necrosis
	Poliarteritis nodosa	Vasculitis leucocitoclástica, necrótica
	Poliarteritis nodosa cutánea	Necrosis de pequeñas y medianas arterias
Lobular sin vasculitis	Paniculitis lobular idiopática	Células espumosas
	Agentes físicos	Células en bolsa de habas con linfocitos atípicos e histiocíticos benignos
	Neonatos	Esclerodermia <i>neonatorum</i> , necrosis grasa subcutánea
	Sistémica	Pancreático, paniculitis lúpica
		Sarcoidosis "Darier-Roussy"
Posesteroides	Deficiencia de a-1 antitripsina	Necrosis grasa, con células plasmáticas
	1 a 2 semanas después de la terapia	Tubérculos epiteloideos en lóbulos grasos
Lobular con vasculitis	Enfermedad de Bazin	Granulomas tuberculoides, necrosis grasa, reacción de células gigantes, necrosis caseosa de lóbulos grasos

- 2001;44(1).
10. Kunz M, Beutel S, Brocker E. Leucocyte activation in erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(15):396-401.
  11. Soon SL, Crawford RI. Recurrent erythema nodosum associated with echinacea herbal therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:298-9.
  12. Boyd AS. Use of mycophenolate mofetil in erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6).

## Artículo de opinión

# La clonación y sus efectos sociales

Liz Hamui de Halabe\*

Para comprender los efectos que el proceso de ingeniería genética, conocido como clonación, puede tener en el ámbito social, es útil recuperar la teoría de sistemas propuesta por uno de los sociólogos más importantes del siglo XX, Nicholas Luhmann. Este autor parte de la idea de que los seres humanos viven en un sistema social que se autogenera a partir de los flujos de comunicación que circulan en él. Frente a los cambios en la información, cada fragmento del sistema responde y asume posiciones, ya sea para adecuarse a las nuevas condiciones, para negar esas nuevas condiciones o para mantenerse al margen de los intercambios semiológicos. La clonación es un tema comunicativo que provoca este tipo de reacciones en los grupos sociales que reflexionan sobre las consecuencias éticas, económicas, políticas, demográficas, psicológicas, educativas y otras, que este descubrimiento científico pueda desencadenar.

La clonación es un descubrimiento científico emanado de las investigaciones en biología genética que tiene el potencial de revolucionar el sistema social en su conjunto y replantear las reglas de convivencia colectiva. Algunas de las preguntas que surgen inmediatamente son las siguientes: ¿cómo se incorporarán estos nuevos seres a la sociedad?, ¿se requieren nuevas leyes o reglas sociales para otorgarles un espacio legítimo en la sociedad?, ¿de qué manera van a impactar la composición demográfica del planeta?, ¿se puede utilizar para crear clones en serie con características determinadas para algún fin político, militar o económico específico? No cabe duda que la aparición de estos nuevos seres humanos plantea un desafío que nos obliga a pensar en una reorganización de nuestra cultura y nuestras

sociedades. Por ejemplo, ¿cómo debemos incluirlos en las estructuras de parentesco? ¿Son hijos, hermanos, u otro tipo de familiar? En las naciones ¿serán ciudadanos de primera o segunda clase?, ¿serán físicamente superiores o inferiores a los seres humanos actuales?

Otros cuestionamientos se relacionan con los efectos psicológicos que la repetición idéntica de seres humanos puede tener en la constitución de la identidad de la persona. Hasta ahora, cada ser humano se considera singular; es decir, único e irrepetible, y la apariencia forma parte importante de cómo se ven a sí mismos y cómo son vistos por otros. Cuando haya varios seres iguales, a pesar de que su personalidad pueda ser distinta pues sus experiencias de vida no serán las mismas, la igualación física puede tener consecuencias impredecibles sobre lo que hoy consideramos salud mental.

No obstante, uno de los ámbitos en los que la clonación ha desencadenado mayor revuelo es en el de la ética, y la pregunta principal es: si es bueno o malo para la vida colectiva e individual que existan clones. Para responder a este cuestionamiento, es sustancial tomar en cuenta la perspectiva desde la cual se considere el asunto. Por ejemplo, el gobierno estadounidense se ha opuesto a financiar investigaciones vinculadas con la clonación, pues argumentan que no se debe experimentar con la biología genética humana por considerarlo amoral; sin embargo, por el contrario, hay científicos que consideran que el avance de la ciencia tiene su propia lógica y las consideraciones éticas no deben frenar sus descubrimientos; el uso que cada ente social haga de los conocimientos, para bien o para mal, no es asunto suyo.

Sin embargo, son las religiones las que han moldeado, a través de los siglos en mayor o menor medida, los sistemas morales de las distintas sociedades. Las doctrinas religiosas ofrecen esquemas cosmológicos amplios que trascienden los límites de este mundo y le dan sentido a la vida considerando el "más allá". Es en torno a esta idea de trascendencia que puede ser entendida como Dios, que se re-

\* Departamento de historia, Universidad Iberoamericana.

Correspondencia: Profra. Liz Hamui de Halabe. Aristóteles 68, Col. Polanco Chapultepec, CP 11560, México, DF.  
Recibido: octubre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

flexiona el fenómeno de la clonación. Las religiones se preguntan asuntos como el origen y el destino del alma humana, los límites de la vida y la muerte, las explicaciones de vivencias existenciales como la injusticia, la enfermedad y el dolor, y la clonación viene a derrumbar las certezas que hasta hoy se tenían. Por ejemplo; surgen preguntas metafísicas como: ¿está Dios dispuesto a darles alma a los clones?, ¿significa una forma de aprobación de Dios la utilización de estos procedimientos científicos?, ¿son iguales las almas de los clones que las de los humanos?, etcétera. La reacción de la Iglesia Católica a la clonación es la negación rotunda al considerar que el hombre está jugando a ser Dios y, por lo tanto, está traspasando las fronteras entre lo humano y lo divino.

Los adelantos en la biología genética apenas comienzan a descubrir un universo inimaginable de conocimientos sobre la constitución y el funcionamiento del ser humano. Hace un par de años se dio a conocer en Estados Unidos que los científicos habían descubierto el mapeo genético del ser humano al descifrar las cadenas proteínicas del ADN; a partir de esta información se sabrá la función de cada gen y se podrán evitar enfermedades genéticas alternando los genes defectuosos; se podrán curar padecimientos, se estará en posibilidad de generar órganos para trasplantes e, inclusive, evitar la extinción de especies amenazadas de desaparecer. Al igual que muchos otros descubrimientos, los impactos de la clonación pueden ser positivos o negativos según las intenciones de las personas y los grupos; de lo

que es difícil dudar es de su impacto en el sistema social actual. A medida que la información científica fluya, los cambios se irán operando y las posiciones se irán definiendo.

Desde una perspectiva evolutiva del universo en la larga duración, la diversidad de la naturaleza y de todas las especies que habitan en el mundo ha tenido lugar desde el momento en que se descubrió el sexo, y con él, la combinación aleatoria de los materiales genéticos de diversos seres que generan formas, colores, rasgos físicos y características singulares. Mientras la información genética de los seres humanos sea impredecible al unirse células de dos seres distintos, la diversidad seguirá presente. Con la clonación, el sexo se vuelve innecesario para tener hijos y la aleatoriedad desaparece, y con ella la riqueza de la diversidad. Si en un futuro previsible la reproducción se convierte en un procedimiento altamente planificado y controlado tendiente a la homologación según un modelo deseado, la humanidad habrá perdido un valioso tesoro, la unicidad de cada ser humano.

Después de analizar someramente el tema de la clonación y sus implicaciones sociales, nos quedan más preguntas que respuestas. Aún es muy pronto para imaginarnos un mundo nuevo y desconocido, pues apenas estamos en los inicios de lo que la biología genética puede descubrir; sin embargo, no está por demás abrir los ojos ante los futuros posibles, pues a veces se hacen presentes antes de lo que creemos.

