

Medicina Interna

de México



Hipócrates visto por un artista bizantino en el siglo XIV.
Bibliothèque Nationale, París.

3

Volumen 19
mayo-junio, 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

Secretaria de Prensa y Difusión

Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma

Secretario de Admisión

Dr. Jesús Ruiz Macossay

Secretaria 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. Revista bimestral, mayo-junio, 2003. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2001-112110545900-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-0884.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **NIETO EDITORES, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Av. Las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5679-6591. E-mail: 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. Manuel Sotero Prieto núm. 13, Circuito Científicos, 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.



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL	EDITORIAL
129 Un nuevo código de ética <i>Manuel Ramiro Hernández</i>	129 A new ethics' code <i>Manuel Ramiro Hernández</i>
ARTÍCULOS ORIGINALES	ORIGINAL ARTICLES
131 Concordancia del diagnóstico radiológico en neumología <i>Carlos Gerardo Esquivel Molina, Armando Aguirre Díaz, Asunción Macías Carrillo, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Verónica Araceli Martínez Ordaz</i>	131 Radiological diagnosis agreement in neumology <i>Carlos Gerardo Esquivel Molina, Armando Aguirre Díaz, Asunción Macías Carrillo, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Verónica Araceli Martínez Ordaz</i>
137 Principales causas de linfadenopatía de los casos atendidos en un servicio de medicina interna <i>José Carlos Rangel Portilla, Rocío Bermúdez Rocha</i>	137 Main causes of lymphadenopathy of the cases assisted at an internal medicine service <i>José Carlos Rangel Portilla, Rocío Bermúdez Rocha</i>
141 Traumatismo del oído. Hallazgos clínicos y por imagen. Experiencia en el Hospital Juárez de México <i>Enrique Granados Sandoval, Irma Elizalde Acosta, Lila Bautista Monterrosas, Kenia Yanira Baños Hernández, Agustín Trejo Pimentel, Gustavo A. Casián Castellanos</i>	141 Ear traumatism. Clinical and image findings. Experience at Hospital Juarez de Mexico <i>Enrique Granados Sandoval, Irma Elizalde Acosta, Lila Bautista Monterrosas, Kenia Yanira Baños Hernández, Agustín Trejo Pimentel, Gustavo A. Casián Castellanos</i>
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	REVIEW ARTICLES
146 Avances en la comprensión de los antagonistas de la angiotensina II. Del efecto en el receptor a la clínica <i>César Calvo Vargas, Alberto Francisco Rubio Guerra, Jaime Chávez Michel</i>	146 Advances in the understanding of the angiotensin II antagonists. From the effect on the receptor to clinical practice <i>César Calvo Vargas, Alberto Francisco Rubio Guerra, Jaime Chávez Michel</i>
156 La neurocisticercosis como causa de deterioro cognoscitivo <i>Noé Contreras González, José Antonio Trejo López</i>	156 Neurocysticercosis as a cause of cognitive deterioration <i>Noé Contreras González, José Antonio Trejo López</i>
161 Consideraciones para calcular la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft en pacientes con diabetes <i>Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola</i>	161 Considerations to calculate creatinine clearance with the Cockcroft's formula in diabetes mellitus patients <i>Miguel Ángel Mendoza Romo, María Cleofas Ramírez Arriola</i>
165 Diagnóstico y tratamiento de la crisis hipertensiva <i>Salvador Fonseca Reyes, José Z. Parra Carrillo</i>	165 Diagnosis and management of the hypertensive crisis <i>Salvador Fonseca Reyes, José Z. Parra Carrillo</i>
ARTÍCULO DE OPINIÓN	OPINION ARTICLE
175 La integración docente asistencial y de investigación <i>Eugenio L. Flamand</i>	175 Assistance- and research-educational integration <i>Eugenio L. Flamand</i>

CASOS CLÍNICOS	CLINICAL CASES
179 Amaurosis bilateral por infiltración de leucemia mieloblástica aguda M2, no hiperleucocitaria <i>Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Guadalupe León, Gerardo Aristi Urista</i>	179 Bilateral amaurosis due to non hyperleukocytic acute myeloid leukemia M2 infiltration <i>Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Guadalupe León, Gerardo Aristi Urista</i>
185 Penfigoide gestacional: reporte de un caso <i>Joel Ángel Velázquez Razo, Norma Rodríguez Martínez, Ernesto Alcántar Luna, Efraín Rodríguez Mora</i>	185 Pemphigoid gestationis: a report of a case <i>Joel Ángel Velázquez Razo, Norma Rodríguez Martínez, Ernesto Alcántar Luna, Efraín Rodríguez Mora</i>
<hr/>	<hr/>
189 RINCÓN DEL INTERNISTA	189 THE INTERNIST'S CORNER

Medicina Interna de México

2003;19(3):129-30

Un nuevo código de ética

El pasado mes de octubre del 2002, la Secretaría de Salud publicó un Código de Conducta para el Personal de Salud, ignoro por qué no se ha difundido como sería de esperarse;¹ sin embargo, aparece en la página Web de la Secretaría. Lo redactó un grupo de trabajo que encabeza el Dr. Fernando Cano Valle, Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional de Bioética.

Su primer gran defecto es que lo realizó la autoridad con poca o nula participación de los grupos médicos gremiales o académicos; no participaron los grupos de enfermería o alguna organización de trabajadores de la salud. Esto último hace que aparezca, más bien, como una imposición y no como un código al que por convencimiento se adhieren los diferentes participantes en el proceso de atención a los enfermos o en las labores preventivas o de promoción de la salud.

Creo que el largo prevalecer del Juramento Hipocrático se debió a que era un documento que existía desde hacía muchos años y al que nos adheríamos, aunque muchas veces fuera por inercia y sin recapacitar, pero siempre de manera voluntaria, no importaba que gran parte de su contenido estuviera fuera de vigencia. Desde luego, un código realizado a través de la Sociedad Civil y, posteriormente, expuesto a críticas y a posible consenso, se antoja como la mejor opción, y me parece es la mayor ventaja del profesionalismo médico en el nuevo milenio, que propone e intenta difundir el American College of Internal Medicine, la American Society of Internal Medicine y la Federación Europea de Medicina Interna,² y que ya hemos comentado en otro editorial de nuestra revista.³ Alberto Lifshitz propone la necesidad de una nueva ética que permita abordar los problemas y necesidades de la medicina actual.⁴ Tanto él como Ruy Pérez Tamayo coinciden en que debe surgir de la sociedad civil y no basarse en prácticas o creencias religiosas.⁵ Además, también creo que debe ser una propuesta no gubernamental, pero que luego de ser analizada, consensada y aceptada por los involucrados debe ser admitida por los organismos gubernamentales.

El código de conducta para el personal de salud, indudablemente, contiene algunos o muchos aspectos de gran valía, tratados con profunda reflexión y enfocados claramente hacia el ejercicio de nuestra profesión. Un ejemplo de esto son algunos de los aspectos que el nuevo código enumera en relación con la formación y desarrollo de personal y de investigación, como el marcado con el número cuatro que, de manera clara, precisa cómo el respeto y el bienestar del paciente deben anteponerse a cualquier actividad de este tipo. Como suele pasar con este tipo de códigos, al final se vuelven un reglamento que marca cómo y en qué tiempos y espacios deben realizarse las actividades, situación que tiene más aspectos laborales, que aspectos éticos. En esta misma fracción le atribuye a la profesión médica la responsabilidad de verificar la seguridad y eficacia de las nuevas tecnologías médicas, situación que en mi opinión rebasa, con mucho, las obligaciones del médico y es, claramente, una obligación del Estado. Habría algunos otros aspectos dignos de comentar en relación con la enseñanza y la investigación.

Sin embargo, pasando a los temas puramente médicos o de trato con los pacientes, este nuevo código tiene también ciertos aspectos contrastantes. Si bien de manera muy clara, indubitable, trata la mayor parte de los aspectos éticos de la relación médico-paciente, en el mismo capítulo menciona los horarios en que el paciente debe ser alimentado y, más allá, establece el método y la obligación del uso de los cuadros básicos, que si bien en la mayor parte de las ocasiones pueden contener la mejor opción terapéutica para un paciente, en ocasiones puede no contenerla. En cuanto a lo que el código llama estándares de trato social, también de manera precisa aunque quizá de forma redundante, enumera las formas correctas de trato con los pacientes. Sin embargo, con exageración, propone la obligación del médico de ser ejemplo de vida sana al realizar ejercicio físico, situación que desde luego no es sólo obligación del médico sino de cualquier profesionista

y, quizá, de cualquier individuo, pero que en todo caso forma parte de la vida privada de cada individuo. Los llamados estándares de conducta laboral son eso: un reglamento laboral que no debería ser parte de un código de conducta, sino un reglamento para todo trabajador y no sólo de los dedicados a la salud.

Creo que al tener un inmenso aspecto positivo, el Código de Conducta para el Personal de Salud tiene un marcado aspecto oficialista. Desde luego que muchos de estos aspectos podrían subsanarse si se expone al análisis de los médicos y otros participantes en el trato con pacientes y sus agrupaciones.

Los médicos no nos hemos preocupado por participar en la elaboración de un código de ética, y nuestras agrupaciones deberían convocar a ello y así podría surgir un con-

cepto ético más realista, actual, práctico y flexible que resultara un marco conveniente a nuestro ejercicio.

Manuel Ramiro Hernández

Editor

REFERENCIAS

1. Código de conducta para el personal de salud. www.salud.gob.mx.
2. Sox HC. Medical professionalism in the new millennium: A Physician Charter. *Ann Intern Med* 2002;136 (3):243-6
3. Ramiro M. El compromiso del médico. *Med Int Mex* 2002;18 (3):117-8.
4. Lifshitz A. La revolución de la bioética. Su influencia sobre la ética médica. *Med Int Mex* 2002;18(6):307-12.
5. Pérez-Tamayo R. Ética médica laica. México: Fondo de Cultura Económica, 2003.

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

Artículo original

Concordancia del diagnóstico radiológico en neumología

Carlos Gerardo Esquivel Molina,* Armando Aguirre Díaz,** Asunción Macías Carrillo,*** Víctor Manuel Velasco Rodríguez,**** Verónica Araceli Martínez Ordaz¹

Resumen

Antecedentes: la radiografía de tórax posteroanterior y lateral es la unidad básica para el diagnóstico radiológico del tórax.

Objetivos: determinar la concordancia diagnóstica de un grupo de neumólogos adscritos a un centro hospitalario de tercer nivel.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y ciego para determinar el acuerdo diagnóstico de la radiografía de tórax entre cuatro neumólogos sin conocimiento del caso clínico y un radiólogo. Se interpretaron 40 radiografías distribuidas al azar: 20 con alteraciones radiológicas de tuberculosis pulmonar y 20 normales. Se realizaron dos evaluaciones con diferencia de 20 días. Se registró a) normalidad; b) cavitación; c) patrón de la trama aérea: fibroso, nodular, miliar y reticular; d) aparición de complicaciones: derrame pleural o adenopatía hiliar o parahiliar; y e) lateralidad de las lesiones. La concordancia se determinó mediante el cálculo de los principales índices de concordancia: concordancia cruda, índice κ e índice ϕ .

Resultados: las medidas de acuerdo fueron estadísticamente significativas. El mayor valor de la concordancia interneumólogo se obtuvo con los criterios de normalidad ($\kappa = .752$), ($\phi = .800$) y patrón reticular ($\kappa = .668$), ($\phi = .555$). La menor concordancia se obtuvo con la aparición de complicaciones y de patrón fibroso ($\kappa = .393$) ($\phi = .439$) y ($\kappa = .449$), ($\phi = .579$) respectivamente.

Conclusiones: la concordancia diagnóstica de radiografías de tórax entre neumólogos es similar a la reportada en la literatura mundial, la experiencia de los neumólogos mejora la interpretación, acorta el tiempo del diagnóstico y mejora la concordancia inter e intra observador.

Palabras clave: concordancia, radiografía de tórax.

Introducción

Las radiografías posteroanterior y lateral de tórax constituyen la base del diagnóstico radiológico del tórax y representan aproximadamente 40% del total de las radiografías que se realizan en Estados Unidos.¹⁻⁵ En los seres humanos, 80% de las percepciones sensoriales son de tipo

Abstract

Background: Posteroanterior and lateral chest radiography is the base of radiological diagnosis of thorax.

Objectives: To determine the inter- and intra-observer agreement for the interpretation of chest radiography in pneumology.

Material and methods: An observer agreement, prospective randomized and blind study was done. Two measuring with an interval of 20 days was carried out by four pneumologists. 40 chest radiographs were selected at random, 20 normal and 20 with lung tuberculosis abnormalities. The evaluation included: a) Normality, b) Cavitation, c) Pattern (fibrous, nodular, miliary, reticular), d) Complications (pleural overflow, hilar and parahilar adenopathy), and e) Uni and bilateral injuries. Intra and inter-observer agreement was determined through raw agreement (RA), chance-corrected agreement (kappa), chance-independent agreement (ϕ) with 95% confidence intervals.

Results: The global agreement between the pneumologists was $\kappa = 0.559$, $\phi = 0.616$ and intra pneumologist $\kappa = 0.540$, $\phi = 0.599$ with higher agreement inter and intra pneumologist for the criteria of normality ($\kappa = 0.752$, $\phi = 0.800$ and $\kappa = 0.784$, $\phi = 0.818$ respectively) and lower agreement for the existence of complications ($\kappa = 0.295$, $\phi = 0.369$ and $\kappa = 0.202$, $\phi = 0.268$). The clinical experience had great influence in a higher degree of inter-pneumologist agreement; the opposite happened in the intra-pneumologist.

Conclusions: Diagnostic agreement of chest radiographies among pneumologists is similar than that reported in world literature. The experience of pneumologists improves interpretation and inter and intra-observer agreement and shortens diagnosis time.

Key words: agreement, chance-corrected, chance-independent, experience, pneumologist.

visual, lo que permite interpretar el ambiente que nos rodea. En la interpretación de la telerradiografía de tórax intervienen muchos factores que dependen del observador, como su experiencia clínica y radiográfica, su capacidad visual, su actitud mental y su capacidad de análisis; además, el resultado depende de otros factores, como el ambiente,

la calidad de la radiografía, la distancia entre la placa y el observador, etcétera.⁶⁻¹¹

Se han efectuado varios estudios para evaluar el efecto de estos factores en el diagnóstico radiológico con los principales especialistas vinculados con la interpretación de las radiografías de tórax, como radiólogos, neumólogos y residentes de dichas especialidades. La variabilidad de los resultados reportados por los diferentes especialistas se ha valorado mediante la aplicación de índices de concordancia, como el índice kappa, comunicándose coeficientes de 0.71, 0.72 y 0.5, respectivamente. La concordancia, sin embargo, mejora en función del conocimiento que el médico observador tenga del caso que se estudia.^{6,9,14,15,17}

Objetivo

Determinar la concordancia del diagnóstico radiológico en un grupo de médicos especialistas en neumología adscritos a un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Diseño

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y ciego con cuatro neumólogos adscritos al Hospital de Especialidades número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Torreón, Coahuila.