La clonación es hoy una realidad.

## CURSO INTERNACIONAL DE MEDICINA INTERNA

Unidad de Congresos del  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Julio 16 al 19, 2003

Informes: [www.amim.org.mx](http://www.amim.org.mx)

## Tendencias de la práctica de la medicina interna

### Informática y medicina

Alberto Lifshitz\*

La informática médica se puede utilizar en la atención médica y, sin embargo, la mayoría de las personas la relacionan generalmente con los sistemas de comunicación e información, los lenguajes médicos formales, las guías para la práctica clínica, la inteligencia artificial y la cibernética.<sup>1</sup> El término, por sí sólo, se encuentra fuertemente asociado con la tecnología aunque, en realidad, ésta tiene sólo un valor instrumental en la informática y, debido al frecuente cambio de las cualidades de los equipos, tiene también una vigencia breve. Son los principios y los fundamentos de la informática los que nos pueden ayudar a adaptarnos al acelerado cambio tecnológico dado que, más que en la ingeniería, la informática se sustenta en el valor de la información y en la capacidad para utilizarla.

La información es fundamental para la práctica médica, tanto aquella que se refiere a los procesos que suceden en los niveles más bajos de la organización de un ser humano, como la que se relaciona con las formas en las que un individuo se agrupa en una sociedad. Los médicos están conscientes de que muchos de sus problemas se resuelven a través del acceso a la información y que otros son una consecuencia de la sistematización de su propio pensamiento y de la forma; por lo tanto, como utilizan la información. La introspección nos ha permitido describir y manejar en forma eficiente el conocimiento médico, de tal forma que la informática constituye la base de muchos de los progresos en el campo de la medicina.<sup>2</sup> La informática le permite al médico acercarse a la información al mismo tiempo que le ofrece herramientas para su mejor aprovechamiento.

La informática nos permitió trascender el concepto de que la medicina es un "arte", toda vez que este término

connota una habilidad secreta, intransferible, e inaccesible en su estructura para los no iniciados y, por lo tanto, propia sólo de los dotados. Al identificar los caminos por los que discurre la mente experta para llegar a conclusiones más o menos previsibles, se abrió la posibilidad de sistematizar el proceso y transferirlo a una computadora, humana o electrónica, de manera tal que la ganancia de la creación de la inteligencia artificial ha sido la mejor comprensión de la inteligencia natural y de su aplicación en el aprendizaje y el perfeccionamiento de los médicos y de su orientación práctica.<sup>3</sup>

El término informática se refiere al tratamiento de la información y a los métodos y mecanismos que se usan para ello, e implica el estudio teórico de la información y de sus problemas relacionados, como la construcción y operación de computadoras y sus aplicaciones prácticas. La informática formal se relaciona con la lógica e investiga los algoritmos que se adaptan mejor a la resolución, mediante el uso de una computadora, de los problemas de la información,<sup>4</sup> e identifica las rutas que el pensamiento sigue para abordar problemas prácticos, aún sin la computadora.

La informática médica se define como el campo científico que se encarga del almacenamiento, recuperación y uso óptimo de la información, los datos y el conocimiento biomédicos con el propósito de auxiliar en la resolución de problemas y en la toma de decisiones.<sup>5</sup> Esta definición amplía el concepto original y trasciende al de la computación médica. La informática, por lo tanto, participa en la adquisición, almacenamiento y utilización de datos y en la toma de decisiones con base en un razonamiento basado en la probabilidad.

En el presente artículo se analizan algunas de las interrelaciones entre la informática y la medicina, y una estimación de sus alcances, adoptando una postura crítica que eluda el deslumbramiento y con plena conciencia de cualquier descripción, por más actualizada que parezca, es ya obsoleta. La lista de las aportaciones de la informática a la práctica médica es, seguramente, mucho más extensa.<sup>6</sup>

\* 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.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### **El valor de la información para los médicos**

La capacidad del médico depende de su habilidad para utilizar el conocimiento médico acumulado durante más de 5,000 años y perfeccionado en el último siglo a raíz de los avances técnicos. Se estima, por ejemplo, que un médico utiliza dos millones de piezas informativas en el cuidado de los pacientes, que una tercera parte de su tiempo lo pasa registrando y sintetizando nueva información y que poco más del 30% de los costos generados en un hospital corresponden a gastos de comunicación personal y profesional.<sup>7</sup>

Hoy como nunca, resulta claro que el médico no puede desempeñarse en forma adecuada sólo con la información que ha acumulado en su memoria; todavía existe quien piensa que es un desdoro consultar un texto enfrente de un paciente, e incluso hay quien ha diseñado estrategias para ocultar esta necesidad aun y cuando es más grave no consultarlo y suponer, por ejemplo, la dosis de un medicamento.

Los médicos requieren información exacta sobre muchas cosas, por ejemplo, sobre los antecedentes médicos de un paciente, la situación epidemiológica de la localidad en la que ejercemos, el entorno y las influencias éticas, políticas y sociales, etcétera. A pesar de los muchos intentos que ha habido para simplificar la práctica clínica y tratar de reducirla a una aplicación necia de rutinas, lo cierto es que la calidad de la atención es el resultado de una práctica reflexiva, lo que supone una práctica individual, y la formulación de preguntas y respuestas, muchas de las cuales son susceptibles de modificarse en función de la experiencia del médico o de la información que se obtenga mediante su consulta, ya sea con expertos o a través de bancos de información.

Una amplia oferta de información no supone, la mayor parte de las veces, la solución a un problema, sino que se requiere la habilidad para obtener algún provecho de ella, lo que en la actualidad no constituye uno de los objetivos del currículo de la mayor parte de las universidades de nuestro país ya que, aun cuando en algunos se incluyen prácticas de computación, el acceso a las fuentes, la selección de la información, su análisis crítico y su validación práctica apenas se estudian.

A continuación se reseñan algunos de los usos de la informática en la práctica médica.

#### **Expediente electrónico (Computer-Based Patient Record System o CPR)**

El expediente clínico es un documento fundamental para la atención médica, la educación, la investigación y en el des-

ahogo de pruebas de responsabilidad legal. El expediente electrónico tiene ventajas incuestionables sobre el expediente en papel: es más flexible y adaptable, tiene una mayor capacidad de almacenamiento, una mejor legibilidad, se puede tener acceso a él por múltiples vías y desde diferentes sitios, tiene mayor permanencia y es más fácil de transferir. En términos generales, un documento en papel tiene un carácter definitivo, mientras que uno electrónico tiene posibilidades de actualizarse; por ejemplo, mientras que una publicación en una revista periódica adquiere un carácter terminal, un boletín electrónico puede modificarse conforme se acumulan los datos que se vuelven obsoletos, o conforme ocurra cualquier cambio en la situación.

El expediente electrónico, o una parte de él, puede ser habilitado para que se consulte en otros servicios hospitalarios, como el laboratorio de análisis clínicos o el departamento de imágenes, de tal manera que la solicitud de exámenes llegue por vía electrónica y los resultados se integren de inmediato al expediente; o en la farmacia para que se prepare anticipadamente la dispensación correspondiente. Facilita, además, la elaboración de estadísticas, la vigilancia de las tendencias y la supervisión o auditoría de la práctica médica, y se puede enlazar con sistemas de apoyo a las decisiones o bases de datos de consulta frecuente, tales como el catálogo de medicamentos o sus dosis e interacciones.

El costo del *software* adecuado, la capacitación del personal y la adecuación de las instalaciones constituyen, junto con la idiosincrasia del gremio médico y paramédico, los principales factores que han dificultado su implantación. Además, si el sistema falla se pierde el acceso a la información necesaria para atender debidamente al paciente, no es fácil garantizar la confidencialidad de la información anotada en el expediente, tiene posibilidades de ser alterado ante la amenaza de una evaluación o con cualquier otro propósito, y en nuestro país la firma electrónica no es aceptada legalmente. Además, si bien es cierto que la computadora le ahorra tiempo al médico, frecuentemente su uso da la apariencia de que al profesionista le interesa más la máquina que la persona.