Muestreo y tamaño de muestra

Las radiografías se distribuyeron al azar, mediante muestro aleatorio,¹⁹ y el tamaño de la muestra se calculó mediante el procedimiento para estimar proporciones, de acuerdo con la siguiente fórmula:²⁰

$$N = 4Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)/W^2 = 4(1.96)^2(.70)(1-.70)/.10^2 = 322$$

* Médico adscrito al servicio de medicina interna.

** Médico radiólogo adscrito al servicio de radiología e imagen.

*** Médico residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna.

Hospital de Especialidades núm. 71, Centro Médico Nacional Torreón, IMSS, Torreón, Coahuila.

**** Coordinador de investigación clínica, Delegación Coahuila, IMSS.

¹ Investigador tipo A del Sistema Nacional de Investigadores.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Av. Aconcagua núm. 160 Nte. Col. Cesar G. Meraz, CP 35169, Cd. Lerdo, Durango, México. Tel.: (01-871) 725-0312. E-mail: dan2isa@prodigy.net.mx, cgesqui@hotmail.com
Recibido: febrero, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

Evaluaciones

Se utilizaron 40 radiografías de tórax proyectadas en sentido posteroanterior: 20 radiografías obtenidas de pacientes con tuberculosis pulmonar y el resto de pacientes sanos. Cada una de las placas radiográficas fue evaluada por un radiólogo experto que conocía la evolución y el estado de salud de las personas a quienes se les habían tomado las radiografías.

Cada uno de los neumólogos incluidos en la presente investigación tuvo que interpretar dos radiografías diarias; en ninguno de los casos se les proporcionó información relativa al estado de salud ni la evolución clínica de los pacientes. Después de 20 días de descanso, las placas se les mostraron para su interpretación en el mismo orden que la primera ocasión.

La interpretación de cada radiografía se registró en una hoja elaborada ex profeso para ello, y se consideraron los siguientes parámetros: *a)* normalidad; *b)* cavitación; *c)* patrón de la trama aérea: fibrosis, nódulos, patrón miliar y patrón reticular; *d)* complicaciones: derrame pleural o adenopatía hiliar y parahiliar; y *e)* lateralidad de las lesiones, de acuerdo con los criterios radiológicos descritos por Fraser y Pare.³ Además, se consideraron la distancia entre la placa radiográfica y el observador, el tiempo requerido para su interpretación y las características individuales del observador, como edad, sexo, experiencia profesional y capacidad visual.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron para obtener la concordancia cruda, el coeficiente kappa, el coeficiente kappa ponderado y el índice phi. Todos estos índices son variables dicotómicas independientes. El cuadro 1 muestra las fórmulas utilizadas en el presente estudio determinadas con base en una tabla de dos posibilidades.

El análisis de la significación estadística de los resultados obtenidos en el presente estudio se realizó mediante la prueba de la hipótesis con *z* para variables dicotómicas (IC 95%) y métodos de estadística descriptiva aplicados mediante el programa SPSS versión 8.0 y Excel de Microsoft 2000. La interpretación de los resultados de los índices de concordancia se realizó con base en los siguientes parámetros: valores menores a cero: *ningún acuerdo*; valores entre 0.0 y a 0.2: *acuerdo mínimo*; valores entre 0.21 y 0.4: *acuerdo regular*; valores entre 0.41 y 0.6: *acuerdo bueno*; valores entre 0.61 y 0.8: *acuerdo excelente*; y valores entre 0.81 y 1.0: *acuerdo casi perfecto*.^{9,16,21,25}

Cuadro 1. Matriz de cálculos sobre la concordancia de los hallazgos radiológicos

Primera evaluación	Segunda evaluación	
	Presente	Ausente
Presente	a	b
Ausente	c	d

Definición de términos:

Concordancia cruda: $(a + d)/(a + b + c + d)$

Kappa: $(\text{Acuerdo observado} - \text{acuerdo esperado}) / (1 - \text{acuerdo esperado})$

Acuerdo observado: $(a + d)/(a + b + c + d)$

Acuerdo esperado: $[(a + b)(a + c)/(a + b + c + d)] + [(c + d)(b + d)/(a + b + c + d)]$

Odds ratio (OR): ad/bc

Índice Phi: $[(OR)^{1/2} - 1] / [(OR)^{1/2} + 1] = [(ad)^{1/2} - (bc)^{1/2}] / [(ad)^{1/2} + (bc)^{1/2}]$

Resultados

Se incluyeron cuatro médicos especialistas en neumología, cuya edad promedio fue de 45.25 ± 9.3 años, y cuya experiencia profesional promedio fue de 14.25 ± 11.4 años. El tiempo promedio requerido por cada especialista para interpretar la radiografía fue de 59.37 ± 28.75 segundos y la distancia promedio entre la placa radiográfica y el observador fue de 117.5 ± 90.32 centímetros. Sólo dos de los neumólogos incluidos usaban anteojos (cuadro 2).

La concordancia del diagnóstico establecido por un mismo observador varió en función del parámetro evaluado. La normalidad fue el criterio con mayor concordancia intra-observador, de acuerdo con los resultados de los índices correspondientes: concordancia cruda: 0.893; kappa: 0.784 y phi: 0.818; seguido de la cavitación: concordancia cruda: 0.9; kappa: 0.736 y phi: 0.790

La menor concordancia intra-observador, en cambio, se encontró en la capacidad para evaluar la aparición de complicaciones y el patrón nodular: concordancia pura: 0.793; kappa: 0.686 y phi: 0.268; y concordancia pura: 0.806; kappa: 0.423 y phi: 0.490, respectivamente.

Cuadro 2. Características de los médicos incluidos

Médico	Edad	Experiencia	T	D	Radiografías		Visión	
					1	2	N	C
1	35	2	95	60	40	40		X
2	40	8	55	60	40	40	X	
3	51	21	25	250	40	40	X	
4	55	26	62.5	100	40	40		X
Total	181	57	237.5	470	160	160	2	2
Media	45.25	14.25	59.37	117.5	320	4		
D.E.	9.3	11.4	28.75	90.32				

N: visión normal; C: visión corregida; 1: primera medición; 2: segunda medición; T: tiempo de observación; D: distancia de observación.

La concordancia inter-observador, de acuerdo con los resultados de la presente investigación, fue alta en los casos de normalidad y localización de las lesiones: concordancia cruda: 0.876; kappa: 0.752 y phi: 0.8; y concordancia pura: 0.768; kappa: 0.639 y phi: 0.672, respectivamente. En este mismo contexto, los valores más bajos de concordancia correspondieron a la evaluación de las complicaciones y el patrón reticular (cuadro 3).

En el cuadro 4 se muestran los coeficientes de concordancia inter-observador de acuerdo con la experiencia de los neumólogos, debido a su relación con la capacidad de establecer seis de los parámetros radiológicos evaluados. Esta característica del observador, sin embargo, no tuvo relación con su capacidad para establecer las complicaciones y el patrón fibroso.

Discusión

En el presente estudio, la concordancia global inter-observador y la concordancia entre los resultados del radiólogo en comparación con los neumólogos fue de 0.616 y 0.622, respectivamente. La concordancia global intra-observador, en cambio, fue de 0.599

Con base en los criterios de Landis y Koch,^{9,21,24,25} los primeros dos resultados pueden clasificarse como excelentes, en tanto que el correspondiente a la variabilidad de cada observador sólo puede clasificarse como bueno. Sin embargo, cuando la concordancia se califica con base en el índice kappa no es posible establecer los mismos resultados (cuadro 3).

Los estudios similares que evalúan la concordancia entre radiólogos, neumólogos y médicos residentes, reportaran valores de kappa ponderada de 0.72, 0.71 y 0.5, respectivamente, con un margen de error que varía entre 15 y 40%.⁶⁻⁹ Los resultados de la presente investigación son similares en función de la escala propuesta por Landis y

Koch;²⁵ sin embargo, al realizar la comparación numérica nuestros resultados son menores. La concordancia global, por lo tanto, es buena.