#### **Intercambio de información a través de redes**

Como cualquier organización, aquellas dedicadas a la atención médica se pueden integrar a través de redes públicas o privadas, lo que facilita la interacción entre sus diferentes

servicios, por ejemplo, el clínico y el departamento de radiología, no sólo para la solicitud de estudios sino para la observación de las imágenes en la computadora del consultorio o del hospital. Esta es la base de la telemedicina que permite la asesoría a distancia, el enlace del hospital con sus centros de atención primaria, la consultoría con expertos, la transferencia de datos e incluso un diálogo electrónico.

Depender de las redes, sin embargo, propicia que la organización detenga sus funciones cuando la red se descompone y no existe un sistema alternativo, además de que su uso requiere un mantenimiento constante de la red para vencer la obsolescencia, y que suele ser costoso.

### **Sistemas para la administración de la atención médica (administración del consultorio o del hospital)**

Hoy en día se cuenta con programas comerciales que permiten administrar el consultorio, tanto en términos financieros como de organización de la atención. El uso potencial de este tipo de programas es muy grande debido a que se adaptan fácil y efectivamente las necesidades de cada usuario. Estas adaptaciones, sin embargo, son costosas y poco flexibles, de tal modo que si las necesidades cambian se requiere de un nuevo diseño que genera nuevos gastos.

### **Diseminación y recuperación de la información**

El acceso a la información biomédica sobre salud ha alcanzado un alto grado de complejidad debido al desarrollo de la informática. Las limitaciones que tenían los médicos cuando se alejaban de los centros académicos han sido virtualmente borradas, aunque ello ha implicado que el problema en la actualidad sea, precisamente, el exceso de información.

El acervo con el que se cuenta en la actualidad es muy amplio y está compuesto por igual de información valiosa, inconvenientemente sesgada, malintencionada o que favorece intereses distintos a los sanitarios o académicos. La legislación actual no regula la información probablemente debido a que dicha acción sería interpretada como un atentado a la libertad de expresión. La legislación de la información contenida en el ciberespacio constituye un reto tan complejo que se piensa que su aplicación transformará radicalmente la práctica del Derecho.<sup>8</sup> Los médicos en la actualidad, por lo tanto, tienen que desarrollar la habilidad de analizar en forma eficiente la información a la que accede

para distinguir lo valioso de lo superfluo, lo científico de lo comercial y lo verdadero de lo falso.

El acceso del público en general a la información médica se ha convertido en práctica común y, como en otros ámbitos, surge un debate sobre el derecho de la comunidad al libre acceso a la información sobre la salud y su capacidad para interpretarla y utilizarla adecuadamente. El consumo excesivo de productos vitamínicos, energéticos, etcétera, constituye un efecto de la exposición exagerada de los consumidores a la información comercial diseñada, no con fines educativos, sino para generar en las personas una necesidad de atender una necesidad artificial, es decir, para explotar el consumismo de una población desinformada. En una sociedad que tiende al pensamiento crítico, el exceso de información mal fundamentada constituye la antítesis de la desmitificación de la medicina y genera en sus practicantes una presión adicional en la atención eficaz de un paciente, dado su deseo de recibir el mejor tratamiento, el último y el más novedoso y del que se enteró en Internet.

El exceso de información, sin embargo, incrementó el número de fuentes secundarias de información que recolectan y procesan la información, y propició, además, la formación de grupos profesionales que analizan y revisan en forma científica y sistemática el contenido de las fuentes primarias de información.

La mayoría de los médicos se ha percatado que es preferible contar con un sistema de acceso a la información que sea efectivo, a intentar mantenerse al día cuando individualmente resulta imposible. Algunos publicistas se han percatado de este cambio en la mentalidad del gremio médico y comienzan a dirigir sus estrategias a la satisfacción de esta necesidad, aunque debe tenerse en cuenta que, en un principio, la información que proporcionan está adecuada a los intereses de los clientes que contrataron su servicio.

### **Sistemas para la vigilancia constante de pacientes graves**

La información recolectada a través de instrumentos biomédicos permite vigilar a los pacientes graves en forma constante, y su análisis facilita el establecimiento de un diagnóstico, la toma de decisiones terapéuticas y la elaboración de un pronóstico. La informática permite, además, transferir estos datos a computadoras localizadas en lugares remotos, almacenarlos, organizarlos, reportarlos, integrarlos y correlacionarlos con otros datos obtenidos de otra forma para acoplarlos a través de sistemas para la toma de decisio-

nes y generar índices pronósticos o analizarlos en función de costos y efectividad. El inconveniente de estos sistemas es que contribuyen a la deshumanización de la práctica médica, dado que propician que el paciente sea visto como un conjunto de datos susceptibles de ser corregidos e inhibe, consecuentemente, el análisis global e integrado del caso.

### **Procesamiento electrónico de imágenes**

En los últimos años ha habido una revolución tecnológica en el procesamiento de las imágenes que apoyan el diagnóstico médico, a la que se ha denominado “la revolución icónica”.<sup>9</sup> La aplicación de la informática en el ámbito de la imagenología representa el avance más importante en esta área desde el descubrimiento de los rayos X, dado que ha permitido el estudio de las lesiones anatómicas y de la anatomía normal y patológica de diversos órganos.

Las ventajas diagnósticas que estos equipos biomédicos tienen hacen que muchos médicos dependan de ellos para establecer un diagnóstico, incluso sin utilizar en forma concomitante los procedimientos diagnósticos clínicos. Esta dependencia tiene desventajas obvias, aparte de saturar los servicios de radiología e imagen, lo que a su vez implica una riesgosa espera para algunos pacientes, suele retardar el inicio del tratamiento y tiende a limitar el uso de la metodología clínica tradicional.

### **Sistemas de apoyo para la toma de decisiones clínicas**

La calidad de la atención médica radica en la habilidad individual de tomar decisiones oportunas y adecuadas. En este sentido, la informática no sólo ha hecho posible la implantación de sistemas de apoyo para la toma de decisiones sino que es, por ella misma, un valioso auxiliar en el proceso.<sup>10</sup> El diagnóstico por computadora se base en la aplicación del teorema de Bayes y considera la probabilidad de que un suceso determinado ocurra cuando están presentes determinadas condiciones. Se han generado muchos programas cuya utilidad, no obstante, no ha sido ratificada; su importancia radica en su utilidad educativa más que en la operativa y, en todo caso, se les considera una guía, más que una alternativa del razonamiento humano.

### **Computadoras en la educación médica**

Las posibilidades de uso de las computadoras en la educación médica son muchas y muy variadas,<sup>11</sup> desde la repre-

sentación esquemática o tridimensional de regiones anatómicas o estructuras químicas para facilitar su estudio, hasta el adiestramiento y desarrollo de habilidades y destrezas a partir de simuladores electrónicos interactivos, presentaciones académicas, libros electrónicos y sesiones de educación a distancia.

Su uso, sin embargo, tiene sólo un valor instrumental que, si bien es cierto que permite la planeación educativa personal e institucional, no representa por sí solo a la modernización educativa y que, además, implica problemas de acreditación, dado que su uso no está generalizado a todas las instituciones educativas del país y no se considera, al menos no todavía, una práctica que sustituya a la enseñanza tradicional.

### **Bioinformática**

La bioinformática estudia la forma en la que la información se representa y trasmite en los sistemas biológicos, desde el nivel de organización molecular,<sup>12</sup> e incluyendo el análisis de secuencias, estructuras y rutas biológicas. Aunque esta información parece importar sólo a los investigadores especializados en cada uno de los campos de la biología, lo cierto es que la bioinformática se relaciona con la informática clínica debido a que incluye las bases de datos del genoma humano, las enfermedades moleculares, las vías metabólicas y muchos otros datos de utilidad para los clínicos.