El índice phi es una evaluación independiente del azar, propuesta para realizar mediciones binarias de concordancia entre observadores y tiene tres ventajas en comparación con la concordancia cruda y el índice kappa: los investigadores pueden encontrar valores similares del índice phi si el resultado tiene la misma probabilidad de ser positivo o negativo, o cuando los resultados positivos predominan en relación 9:1 con respecto a los resultados negativos, lo que no puede esperarse cuando se determina el índice kappa ponderado. En segundo lugar, el índice phi nos permite obtener valores más apegados a la realidad y genera intervalos de confianza más estrechos (cuadro 4); y, por último, nos permite probar si la diferencia de concordancia entre sujetos pareados es significativa, lo que no permite el índice kappa.^{9,23-25} Al analizar la diferencia de los índices de concordancia, con base en la experiencia profesional de los neumólogos (cuadro 4), se observó que la mayor parte de los criterios calificados no varía, excepto en el caso de complicaciones y la evaluación del patrón fibroso. Con respecto a la identificación de este último, la concordancia es mayor entre los neumólogos con más experiencia (kappa: 0.495 contra kappa: 0.409); sin embargo, dicha diferencia no es significativa y los intervalos de confianza son más amplios, lo que puede relacionarse con el tamaño de la mues-

tra o con la poca especificidad de la definición operativa de fibrosis en una radiografía de tórax, a diferencia de la existencia o ausencia de otras alteraciones, como nodulación o cavitación.

El tiempo requerido para la interpretación de una radiografía de tórax, de acuerdo con la literatura especializada, varía entre 20 y 30 segundos.^{7,14} En el presente estudio, el tiempo promedio requerido por los especialistas incluidos fue de 43.5 segundos en el caso de los neumólogos con más de 10 años de experiencia, y de 75 segundos en el caso de los especialistas menos experimentados. Esta diferencia puede deberse a la mayor habilidad de los primeros para reconocer las variantes anatómicas normales, los signos radiológicos, las manifestaciones radiológicas poco frecuentes de las enfermedades torácicas y los artefactos que interfieren en la interpretación de una radiografía, cuando su calidad no es la adecuada.

La distancia utilizada por los especialistas en el presente estudio varió en función de su experiencia; aunque de manera general, el valor promedio fue de 117.5 ± 90.32 centímetros. En el caso de los neumólogos con más de 10 años de experiencia esta distancia fue de 175 centímetros, y en el caso de los especialistas menos experimentados fue de 60 centímetros en promedio. Los resultados obtenidos en la presente investigación difieren de los reportados por Kundel y Calvin,⁹ quienes reportan que la distancia promedio usada por una persona con visión corregida es de 70 centímetros en promedio.

Cuadro 3. Concordancia global entre neumólogos y el radiólogo

Criterio evaluado	Interneumólogo			Concordancia Neumólogo-radiólogo			Intraneumólogo		
	%C	κ	ϕ	%C	κ	ϕ	%C	κ	ϕ
Normalidad	0.876	0.752	0.800	0.927	0.856	0.888	0.893	0.784	0.818
Cavitación	0.850	0.576	0.643	0.891	0.735	0.814	0.900	0.736	0.790
Patrón fibroso	0.799	0.449	0.579	0.769	0.444	0.536	0.847	0.611	0.668
Patrón nodular	0.793	0.498	0.638	0.803	0.481	0.539	0.806	0.423	0.490
Patrón miliar	0.795	0.501	0.604	0.799	0.492	0.589	0.815	0.454	0.515
Patrón reticular	0.700	0.668	0.555	0.806	0.577	0.688	0.762	0.431	0.543
Complicaciones	0.743	0.393	0.439	0.748	0.411	0.482	0.706	0.202	0.268
Localización	0.768	0.639	0.672	0.824	0.720	0.765	0.793	0.686	0.702
Acuerdo global	0.790	0.559	0.616	0.820	0.589	0.662	0.815	0.540	0.599

%C: concordancia cruda; κ : kappa ponderado; ϕ : phi.

El presente estudio se diseñó para evaluar la concordancia del diagnóstico radiológico en médicos que no conocían el estado de salud ni la evolución de los pacientes a quienes se les realizaron las radiografías lo que, seguramente, influyó en el resultado. Lawrence y col.,¹⁰ en 1990, reportaron los resultados de un estudio de concordancia realizado con cinco radiólogos expertos, a quienes se les dieron 140 radiografías para interpretar y de las que no en todos los casos tenían información del estado clínico de los pacientes. Los autores de dicha investigación no encontraron diferencias significativas entre el resultado final y el conocimiento previo del radiólogo sobre el caso que se estudiaba. Cook y col., por otro lado,²⁶ concluyeron que la concordancia diagnóstica inter-observador aumenta en función de la información que el médico tenga del estado de salud y la evolución del paciente cuya radiografía interpreta. Dicho estudio evaluaba la concordancia entre un grupo de ocho médicos especialistas en medicina del paciente en estado crítico y un radiólogo, y se basaba en la capacidad de interpretación diagnóstica de un conjunto de radiografías obtenidas de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Los valores del índice phi obtenidos en dicha investigación fueron de 0.53 en el caso de los médicos intensivistas y de 0.75 en el caso del médico radiólogo; estos valores cambiaron a 1.0 y 0.26, respectivamente, cuando los datos clínicos de cada paciente se dieron a conocer.

El tamaño de la muestra para cada una de las variables calificadas, la variedad de lesiones parenquimatosas y de la pleura que distinguen a la tuberculosis pulmonar y la falta de la radiografía lateral de tórax que complementa el protocolo diagnóstico, constituyen los principales factores que pueden limitar e influir los resultados de la presente investigación (cuadro 4).

Conclusiones

La concordancia de la interpretación de los estudios radiográficos de tórax en la población investigada es similar a la reportada en la literatura mundial; sin embargo, es necesario evaluar las definiciones operativas de los signos radiográficos e implantar estrategias educativas que permitan unificar los criterios diagnósticos utilizados en la interpretación de la proyección posteroanterior de tórax.

Cuadro 4. Concordancia interneumólogo con base en la experiencia profesional individual

Criterio evaluado	Experiencia mayor a 10 años			Experiencia menor a 10 años			Z	P
	%C	k	φ	IC 95%	φ	IC 95%		
Normalidad	0.825	0.639	0.643	0.533 a 0.744	0.890	0.802 a 0.847	3.62	0.00
Cavitación	0.837	0.483	0.584	0.373 a 0.593	0.703	0.566 a 0.772	2.42	0.00
Patrón fibroso	0.787	0.402	0.461	0.294 a 0.509	0.533	0.385 a 0.604	1.18	0.120 NS
Patrón nodular	0.725	0.368	0.576	0.262 a 0.474	0.699	0.523 a 0.735	3.42	0.00
Patrón miliar	0.710	0.348	0.509	0.244 a 0.452	0.700	0.550 a 0.759	4.08	0.00
Patrón reticular	0.700	0.346	0.409	0.242 a 0.450	0.702	0.355 a 0.750	3.96	0.00
Complicaciones	0.737	0.352	0.379	0.247 a 0.457	0.499	0.325 a 0.543	1.06	0.145 NS
Localización	0.712	0.558	0.580	0.449 a 0.667	0.765	0.622 a 0.819	2.17	0.00

%C: concordancia pura; k: kappa ponderado; φ: phi.

REFERENCIAS

1. Casanova R, Pedrosa CS. Departamento de imagen. En: Álvarez P, editor. Diagnóstico por imagen. Madrid: Editorial Médica Interamericana, 1985;pp:1-14.
2. Bañuelos AO. Centenario de la primera radiografía hecha en Guadalajara, el 4 de abril de 1987. *Rev Mex Radiol* 1998;52:86.
3. Fraser RG, Pare PJ, Fraser RS, Genereux GP. *Diagnosis of diseases of the chest*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
4. Doi K, Giger ML, Nisbikawa RM, Hoffmann KR, MacMahon H, Schmidt RA, *et al*. A useful clinical tool for computer-aided diagnosis by quantitative analysis of radiographic images. *Acta Radiol* 1993;34:426-39.
5. Glaser GH, Muka E, MSE, Sageel SS, Jost GR. New techniques in chest radiography. *Radiol Clin North Am* 1994;32:711-28.
6. Yemsbalrny J, Harkness J, Kennedy B. Role of dual reading in mass radiography. *Am Rev Tuberculosis* 1950;61:443-64.
7. Brogdon BG, Kelsey CA, Moseley RD Jr. Factors affecting perception of pulmonary lesions. *Radiol Clin North Am* 1983;21:633-54.
8. Oestmann JW, Greene R, Kusbner DC, Bouguin PM, Linetsky L, Llewellyn HJ. Lung lesions. Correlations between Beijing time and detection. *Radiology* 1988;166:451-3.
9. Kundel HL, Nodine CF. Interpreting chest radiographs without visual search. *Radiology* 1975;116:521-32.
10. Lawrence C, Good B, Eelkema E. The effect of clinical history on chest radiograph interpretations in a PACS environment. *Invest Radiol* 1990;25:670-4.
11. Rico MF, Múgica HJ, Fernández GG, González HA. Concordancia diagnóstica en la interpretación de radiografías de tórax entre residentes de tercer año de radiología y neumología. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:288-91.
12. Wood BP. Visual expertise. *Radiology* 1999;211:1-3.
13. Kundel HL, Nodine CF. A visual concept shapes image perception. *Radiology* 1983;146:363-8
14. Christensen EE, Murry CC, Holland K, Reynolds J, Landay MJ, Moore JG. The effect of search time on perception. *Radiology* 1981;138:361-5.
15. Robinson PJ, Wilson D, Coral A, Murphy A, Verow P. Variation between experienced observers in the interpretation of accident and emergency radiographs. *Br J Radiol* 1999;72:323-30.
16. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999;116:1347-53.
17. Melbye H, Dale K. Future observer variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 1992;33:79-81.
18. Tudor GR, Finlay D, Tabú N. An assessment of inter-observer agreement and accuracy when reporting plain radiographs. *Clin Radiol* 1997;52:235-8.
19. Cañedo DL. Diseño estadístico de la muestra. En: *Investigación clínica*. Madrid: Nueva Editorial Interamericana, 1987;pp:143-58.
20. Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica*. Amsterdam: Heartcurt Brace, 1997;pp:235.
21. Fajardo GA, Yamamoto KL, Garduño EJ, Hernández HD, Martínez GM. Consistencia y validez de una medición en la investigación clínica pediátrica. Definición, evaluación y su interpretación. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:367-81.
22. McLure M, Willett WC. Misinterpretation and misuse of the Kappa static. *Am J Epidemiol* 1987;126:161-9.
23. Cook RJ, Farewell VT. Conditional inference for subject-specific and marginal agreement: two families of agreement measures. *Can J Stat* 1995;23:333-44.
24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
25. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, *et al*. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:85-90.

Artículo original

Principales causas de linfadenopatía de los casos atendidos en un servicio de medicina interna

José Carlos Rangel Portilla,* Rocío Bermúdez Rocha*

Resumen

Antecedentes: la linfadenopatía es un problema diagnóstico que se atiende con mucha frecuencia en el departamento de medicina interna y se relaciona con procesos infecciosos, inmunológicos, neoplásicos u otras causas de rápida evolución y deterioro clínico; por ello es imperativo establecer el diagnóstico lo antes posible.

Objetivo: informar las causas de linfadenopatía en este Departamento.

Material y métodos: se analizó el género, la edad, el tiempo de evolución, los signos y síntomas acompañantes, el diagnóstico, los hallazgos histopatológicos y los estudios clínicos de los pacientes seleccionados.

Resultados: se estudiaron 42 pacientes, 23 hombres (54.8%) y 19 mujeres (45.2%) con una edad promedio de 50.4 ± 19.6 años. El tiempo de evolución fue de 4.1 ± 7.4 meses. La linfadenopatía generalizada predominó en 24 casos (57.1%). Hubo 23 casos con neoplasias (76.2%) seguidos por infecciones ($n=8$, 19%), causas diversas ($n=4$, 9.5%), inflamatorias no infecciosas ($n=3$, 7.1%) y en cuatro casos el origen no se determinó. La pérdida ponderal fue el signo acompañante más frecuente. El riesgo relativo para una causa inflamatoria no infecciosa en el grupo de edad entre 18-30 años fue de 7.7 (IC 95%, 0.62-96.6) y para origen neoplásico en el grupo de edad entre 51-80 años de edad fue de 2.5 (IC 95%, 0.73-9.01).

Conclusiones: las neoplasias son causa común de linfadenopatía, de manera independiente de la edad del paciente, que se atienden en un hospital de referencia. Sin embargo, debe sospecharse neoplasia en los pacientes mayores de 50 años de edad con linfadenopatía y en los sujetos menores de 30 años, es más probable una enfermedad inflamatoria no infecciosa.

Palabras clave: causas, diagnóstico, linfadenopatía.

* Departamento de medicina interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dr. José Carlos Rangel Portilla. Seris y Zaachila s/n Col. La Raza, México, DF, CP 02990. Tel.: 5724-5900, ext. 1309. E-mail: dr_rangelp@yahoo.com.mx
Recibido: marzo, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

Abstract

Background: Lymphadenopathy is a diagnostic problem frequently attended in internal medicine, which is associated with infectious, immunological, neoplastic or other causes of rapid evolution and clinical deterioration; it is imperative to establish the diagnosis as early as possible.

Objective: To inform the causes of lymphadenopathy in our Department.

Material and methods: We included patients with lymphadenopathy. We analyzed gender, age, time of evolution, symptoms and signs associated, diagnosis, histopathological findings and the auxiliary diagnostic studies that were used.

Results: We studied a total of 42 patients, 23 men (54.8%) and 19 women (45.2%) with an average age of 50.4 ± 19.6 years. The time of evolution of lymphadenopathy was 4.1 ± 7.4 months. Generalized lymphadenopathy predominated in 24 cases (57.1%). The neoplasms were present in 23 cases (76.2%) followed by the infectious causes ($n=8$, 19%), miscellaneous ($n=4$, 9.5%), non-infectious inflammatory diseases ($n=3$, 7.1%) and finally, in four cases an etiology could not be determined. Loss of weight was the most associated sign. The RR for a non-infectious inflammatory etiology in the group of age between 18 and 30 years-old was 7.7 (IC 95%, 0.62-96.6) and for a neoplastic etiology in the group of age of 51-80 years-old was 2.5 (IC 95%, 0.73-9.01).

Conclusions: Neoplasms are frequent causes of lymphadenopathy in a reference hospital independently of the patient's age. However, it should be suspected a neoplasm in patients older than 50 years old with lymphadenopathy; in subjects younger than 30 years-old a non-infectious inflammatory disease is more probable.

Key words: causes, diagnosis, lymphadenopathy.