### **El síndrome relacionado con la computadora (Computer-related syndrome o CRS)**

El uso excesivo de las computadoras ha traído consigo un conjunto de efectos adversos para la salud, entre ellos, el denominado síndrome relacionado con la computadora.<sup>13</sup> Los síntomas son fundamentalmente musculoesqueléticos y aunque algunos investigadores han reportado efectos adversos en la visión, estos no han sido comprobados. Lo cierto es que muchas personas trabajan durante largos periodos frente a una computadora y adoptan posiciones inconvenientes que generan molestias diversas, lo que constituye un capítulo relativamente nuevo en el campo de la medicina del trabajo.

### **Epílogo**

Cuando se dice que el mundo está compuesto de materia, energía e información, se le concede a esta última un valor sin parangón. Convertida en conocimiento, la información

constituye una condición indispensable para el progreso intelectual, social y económico<sup>14</sup> y es una herramienta fundamental para el progreso científico. La informática ofrece en la actualidad ventajas inmensas para la práctica de la medicina, gracias a lo cual su ejercicio jamás será el mismo. La capacidad de penetrar en los tejidos humanos sin dañarlos: de tener a la mano todo el conocimiento producido por el hombre, incluso casi en el momento mismo de su creación; de registrar los datos en sistemas sencillos, prácticos y de fácil procesamiento y manipulación; de representar el trayecto de una enfermedad y de su curación; de sistematizar y transferir el pensamiento experto; de delegar las rutinas para dedicarse a la reflexión y la creación, son todas, oportunidades nunca antes ofrecidas a los médicos clínicos. No obstante, el mundo de la informática también representa amenazas concretas para la práctica de la medicina que van desde quedar prendados de las máquinas y olvidarse de los pacientes, caer en las redes seductoras que manipulan la conducta, particularmente la prescriptiva, confundir el valor de la información, e incluso justificar errores y fraudes con argumentos cibernéticos.

#### REFERENCIAS

1. Cojera E. Guide to medical informatics. The Internet and telemedicine. Oxford: Chapman & Hall Medical, 1997;pp:21.
2. Mishkoff HC: Understanding artificial intelligence. Texas: Texas Instruments, 1986.
3. Negrete J. De la filosofía a la inteligencia artificial. México: Grupo Noriega Editores, 1992.
4. De Gortari E. Diccionario de lógica. México: Plaza y Valdés, 1988.
5. Shortliffe EH, Blois MS. The computer meets medicine and biology: emergence of a discipline. In: Shortliffe EH, Perreault LE, editores. Medical informatics. computer applications in health care and biomedicine. New York: Springer, 2001;pp:21.
6. Negrete J, López G. Informática médica. México: Noriega Limusa, 1991.
7. Smith R. What clinical information do doctors need? Br Med J 1996;313:1062-8.
8. Muñoz-Machado S. La regulación de la red. Poder y derecho en Internet. Madrid: Editorial Taurus, 2000.
9. García-Barreno P. Medicina virtual. En los bordes de lo real. Madrid: Editorial Debate, 1997;pp:83.
10. Boom-Anglada R, Boom-Díaz de León T. Análisis de decisiones y computación en medicina. México: UNAM-JGH, 1997.
11. Álvarez MJ, Bañuelos MA. Usos educativos de la computadora. México: CISE-UNAM, 1994.
12. Altman RB. Bioinformatics. In: Shortliffe EH, Perreault LE, eds. Medical informatics. Computers applications in health care and biomedicine. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer-Verlag, 2001;pp:638-59.
13. Smith RD, Garske ST. CRS. Computer-related syndrome. The prevention and treatment of computer-related injuries. New York: Prometheus Books, 1997.
14. Ellul J. From information to telematics. In: Ellul J, editor. The technological bluff. Michigan: William B Eerdmans Publishing Co., 1999;pp:327.

## XXVI CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA INTERNA

Mérida, Yucatán

Noviembre 18 al 22, 2003

Fecha límite para la recepción de trabajos: 31 de julio del 2003

Podrán hacerlos llegar a la AMIM vía mensajería o correo:

Insurgentes Sur 569, 6° piso, col. Nápoles, México, DF,

CP 03810, o bien, vía electrónica a través de la página:

[www.amim.org.mx](http://www.amim.org.mx)

## Caso clínico

# Neoplasia adrenal maligna: medular vs cortical

Nélida A. Cabello Udave,\* Sergio Cárdenas Estrada,\* Amalia Oliveros Rodríguez,\* Maribal González Gutiérrez,\*\*  
Ángel Zavala Pompa\*\*\*

### Resumen

Se presentan los hallazgos clínicos, de laboratorio, radiológicos, inmunohistoquímicos y patológicos de una paciente de 33 años de edad, que en la actualidad se trata de carcinoma de la corteza suprarrenal. A esta enferma se le detectó en forma incidental una masa adrenal del lado izquierdo. En la primera intervención quirúrgica se informó feocromocitoma. Estaba asintomática, se le detectó hipertensión arterial, los estudios de catecolaminas fueron normales; posteriormente la tumoración recurrió, reportándose feocromocitoma maligno en la nueva operación; sin embargo, por su comportamiento clínico y los estudios de inmunohistoquímica se consideró como carcinoma adrenocortical basado en la positividad para inhibina con proteína S-100 negativa; su evolución es tórpida a pesar del tratamiento con quimioterapia y radioterapia. A pesar de la diferenciación neuroendocrina de los tumores de la corteza suprarrenal, en ocasiones puede ser difícil distinguirlos de los feocromocitomas malignos por datos radiológicos, histopatológicos e incluso inmunohistoquímicos. El presente caso es difícil de diferenciar entre feocromocitoma maligno y carcinoma de la corteza suprarrenal, por lo que se resalta el papel de los estudios inmunohistoquímicos para el diagnóstico diferencial y se revisa la literatura al respecto.

**Palabras clave:** feocromocitoma, carcinoma adrenocortical, inhibina, estudios inmunohistoquímicos, cromogranina.

### Introducción

Los pacientes con neoplasia adrenocortical pueden tener síntomas de Cushing, hiperaldosteronismo, virilización, feminización; aquéllos en los que es medular, los síntomas suelen ser secundarios a secreción de catecolaminas.<sup>1</sup>

\* Servicio de endrocrinología.

\*\* Residente de medicina interna.

\*\*\* Servicio de patología.

Hospital Regional de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Nélida A. Cabello Udave. Hospital Regional de Especialidades núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Fidel Velázquez y Abraham Lincoln, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel/fax.: (01-81) 8340-5066.

E-mail: nelly\_cabello@terra.com.mx

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

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

In this article we present the clinical, laboratory, radiological, pathological and immunohistochemical findings of a patient currently treated due to adrenocortical carcinoma. A 33 year-old woman was referred for assessment of an incidental adrenal mass, her first surgical resection reported pheochromocytoma; she was asymptomatic, without biochemical evidence of elevated catecholamine secretion. Then, the mass appeared again and a new surgery reported malignant pheochromocytoma; however, due to the clinical evolution and the immunohistochemical results it is considered adrenocortical carcinoma based on inhibin-positivity with negative protein S-100. Her evolution was poor, despite of the chemotherapy and radiotherapy. Nevertheless the neuroendocrine differentiation of adrenocortical tumors, sometimes distinguishing them from malignant pheochromocytoma, based on radiological, histopathological and immunological findings, may be difficult. In this case differentiating between malignant pheochromocytoma and adrenocortical carcinoma was difficult, therefore, the role of the immunohistochemical studies for differential diagnosis is highlighted. Also, a literature review is done.