Introducción

La linfadenopatía constituye un verdadero problema diagnóstico dada la gran variedad de causas, y es un reto frecuente en la práctica clínica de médicos internistas, cirujanos, hematólogos, oncólogos y otros especialistas. La metodología para llegar al diagnóstico correcto depende de la capacidad del médico para tomar la historia clínica y soli-

citar adecuadamente los estudios de laboratorio y gabinete pertinentes.¹ Los aspectos esenciales que deben considerarse cuando se trata a un enfermo con linfadenopatía son: la edad, la localización, el tiempo de evolución y los signos y síntomas acompañantes.^{2,3} Estudios previos ponen de manifiesto que la edad es el factor más importante para predecir la probabilidad de que la linfadenopatía sea secundaria a un trastorno benigno o maligno.³⁻⁵ En la mayor parte de los estudios publicados se insiste en la localización de la linfadenopatía cervical, restándole importancia a la de localización axilar, inguinal, hiliar, abdominal y de otros sitios.⁶⁻¹⁴

En la actualidad no se cuenta con información casuística local relacionada con las causas más frecuentes de linfadenopatía ni su estrecha relación con procesos neoplásicos, inmunológicos, infecciosos y otras causas de rápida evolución y deterioro clínico; es imperativo establecer en cada caso el diagnóstico con prontitud para ofrecer la terapéutica apropiada.

El objetivo de este informe es mencionar las causas principales de linfadenopatía de los casos atendidos en este Departamento; además, establecer una relación entre la edad, el sexo, la localización y los signos y síntomas acompañantes.

Material y métodos

En este estudio descriptivo realizado en el departamento de medicina interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, se incluyeron todos los pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, cuyo motivo de ingreso fue linfadenopatía, del 1 de enero del 2001 al 30 de agosto del 2002.

Se analizó la edad, dividida en forma arbitraria en tres grupos (18-30 años, 31-50 años y ≥ 51 años), el género, el tiempo de evolución de la linfadenopatía, la localización, los signos y síntomas acompañantes; los auxiliares de laboratorio y gabinete empleados, así como el diagnóstico final, dividido en cuatro categorías (neoplasias, infecciosas, inflamatorias no infecciosas y diversas) empleando la estadística descriptiva; así mismo, se determinaron los riesgos relativos con intervalos de confianza de 95% como medida de asociación para las variables mencionadas con el método de límites exactos.

Resultados

Se incluyeron 42 pacientes: 23 hombres (54.8%) y 19 mujeres (45.2%) con una edad promedio de 50.4 ± 19.6 años. El tiempo

de evolución promedio desde la aparición de la linfadenopatía hasta el diagnóstico fue de 4.1 ± 7.4 meses (1-36 meses); predominó la linfadenopatía generalizada (57.1%) seguida de la cervical y la abdominal. La pérdida de peso fue la manifestación acompañante sobresaliente seguida de fiebre, hepatomegalia, diaforesis y esplenomegalia (cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas de los casos

Característica	Núm. de casos	Porcentaje
Género:		
femenino	19	45.2
masculino	23	54.8
Edad (intervalo)		
18-30 años	10	23.8
31-50 años	9	21.4
51-80 años	23	54.8
Tiempo de evolución		
< 2 meses	12	28.6
2-4 meses	23	54.8
4-6 meses	4	9.5
> 6 meses	3	7.1
Localización de la linfadenopatía		
generalizada	24	57.1
cervical	9	21.4
abdominal	7	16.7
inguinal	1	2.4
supraclavicular	1	2.4
Signos y síntomas asociados		
pérdida de peso	32	76.2
fiebre	22	52.4
hepatomegalia	17	40.5
esplenomegalia	8	31
diaforesis	13	19

Los procedimientos diagnósticos utilizados, en orden de frecuencia, fueron: pruebas serológicas (95.24%), sonografía (92.83%), tomografía axial computada (92.83%), cultivos bacteriológicos (90.48%), pruebas inmunológicas (78.57%). La biopsia ganglionar se realizó en 34 casos (80.95%), de los cuales en 61.7% ($n=21$) se confirmó malignidad. Nueve pacientes (21.43%) se sometieron a laparotomía exploradora protocolizada para llegar a una conclusión diagnóstica. Las neoplasias fueron la causa más frecuente (54.8%), predominando las de origen hematológico, específicamente, el linfoma no Hodgkin. Las infecciones ocuparon el segundo lugar, la tuberculosis se identificó con mucha frecuencia. Cuatro casos correspondieron a causas diversas y en el mismo número de pacientes no se pudo establecer el diagnóstico (dos por defunción y dos por alta voluntaria). En el resto, la causa fue de origen inflamatorio no infeccioso (cuadro 2).

Cuadro 2. Causas de linfadenopatía encontradas

<i>Origen</i>	<i>Núm. de casos</i>	<i>Porcentaje</i>
Neoplasias	23	54.9
linfoma no Hodgkin	10	43.5
linfoma de Hodgkin	4	17.4
leucemia granulocítica crónica	1	4.3
carcinoma de vesícula biliar	2	8.6
carcinoma gástrico	1	4.3
carcinoma testicular	2	8.6
carcinoma adenoescamoso pulmonar	1	4.3
sarcoma estromal de primario desconocido	1	4.3
hígado metastático de primario desconocido	1	4.3
Infeciosas	8	19
tuberculosis ganglionar	3	37.5
enfermedad periodontal	2	25
tuberculosis sistémica	1	12.5
mononucleosis infecciosa	1	12.5
hepatitis C	1	12.5
Inflamatorias no infecciosas	3	7.1
lupus eritematoso sistémico	1	33.3
anemia hemolítica autoinmune	1	33.3
cirrosis biliar primaria	1	33.3
Diversas:	4	9.5
No determinadas	4	9.5

Cuadro 3. Riesgos encontrado por grupo de edad y causa de la linfadenopatía

<i>Intervalo de edad</i>	<i>Causa</i>	<i>RR (IC 95%)*</i>
18-30 años	infecciosa	2.3 (0.44-12.1)
	inflamatoria no infecciosa	7.7 (0.62-96.6)
	neoplásica	0.4 (0.1-1.9)
	diversa	0.3 (0.43-3.6)
31-50 años	infecciosa	0.4 (0.4-4.3)
	inflamatoria no infecciosa	1.9 (0.1- 24.1)
	neoplásica	0.68 (0.13-2.6)
	diversa	2.8 (0.5-15)
51-80 años	infecciosa	0.78 (0.1-3.6)
	inflamatoria no infecciosa	-
	neoplásica	2.5 (0.7-9)
	diversa	0.7 (0.1-3.6)

* Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%).

Sólo el riesgo para una causa inflamatoria no infecciosa en el grupo de edad de entre 18 y 30 años fue significativo (RR=7.7, IC 95%, 0.62-96.6), lo mismo que para el origen neoplásico en el grupo de edad de 51-80 años (RR=2.5, IC

95%, 0.73-9.01, cuadro 3). La estadística no fue significativa entre la causa de la enfermedad con el género, la localización, el tiempo de evolución y los signos y síntomas acompañantes.

Discusión

La linfadenopatía es un problema común que afecta a pacientes de todas las edades, aunque su verdadera incidencia se desconoce; sus causas pueden variar dependiendo de las características del lugar donde se atiende al enfermo (es decir, si se trata de un primer nivel de atención o de un hospital de referencia). En esta serie se demostró que las causas malignas son las más frecuentes a diferencia de otros estudios publicados (61.7% vs 40-48%).

Algunos estudios determinan que la posibilidad de diagnosticar una lesión benigna disminuye conforme aumenta la edad del enfermo, de tal forma que las causas infecciosas se diagnostican más en los adultos menores de 30 años de edad y las neoplasias en los mayores de 50;³⁻⁵ sin embargo, con la información obtenida, no se pudo corroborar que la edad fuera un factor pronóstico de benignidad o malignidad.