**Key words:** pheochromocytoma, adrenocortical carcinoma, immunohistochemical studies, inhibin, cromogranine.

En consideración al origen embriológico distinto de la corteza y médula se ha demostrado la diferencia neuroendocrina en tumores de la corteza suprarrenal. Miettinen<sup>2</sup> mostró en la mayor parte de los carcinomas adrenocorticales la prueba inmunohistoquímica de la diferenciación neuroendocrina; sin embargo, en ocasiones puede ser difícil diferenciar un tumor adrenocortical de un feocromocitoma, aun con los datos radiológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos; incluso se ha informado de tumores adrenocorticales que clínicamente semejan feocromocitoma por la secreción elevada de catecolaminas.<sup>1,3</sup>

Se comunica el caso de una paciente con neoplasia adrenal en la que es difícil concluir si el origen es cortical o medular.

### Caso clínico

Paciente femenina de 33 años de edad que ingresó a otro hospital, en septiembre de 1999, por hemorragia uterina

disfuncional de dos semanas de evolución. En el ultrasonido se detectó una masa suprarrenal del lado izquierdo; a su ingreso, en una sola ocasión se le detectó tensión arterial diastólica de 120 mmHg y sus exámenes de laboratorio fueron normales a excepción del potasio sérico (K) de 2.9 meq/L (3.5-5.1). La tomografía computada abdominal confirmó la masa de 5.5 × 3.9 × 4 cm de diámetro. Se le administró nifedipina y furosemida, y se efectuó la resección, reportándose feocromocitoma. Se dio de alta con tensión arterial normal sin tratamiento antihipertensivo. En el año 2000 ingresó al hospital con un cuadro de pielonefritis y al año siguiente volvió al hospital para una septoplastia; en ambos internamientos se confirmó la tensión arterial normal.

Un mes después reingresó con cólico vesicular; se le realizó una tomografía axial computada que mostró una tumoración necrosada en el riñón izquierdo de 3.5 cm y otra en el híleo renal de 1.5 cm de diámetro. En marzo del 2001 se efectuó la resección del riñón izquierdo y la vesícula biliar, reportándose feocromocitoma poco diferenciado, recidivante, con invasión del tejido adiposo perirrenal y la cápsula renal. Se le realizó un gammagrama óseo con Tc con resultado negativo y se le administraron 31 sesiones de radioterapia.

En noviembre del 2001 se reportaron las catecolaminas totales en sangre: epinefrina < 5 pg/mL (100), norepinefrina 450 pg/mL (750), dopamina 19 pg/mL (30) y calcitonina < 0.4 pg/mL (9.6). En diciembre del mismo año se le inició quimioterapia con ciclofosfamida 1,300 mg, vincristina 2 mg y deticene 1,000 mg, la paciente cursaba asintomática, sin descargas adrenérgicas y tensión arterial normal.

En enero del 2003 se le administró <sup>131</sup>I-MIBG 2.8 mCi. La nueva tomografía computada mostró lesiones nodulares en la curvatura mayor del estómago, adelante del bazo y en

el lecho quirúrgico. En marzo se efectuó una nueva determinación de catecolaminas: epinefrina < 5 pg/mL (< 100), norepinefrina 405 pg/mL (< 750), dopamina 10 pg/mL (< 30). Se le realizó una gastrectomía, tumorectomía, esplenectomía y pancreatectomía distal. El reporte anatomopatológico informó 33 ganglios positivos para feocromocitoma metastásico, mucosa gástrica y bazo sin alteraciones; el estudio inmunohistoquímico en el ganglio: panqueratina positivo focal; cromogranina positiva, S-100 negativo, vimentina positivo, sinaptofisina positivo. La revisión efectuada en el MD Anderson de Houston, Texas, del material de la primera y tercera cirugía (figura 1) reportó: carcinoma adrenocortical oncocitoides; diagnóstico diferencial de paraganglioma y carcinoma adrenocortical con rasgos oncocitoides. El estudio inmunohistoquímico mostró citoqueratina positivo, sinaptofisina positivo, inhibina positivo, proteína S-100 negativo. En la actualidad, la paciente tiene evolución tórpida y se trata con mitotane, reglan y dexametasona.

### Discusión

La evaluación de una masa suprarrenal descubierta incidentalmente se basa en la historia clínica, examen físico de signos y síntomas de hiperfunción suprarrenal o enfermedad maligna. La determinación bioquímica incluye medición de metanefrinas plasmáticas, prueba de supresión con dexametasona, concentraciones de aldosterona y renina plasmática.<sup>4</sup> En más de la mitad de los casos el paciente con cáncer adrenal no tiene anormalidad hormonal detectable,<sup>5</sup> por eso, los estudios de imagen son la piedra angular para el diagnóstico. El ultrasonido es habitualmente el estudio inicial en niños, pero la tomografía axial computada o la imagen de resonancia magnética deben ser la primera herramienta

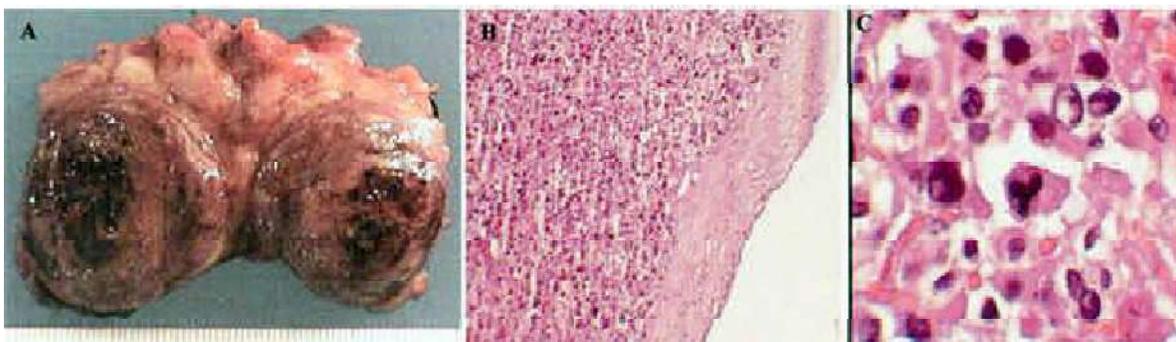


Figura 1. A) ganglio de 3.5 × 3.5 × 3 cm. B y C) microfotografías que muestran las características celulares de la lesión.

diagnóstica en adultos con tumores adrenales.<sup>6</sup> En esta paciente se detectó accidentalmente la masa suprarrenal desde el ultrasonido, confirmándose mediante tomografía computada; no existía en su historia clínica ningún dato que sugiriera hiperfunción; y sólo por el informe patológico se solicitaron catecolaminas plasmáticas reportadas como normales en dos determinaciones. Como ocurre en este caso, la tercera parte de los feocromocitomas son no funcionales y el paciente puede encontrarse asintomático,<sup>3</sup> la mejor prueba bioquímica para excluir o confirmar el feocromocitoma<sup>7</sup> es la determinación de las metanefrinas plasmáticas libres (S99%, E82%); se considera de utilidad determinar las catecolaminas plasmáticas (S92% E72%), que en este caso fueron negativas en la paciente.

Desde el punto de vista histopatológico, las áreas de necrosis y hemorragia dentro del tumor son comunes, al tiempo de descubrirse 20% de ellos tienen metástasis en el riñón, el retroperitoneo, los peritoneales, el diafragma, la vena cava, los ganglios, el pulmón y el hueso. La hiper cromatosis nuclear y el pleomorfismo son hallazgos importantes, pero no predicen en forma confiable el comportamiento maligno. El único criterio absoluto de malignidad es la aparición del tumor metastásico en sitios donde normalmente no se encuentra tejido cromafín,<sup>3</sup> como ocurre en este caso, año y medio después de la primera operación, y en la segunda ocasión, catalogándose como recidivante e invasor del tejido renal.