La linfadenopatía no es una manifestación aislada y, por lo común, se acompaña de pérdida ponderal, fiebre, diaforesis, hepatomegalia y esplenomegalia. Existen causas que tampoco ayudan a diferenciar entre malignidad y benignidad ya que se encontraron en casos de mononucleosis infecciosa y en el linfoma no Hodgkin.

En cuanto a su topografía sólo con la de distribución generalizada se sospecha malignidad, sobre todo de origen hematológico.

Aunque los riesgos estimados para el origen, de acuerdo con la edad, no fueron estadísticamente significativos en ningún caso, debido a la amplitud en los intervalos de confianza por el pequeño número de pacientes incluidos, se considera que la información obtenida sirve como guía en el protocolo de estudio del enfermo con linfadenopatía.

El conocimiento del diagnóstico diferencial y las interrelaciones existentes entre las distintas características de las linfadenopatías y los hallazgos de los estudios de laboratorio y gabinete complementarios permitirán estable-

cer una mejor orientación y mayor prontitud en la ruta diagnóstica y, por lo tanto, proporcionar una terapéutica oportuna.

REFERENCIAS

1. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine* 2000;79:338-47.
2. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20:570-82.
3. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2000;75: 723-32.
4. Lee Y, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: A statistical study. *J Surg Oncol* 1980;14:53-60.
5. Estrada S. La linfadenopatía como problema diagnóstico. En: *Temas de medicina interna: problemas del diagnóstico*. México: Interamericana-McGraw Hill, 1994;11(1):pp:119-41.
6. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: Criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991;180:319-22.
7. Winterbauer R, Belic N, Moores K. A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Intern Med* 1973;78:65-71.
8. Lee YT, Terry R, Lukes RJ. Biopsy of peripheral lymph nodes. *Am Surg* 1982; 48:536-9.
9. Shala A, Webber C, Marti J. Fine needle aspiration in the diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Am J Surg* 1986;152:420-3.
10. Van den Brekel MWM, Stel HV, Castelijns JA. Cervical lymph node metastasis: Assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990;177:379-84.
11. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes. CT and MR criteria and differential diagnosis. *Am J Radiol* 1992;158-61.
12. Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph nodes disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:388-96.
13. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imagines-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classification. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:388-96.
14. King AD, Ahuja AT, Metreweli C. MRI of tuberculous cervical lymphadenopathy. 1999;23:244-7.

Artículo original

Traumatismo del oído. Hallazgos clínicos y por imagen. Experiencia en el Hospital Juárez de México

Enrique Granados Sandoval,* Irma Elizalde Acosta,* Lila Bautista Monterrosas,* Kenia Yanira Baños Hernández,** Agustín Trejo Pimentel,*** Gustavo A. Casián Castellanos*

Resumen

Antecedentes: el incremento indiscriminado de accidentes automovilísticos, consecuencia del alcoholismo entre una población en aumento de jóvenes, ha propiciado que el traumatismo craneal sea la primera causa de lesión del hueso temporal.

Objetivos: clasificar y evaluar el tipo de fractura o lesión ósea por traumatismo de la región temporal en un grupo de 33 pacientes del Hospital Juárez de México.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con traumatismo en el oído (fractura del hueso temporal) atendidos en el hospital entre el mes de enero del 2000 y enero del 2002. A todos los pacientes se les realizó, en la región temporal, una tomografía axial computada de alta resolución con algoritmo para hueso, con cortes axiales y coronales.

Resultados: el tipo de fractura más frecuente del hueso temporal fue el longitudinal (25, 75.75%), seguido por el transversal (6, 18.18%).

Conclusiones: la tomografía axial computada es el mejor método de diagnóstico por imagen para evaluar y decidir la conducta terapéutica, que dependerá del grado de lesión o de fracturas del oído.

Palabras clave: fracturas del oído, longitudinales, trasversales, tomografía computada.

Abstract

Background: The increase of automobile accidents, due to the raised alcoholism at earlier ages, has led to the fact that cranial trauma is the main cause of temporal bone injury.

Objectives: To classify and assess the type of bone fracture or lesion due to trauma of temporal region in 33 patients from Hospital Juarez de Mexico.

Material and methods: It was conducted a retrospective study, in which all patients with ear trauma (temporal bone fracture) were included, from January 2000 to January 2002. All patients were submitted to high-resolution computed axial tomography with algorithm to bone at temporal region with axial and coronal sections.

Results: The most frequent type of temporal bone fracture was the longitudinal one (25, 75.75%), followed by the transversal one (6, 18.18%).

Conclusions: Computed tomography is the best image diagnostic method to assess and decide the management, according to the lesion degree or the presence of ear fractures.

Key words: ear fractures, longitudinal and transversal fractures, computed tomography.

* Médico radiólogo.

** Médico otorrinolaringólogo.
Hospital Juárez de México.

*** Médico Radiólogo, Hospital 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Enrique Granados Sandoval. Hospital Juárez de México. Avenida Instituto Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas. CP 07760, México, DF. Tel.: 5771-3935 y tel./fax: 5754-8729. E-mail: publibag@prodigy.net.mx, publigs@terra.com.mx

Recibido: febrero, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

Introducción

Las fracturas del hueso temporal suceden en aproximadamente 15% de los pacientes que sufren un traumatismo craneoencefálico. Los accidentes automovilísticos representan el 60% de las causas, con una mortalidad directa del 13%.^{1,3,5}

La fractura longitudinal, que corre a lo largo de la pirámide petrosa, representa entre 70 y 80% de los casos. Este tipo de fractura sucede por traumatismo de las regiones temporal y parietal. La fractura longitudinal es menos peli-

grosa para los mecanismos cocleares y vestibulares, pero más nociva para los mecanismos de conducción del oído medio. Se le relaciona con hemotímpano y desgarro de la membrana timpánica. El techo del oído medio, en forma secundaria con la parálisis facial, puede aparecer en forma tardía.^{4,6,7,8}

Las fracturas transversas son menos comunes, representan del 20 al 30% de los traumatismos del oído, se extienden desde la pirámide petrosa hasta la fosa craneal media, siguen a los agujeros yugular, condíleo y a través del meato auditivo interno y la cápsula laberíntica. Pueden destruir el sistema vestibular y la cóclea y provocar una lesión por sección del nervio facial, en consecuencia parálisis inmediata. Las fracturas transversas producen lesión de la ventana oval y redonda, alteran el estribo y hemotímpano, y la fístula de líquido cefalorraquídeo.^{9,10}

Los rápidos avances en la tecnología médica han contribuido de manera muy importante a mejorar la radiología del hueso temporal. Las placas convencionales de Towne, Stenvers, Hirtz y Schuller tienen apenas una confiabilidad diagnóstica del 40 al 50% que depende del observador que, además, está en función de obtener una buena placa debido a las condiciones en que se encuentra el paciente. Ésta es la razón por la que se utiliza, como mejor método diagnóstico, la tomografía computada de alta resolución con detalle para hueso. Debido a su alta especificidad y sensibilidad diagnósticas, superiores al 90%, puede realizarse incluso en las peores condiciones clínicas para el paciente.¹³⁻¹⁷

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes con traumatismo en el oído (fractura de hueso temporal) que se atendieron en el hospital entre el mes de enero del 2000 y enero del 2002. El total de la muestra fue de 33 pacientes; a todos se les realizó tomografía axial computada de alta resolución con algoritmo para hueso en la región temporal, con cortes axiales y coronales. La técnica aplicada fue la de 1 mm de espesor de corte y 1 mm de desplazamiento de mesa. Cada oído se magnificó por separado, aproximadamente de tres a cuatro veces su tamaño normal. Los rangos de ventana oscilaron entre 4,000 y 4,500. En ninguno de los casos fue necesario ocupar medio de contraste intravenoso. El equipo de tomografía utilizado fue de la marca General Electric, tipo Saytec.^{1,9,20,21}

Resultados

Se incluyeron 31 hombres (94%) y 2 mujeres (6%). El rango de edad fue de 5 a 58 años, con promedio de 32.42 años. Las causas de la fractura del hueso temporal fueron: accidente automovilístico (19 pacientes), traumatismo directo por agresión (8 casos) y traumatismo directo por caídas (6 pacientes). El cuadro 1 muestra los síntomas más frecuentes. Se efectuó una revisión de los estudios tomográficos (cuadro 2 y figuras 1 a la 10). Los cuadros 3 al 6 muestran los resultados principales.