La dificultad para establecer el origen específico de la neoplasia hace de los estudios inmunohistoquímicos la herramienta ideal para el diagnóstico diferencial.<sup>8</sup> Los estudios iniciales efectuados en el hospital reportaron cromogranina positiva, que identifica hasta 99% de las veces los feocromocitomas,<sup>9,10</sup> sin embargo, los estudios efectuados en el MD Anderson, en especial la positividad a inhibina y la pérdida de células sustentaculares con proteína S-100 negativa, apoyan fuertemente el diagnóstico de carcinoma adrenocortical, ya que se sabe que la inhibina está primordialmente en la corteza.<sup>11</sup>

Para la diferenciación adecuada entre feocromocitoma y carcinoma adrenocortical se requiere determinar la cromogranina, melan A-103, inhibina, D11, polisialico y proteína S-100 ya que existen diferencias significativas que pueden precisar el origen.<sup>10</sup>

El tratamiento de todos los tumores suprarrenales primarios es quirúrgico y las recurrencias solitarias o las metástasis deben extirparse.<sup>5,12</sup> En el caso reportado inicialmente

como feocromocitoma, con la recurrencia año y medio después demostró sus características biológicas malignas y hasta el momento ha requerido tres abordajes quirúrgicos. Por considerarse un carcinoma de corteza suprarrenal se le administra también mitotane como tratamiento coadyuvante, con lo que se espera la regresión tumoral hasta en un tercio de los pacientes,<sup>5</sup> además de la quimioterapia y radioterapia previamente recibidas.

La supervivencia media con carcinoma adrenocortical es de aproximadamente 18 meses, pero con tratamiento quirúrgico agresivo puede aumentar a 48,<sup>5,12</sup> esta paciente tiene tres años en tratamiento y esperamos que con control y tratamiento temprano de las recurrencias se logre una supervivencia incluso de diez años.

## Conclusiones

Se reportó el caso de una paciente a la que en forma accidental se le detectó una masa suprarrenal reportada como feocromocitoma; sin embargo, la recurrencia tumoral, la metástasis, el comportamiento clínico y los estudios de inmunohistoquímica apoyan el diagnóstico de un carcinoma de la corteza suprarrenal más que un feocromocitoma maligno.

No existe un perfil inmunohistoquímico patognomónico para el carcinoma adrenocortical, pero destaca primordialmente la positividad de inhibina y la negatividad de proteína S-100.

## REFERENCIAS

1. Aisabeh R, Mazoujian G, Goates J, Medeiros LJ, Weiss LM. Adrenal cortical tumors clinically mimicking pheochromocytoma. *Am J Pathol* 1995;104:382-90.
2. Miettinen M. Neuroendocrine differentiation in adrenocortical carcinoma: New immunohistochemical findings supported by electron microscopy. *Lab Invest* 1992;66:169-74.
3. Lack EE. Tumors of the adrenal gland. In: Fletcher CDM, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. New York: Churchill Livingstone, 2000;pp:1057-82.
4. Sweeney AT, Blake MA, Aish LS, Pais VM, Dowling JJ, Melby JC, *et al*. A malignant aldosteronoma. *Endocr Pract* 2002;8:373-7.
5. Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:15-25.
6. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregiani M, Macri C, *et al*. Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and scintillographic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83:55-62.
7. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, *et al*. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.

8. De Lellis RA, Shin SJ. Diagnostic immunohistochemistry of endocrine tumors. In: Dabbs DJ, editor. Diagnostic immunohistochemistry. New York: Churchill Livingstone, 2002;pp:209-40.
9. Franquemont DW, Mills SE, Lack EE. Immunohistochemical detection of neuroblastomatous foci in composite adrenal pheochromocytoma neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 1994;102:163-70.
10. Frisman DM. Immunostain class list given 2 diagnostic categories: pheochromocytoma and adrenal cortical. [www.immunoque-rv.com](http://www.immunoque-rv.com).
11. Salmenkivi K, Arola J, Voutilainen R, Ilvesmaki V, Haglund C, Kahri AI, *et al*. Inhibin/activin bB-subunit expression in pheochromocytomas favors benign diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2231-5.
12. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1317-24.

## Caso clínico

# Síndrome nefrótico y adenocarcinoma gástrico con tumor de Krukenberg

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,<sup>\*,\*\*</sup> Ernesto Román López,<sup>\*</sup> Oscar Rosas Carrasco,<sup>\*</sup> Cecilia Santiago Prieto<sup>\*\*\*</sup>

### Resumen

La relación entre la enfermedad glomerular y la neoplasia se ha estudiado desde 1966 y se ha encontrado que incluso 75% de las lesiones renales con carcinomas tienen apariencia histológica de neuropatía membranosa. Se comunica el caso de una paciente de 45 años de edad, con el único antecedente de exposición a humo de leña durante toda su vida. Inició con el padecimiento un año antes con estos síndromes: exudativo pulmonar, dispéptico y retención hídrica, plenitud posprandial inmediata, nicturia, inversión del nictámero y oliguria. En la exploración física se le encontró con palidez generalizada, anasarca con derrame pleural bilateral, ascitis libre y tumoración abdominal en el epigastrio de consistencia dura, superficie irregular, fija a planos profundos y no dolorosa. La tomografía computada del abdomen, además de comprobar la tumoración gástrica, mostró múltiples crecimientos ganglionares y tumoraciones dependientes de ambos ovarios. La paciente recibió tratamiento inmunosupresor y sustitutivo con hemodiálisis en tres ocasiones, toracocentesis y paracentesis, pero tuvo un deterioro progresivo con respuesta nula al tratamiento que progresó hasta la muerte.

**Palabras clave:** síndrome nefrótico, adenocarcinoma gástrico, tumor de Krukenberg.

### Introducción

La relación entre la enfermedad glomerular y la neoplasia se ha estudiado desde 1966 hasta la fecha, encontrándose que hasta 75% de las lesiones renales y carcinomas tienen apariencia histológica de nefropatía membranosa.

\* Médico residente de tercer año de la especialidad de medicina interna.

\*\* Curso de posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\* Médico residente de segundo año de la especialidad de anatomía patológica.  
Hospital General de México, SSA, OD.

Correspondencia: Dr. Martín de Jesús Sánchez Z. Calle Conkal, manzana 373, lote 2, Col. Torres de Padierna, CP 14200, México, DF. Tel.: 5631-9451. E-mail: zuniga2@prodigy.net.  
Recibido: septiembre, 2002. Aceptado: noviembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

The association of glomerular disease and neoplasia has been studied since 1966. About 75% of the renal lesions that are associated to carcinomas have the histological appearance of membranous nephropathy. It is presented the case of a 45 year-old feminine patient. She had suffered from exposition to firewood smoke during all her life. The disease had began a year before with pulmonary exudative syndrome, dyspeptic syndrome, fluid retention syndrome, immediate postprandial fullness, nicturia, investment of the nictamero, until oliguria. Physical exploration showed: generalized pallor, anasarca, with bilateral pleural effusion, ascites, and abdominal tumour in epigastrium, which had hard consistency, irregular surface, and was fixed to deep planes and painless. Computed tomography of abdomen corroborated the gastric tumour as well as multiple node's growth and both ovary-dependent tumours. Patient was given immunosuppressor and replacement treatment with hemodialysis three times, thoracocentesis and paracentesis, however, she had a progressive deterioration with null response to treatment that progressed to death.

**Key words:** nephrotic syndrome, gastric adenocarcinoma, Krukenberg tumour.

### Caso clínico

Paciente femenina de 45 años de edad, con antecedente sólo de exposición a humo de leña durante toda su vida. Inició su padecimiento con un año de evolución al manifestar síndrome exudativo pulmonar, síndrome dispéptico, síndrome de retención hídrica, plenitud posprandial inmediata, nicturia, inversión del nictámero y oliguria. En la exploración física se encontró palidez generalizada, anasarca con derrame pleural bilateral, ascitis libre, así como tumoración abdominal en el epigastrio de consistencia dura, superficie irregular, fija en planos profundos y no dolorosa.

Desde el punto de vista bioquímico se encontró: urea en 162 mg/dL, creatinina en 5.5 mg/dL, albúmina en 2.7 g/dL, ácido úrico en 9.7 mg/dL; colesterol en 175 mg/dL, triglicéridos en 438 mg/dL. Examen general de orina con proteinuria en más de 2,250 mg/dL, antígeno CA 125 en 328.14 UI/mL, depuración de creatinina en 24.9 mL/min a 20% de su

función, proteinuria total de 24 horas en 416 mg/dL, en volumen urinario de 1,000 mL. Se indicó diálisis peritoneal con catéter rígido de urgencia por insuficiencia cardíaca secundaria a retención hídrica refractaria al tratamiento, de la que se obtuvo abundante líquido de ascitis de apariencia lechosa. Se repuso la albúmina plasmática y se negativizó el balance de la diálisis, con lo que disminuyó la proteinuria.

Se le practicó una endoscopia del aparato digestivo superior que reportó candidiasis esofágica, así como tumoración gástrica infiltrante de la mucosa del mismo órgano. Se corroboró con una tomografía computada del abdomen la tumoración (figura 1), así como múltiples crecimientos ganglionares, y tumoraciones dependientes de ambos ovarios (figura 2).

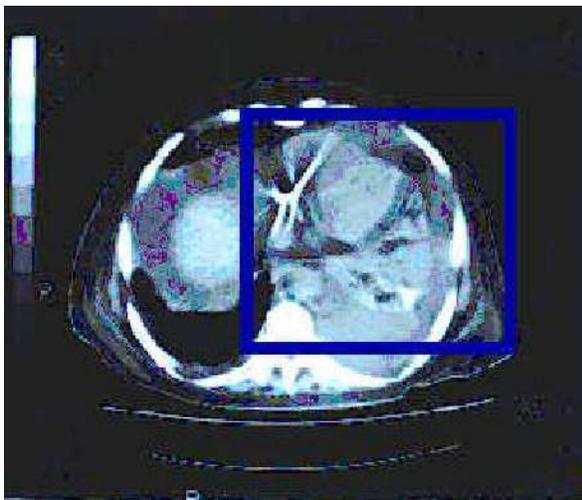
Durante su estancia en el hospital se inició el tratamiento inmunosupresor, sustitutivo con hemodiálisis en tres ocasiones, toracocentesis y paracentesis evacuadoras por insuficiencia cardíaca secundaria al síndrome de retención hídrica, refractario al tratamiento. Hubo deterioro progresivo con respuesta nula al tratamiento; por último, se declaró la muerte posterior al paro cardiorrespiratorio irreversible a la reanimación básica y avanzada.

Se realizó el estudio anatomopatológico macroscópico en el que se encontró hidrotórax bilateral con implantes metastásicos en la pleura y ambos pulmones. El estómago con tumor úlcero-infiltrante de predominio en la curvatura menor, invadiendo la totalidad de la pared hasta la serosa,

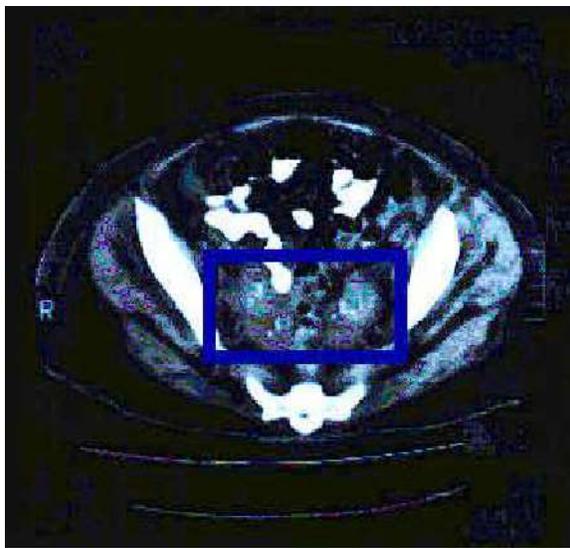
con metástasis en los ganglios linfáticos, paraórticos, iliacos, mesentéricos y mediastinales (figura 3). Los riñones eran microscópicamente normales. En el estudio microscópico se halló en el estómago un tumor dependiente de neoplasia con células sin cohesión, abundante moco intracitoplásmico, desmoplasia e infiltrado linfocitario abundante, nidos celulares formados por células en anillo de sello y atipia nuclear. En los ovarios se encontraron células anaplásicas y en anillo de sello, inmersas en el estroma del ovario (figura 4). En ambos riñones se observó tejido de autólisis, con inmunofluorescencia sin depósitos de complejos inmunes. En la microscopia electrónica no se hallaron pruebas de lesión glomerular (figuras 5 y 6).

### Discusión

La mayor parte de la información acerca de la enfermedad glomerular y la neoplasia viene desde 1966 a la fecha. Casi 75% de las lesiones renales relacionadas con carcinomas tienen apariencia histológica de nefropatía membranosa, con depósito granular de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal glomerular. En las lesiones se ha visto incremento de la matriz y celularidad mesangial, siendo la nefrosis de cambios mínimos muy rara. En contraste, 60% de los pacientes con linfoma tiene este patrón de daño glomerular; la glomerulonefritis membrano-proliferativa y otro tipo de lesiones raras son las que sólo se encuentran



**Figura 1.** Tomografía de abdomen. El cuadro encierra el estómago con tumoración infiltrante.



**Figura 2.** Tomografía de abdomen a nivel pélvico. Dentro del recángulo están ambos ovarios aumentados de tamaño.

con cánceres de pulmón y colon.<sup>1</sup> La causa de la enfermedad glomerular no se ha establecido con certeza, pero la mayor parte de los reportes de la literatura sugieren que los antígenos tumorales tienen un papel importante; Lewis y col. informaron que los anticuerpos aislados de un riñón con cáncer de pulmón y glomerulonefritis membranosa reaccionaban con la superficie de los antígenos del tumor; Constanza y col. demostraron el antígeno carcinoembrionario en la membrana basal glomerular de pacientes con cáncer de colon y glomerulonefritis membranosa. De igual forma, se reportó un complejo de antígeno anticuerpo en los túbulos renales en tres pacientes con carcinoma de células renales.



**Figura 3.** Estómago. La flecha señala la mucosa infiltrada y engrosada.



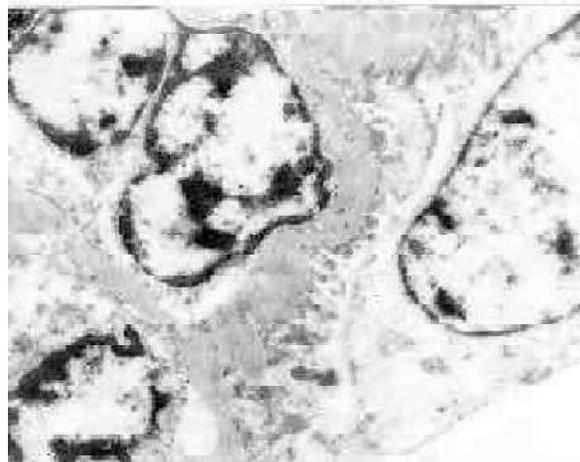
**Figura 4.** Ovarios.

Casi 82% de las neoplasias pueden tener complejos inmunes solubles y el daño podría deberse al depósito de estos complejos. Esto se relaciona con la capacidad de los pacientes con cáncer a desarrollar autoinmunidad formando autoanticuerpos no específicos, como anticuerpos antinucleares; no obstante, su significado patogénico aún se desconoce.<sup>1</sup>

El tumor de Krukenberg es un cáncer metastático que debe reservarse para las metástasis que contienen cantidades importantes de células en anillo de sello, con producción intracelular de mucina y reacción sarcomatosa difusa del estroma ovárico. Este tumor de Krukenberg se reportó por primera vez en 1896, pero se clasificó erróneamente como sarcoma de ovario. La asociación de cáncer gastrointestinal y cáncer de ovario se ha observado durante muchos años, el mismo Krukenberg señaló que se trataba exclusivamente de un tumor de células en anillo de sello.<sup>2,3</sup> Así, también, en 1901, Kraus y, en 1902 Schlaenhauer y Wagner, establecieron el carácter mucocelular del tumor e indicaron su origen epitelial y no del tejido conectivo, y su naturaleza metastásica de origen gastrointestinal como el lugar primario más frecuente. De esta manera, en 1938, Novak y Gary postularon los criterios de diagnóstico: 1) cáncer de ovario metastático; 2) producción de mucina por las células tumorales en anillo de sello; 3) proliferación sarcomatosa difusa del estroma ovárico. Más tarde los modificó Novak en 1960 y Hale en 1968, y son los que usa la OMS en la actualidad.<sup>4</sup>

Hay dos enfermedades concomitantes con el tumor de Krukenberg: la apariencia sarcomatoide del estroma ovárico y la luteinización. Los mecanismos patogénicos aún se desconocen, pudiendo sólo explicarse como respuesta reactiva a la infiltración de las células mucinosas y la luteinización resultante de la estimulación hipofisaria. Esta asociación funcional la describieron Scull y Richardson, en la que se puede encontrar virilización y actividad estrogénica aumentada.<sup>5</sup>

La incidencia se reporta usando los criterios de Novak y col, en 5% de todos los tumores de ovario, según Woodroff y Novak en una serie de 1,700 tumores, sólo 48 cumplieron los criterios, representando 2.8% de todos los tumores malignos y 287.8% de los metastásicos. La edad media de aparición fue de 42 a 72 años, encontrando como dato de peor pronóstico la ascitis, con una media de supervivencia de 15.5 meses, en comparación con 30.3 meses en quines no se encontró.<sup>5</sup>



**Figuras 5 y 6.** Microscopía electrónica de los glomérulos.

La asociación de la neoplasia maligna con el síndrome nefrótico es muy conocida; esta relación se atribuye a amiloidosis, trombosis de la vena renal o ambas. En 1966, Lee, Yamauchi y Hopper describieron 11 casos en los que demostraron estos hallazgos que correspondieron con la alteración en los mecanismos inmunológicos.<sup>6</sup> Hay muchos síndromes paraneoplásicos descritos, pero los mecanismos de daño aún no se han explicado, se ha visto que la aparición de cáncer es diez veces más frecuente que en la población control. Así también se ha demostrado experimentalmente que en algunos pacientes con melanoma maligno hay una forma de reacción humoral contra el tumor, y se ha encontrado que la inmunidad hacia el tumor sufre reacciones cruzadas con el tejido renal de anticuerpos antitumorales.<sup>7</sup>

En 1966, Eagen y Lewis recopilaron los hallazgos de 134 biopsias o exámenes *postmortem* de tejidos renales, y encontraron que: 1) el síndrome nefrótico es menos frecuente en cánceres sólidos epiteliales que en linfomas, leucemias y enfermedad de Hodgking, 2) el síndrome nefrótico con carcinoma se relaciona más con glomerulonefritis membranosa con depósitos subendoteliales de IgG y complemento, 3) la enfermedad de Hodgking produce síndrome nefrótico con nefropatía de cambios mínimos en ausencia de depósitos electrodensos y algunos con inmunofluorescencia positiva en ciertos casos; 4) un patrón membrano-proliferativo es infrecuente, sólo hay seis casos reportados en la literatura con linfoma retroperitoneal, cáncer de próstata y páncreas, 5) la aparición del síndrome nefrótico ocurre simultáneamente o inmediatamente después del tumor.<sup>8,9</sup>

La proteinuria se ha encontrado cerca del tiempo de aparición del tumor y si la antecede clínicamente, es probable que se relacione con antígenos tumorales; aunque se desconoce el número de células capaces de producir esta respuesta inmune. El síndrome nefrótico debe remitir al practicar la ablación del tumor y su recurrencia se relaciona con la reaparición de la tumoración. Así mismo, en 1953 se reportó el caso de un paciente con síndrome nefrótico y que posteriormente se le descubrió cáncer de colon, se sometió a resección quirúrgica y el síndrome nefrótico desapareció. En 1964, en otro caso, se informó la desaparición del síndrome nefrótico posterior a la resección quirúrgica de un cáncer pulmonar.<sup>1</sup>

### Conclusiones

En años recientes se ha incrementado el interés en los tumores malignos con manifestaciones sistémicas graves y de las que aún se desconoce su mecanismo patogénico, postulando una respuesta inmunológica contra el tumor o sus productos catabólicos.

La mayoría de los investigadores explica la relación del síndrome nefrótico en el contexto de la enfermedad neoplásica maligna, como secundaria a la existencia de complejos inmunes contra antígenos tumorales, que reaccionan por mecanismo de cruce contra antígenos de los tejidos glomerulares normales. Esto lo sustentan los hallazgos con inmunofluorescencia en casi 30% de los pacientes en quienes se encontró enfermedad tumoral, pero no metástasis renales.

La manifestación del síndrome nefrótico y la nefropatía de cambios mínimos y membranosa, en pacientes con afectación neoplásica, puede ser más frecuente de lo que, por lo general, se reporta; puede o no acompañarse de lesión glomerular y aun así ser potencialmente reversible después de la reducción de la masa tumoral.

---

**REFERENCIAS**

1. Joshi V. Primary Krukerberg tumours of the ovary. *Cancer* 1968;6:1199-107.
2. Limas M, Huarz D. Tumor de Krukenberg. *Gynecol Obstet* 1998;44:134-7.
3. Wong C. Krukenberg tumours of the ovary. *Cancer* 1986; 57:751-60.
4. Hale WR. Krukenberg tumour of the ovaries. *Obstet Gynecol* 1968;32:137-42.
5. Gilliland R. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1982;79:1364-6.
6. Lee C. The associations of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Inter Med* 1966;64:124-9.
7. Mehmet F. Cancer and the kidney renal complications of neoplasms. *Am J Med* 1981;71:704-18.
8. Pascal R. Renal manifestation of extrarenal neoplasms. *Hum Pathol* 1980;1:7-17.
9. Enrique L. Enfermedad de Hodking con síndrome nefrótico: Informe de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:19-23.
10. Cantrell EG. Nephrotic syndrome cured by removal or gastric carcinoma. *Br Med J* 1969;2:739-40.

## Rincón del internista

### **Los cinco sentidos**

*F. González Crussí*

INBA. Conaculta. Verdehalago. México, DF, 2002.

---

En este libro, editado originalmente en inglés en 1989, González Crussí realiza nuevamente una serie de divertimentos utilizando como pretexto los cinco sentidos. Nos muestra otra vez su gran conocimiento, su profunda sabiduría y su gran paciencia para escribir. Algunas citas bibliográficas, fundamentales para el texto, son del siglo XVIII; también hace una gratísima selección de citas que apoyan los conocimientos fisiológicos y fisiopatoló-

gicos. Es una obra de gran interés para los que seguimos al autor, por el gusto que con gran crudeza hace reflexiones autobiográficas, que resultan profundamente orientadoras para entender otras facetas de este gran autor.

**Manuel Ramiro H.**  
*Editor*

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.  
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Expresar brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.  
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:  
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.  
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:  
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.  
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfieren/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

**Medicina Interna de México** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)