Cuadro 1. Síntomas más frecuentes de los pacientes con fractura del hueso temporal

Síntoma	Núm. de casos (%)
Otorragia	23 (69.6)
Hipoacusia	16 (48.48)
Vértigo	16 (48.48)
Parálisis facial	13 (39.39)
Acúfeno	9 (27.27)
Cefalea	9 (27.27)
Otorraquia	3 (9.09)
Plenitud aurial	3 (9.09)
Otorrea	1 (3.03)
Crisis compulsivas con agitación	1 (3.03)
Psicomotriz	1 (3.03)

Cuadro 2. Tipos de fracturas (fracturas del hueso temporal)

Tipo de fractura	Núm. de casos (%)
Longitudinales	25 (75.75)
Transversas	6 (18.18)
Mixtas	2 (6.06)



Figura 1. Tomografía computada. Corte axial del oído izquierdo con fractura longitudinal que se extiende hasta la caja timpánica.



Figura 2. Tomografía computada. Corte axial del oído derecho con fractura longitudinal; se aprecia el hemotímpano y la alteración en la cadena osicular.



Figura 5. Tomografía computada. Corte coronal. Fractura mixta con hemotímpano.



Figura 3. Tomografía computada. Corte axial del oído derecho a nivel del vestíbulo con fractura transversa que involucra el ducto del saco endolinfático, se aprecia hemotímpano.



Figura 6. Tomografía computada. Corte axial con fractura longitudinal y hemotímpano y otorrhea.



Figura 4. Tomografía computada. Corte coronal con fractura mixta. Se observa el hemotímpano, la disrupción de la cadena osicular y la lesión de la membrana oval. En este caso se afectó el nervio facial.



Figura 7. Tomografía computada. Corte axial con fractura mixta que se continúa con el golfo de la yugular, hemotímpano y luxación de la cadena osicular.



Figura 8. Tomografía computada. Corte axial con fractura transversa, con hemotímpano y lesión de la ventana oval.



Figura 9. Tomografía computada. Corte coronal con fractura mixta y compromiso en el techo timpánico que produce la fistula de líquido cefalorraquídeo.



Figura 10. Tomografía computada. Corte axial con fractura mixta, hemotímpano y luxación de la cadena osicular con parálisis facial.

Cuadro 3. Tipos de fracturas (luxación de la cadena osicular)

Tipo de fractura	Núm. de casos
Longitudinales	3 (9.09)
Transversas	2 (6.06)

Cuadro 4. Clasificación House-Brackman (parálisis facial)

Clasificación House-Brackman	Núm. de casos (%)
House-Brackman I	2 (6.06)
House-Brackman II	6 (18.18)
House-Brackman III	4 (12.12)
House-Brackman IV	2 (3.03)

Cuadro 5. Tipos de hipoacusia

Tipo de hipoacusia	Conductiva N (%)	Mixta N (%)	Sensorial N (%)
Superficial	9 (27.27)		1 (3.03)
Media	5 (15.15)	4 (12.12)	1 (3.03)
Severa	2 (6.06)	3 (9.09)	2 (6.06)
Profunda			1 (3.03)
Anacusia	3 (9.09)		

Cuadro 6. Hallazgos de la exploración física

Hallazgos	Núm. de casos (%)
Afección del oído izquierdo	16 (48.48)
Afección del oído derecho	17 (51.51)
Laceración de CAE del oído afectado	19 (57.57)
Hemotímpano	16 (48.48)
Perforación de la membrana timpánica	10 (30.30)
Signo de Battle	3 (9.09)
Equimosis palpebral	2 (6.06)
Nistagmus	3 (9.09)

Discusión

Durante los últimos años, en nuestro país ha aumentado la violencia, misma que se manifiesta en incremento del número de casos atendidos por traumatismo craneoencefálico, en muchos de los cuales se evidencia el traumatismo del oído. Debido a que este hospital es de referencia, el último se diagnostica con relativa frecuencia.

En este estudio quedó de manifiesto que las fracturas del hueso temporal son más frecuentes en individuos del sexo masculino, porque son quienes más se involucran en hechos de violencia y accidentes automovilísticos. Los síntomas fueron muy variados, principalmente otorragia e

hipoacusia conductiva. De los 13 casos en los que se identificó parálisis del nervio facial, sólo en 7 fue necesario intervenirlos quirúrgicamente. En este proceso la tomografía computada jugó un papel muy importante debido a que logró determinar, por el tipo de fractura y su trayectoria, cuál porción del nervio facial era la afectada.²³

En un paciente con anacusia, la tomografía demostró la existencia de fracturas mixtas, cuyo trazo por la región laberíntica y coclear demostró la causa real de la pérdida total de la audición. La repercusión social y psicológica en los individuos que debido a un accidente pierden la audición, impide que se reintegren a su vida cotidiana, particularmente en lo que se refiere al aspecto productivo. Muchos quedan con secuelas por el resto de su vida.²⁴

Conclusión

La rapidez y eficacia con la que podamos atender a quienes acuden a un servicio de urgencias por un traumatismo craneoencefálico y fractura del hueso temporal dependerá de la disponibilidad o no de un equipo de tomografía computada. En este estudio se demuestra que la tomografía computada es el mejor método diagnóstico de imagen para evaluar y decidir la conducta a seguir, dependiendo del grado de lesión o de fracturas involucradas en el oído. Para llegar al diagnóstico es suficiente con un solo estudio en dos tipos de cortes axiales y coronales que son complemento uno del otro. La tomografía computada es un recurso muy sensible y lo puede realizar un operador adiestrado, incluso

sin que sea médico. La información deberán evaluarla el radiólogo y los especialistas en otorrinolaringología y neurocirugía. Su costo es bajo en comparación con la cantidad de placas simples que se necesitarían para evaluar el oído.

REFERENCIAS

1. Paparella MM, *et al.* Otorrinolaringología. Otolología y neurootología. 3ª ed. Barcelona: Panamericana 1984; pp:1334-62.
2. Goodhil V. El oído. Enfermedades, sordera y vértigo. 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores, 1986.
3. Cummins C, *et al.* Otolaryngology head and neck surgery. 3ª ed. New York: Mosby, 1998.
4. Bailey B, *et al.* Head and neck surgery otolaryngology. 3ª ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1999.
5. Shambaugh R, *et al.* Surgery of the ear. 4ª ed. Philadelphia: Saunders, 1990.
6. Som P, *et al.* Radiología de cabeza y cuello. 2ª ed. Barcelona: Mosby-Doyma, 1993.
7. Nadol and Schuknecht. Surgery of the ear and temporal bone. 1ª ed. Warwickshire: Raven Press, 1993.
8. Swartz D, *et al.* Semen ultrasound, CT, MR. Temporal bone trauma. Saunders: Philadelphia, 1998.
9. Steward J, Diaz M. Acute temporal bone trauma: Utility of high-resolution computed tomography. Am J Otol 2000;21(5): 743-52.
10. Goldenberg D, Kama M, *et al.* Temporal bone fracture following blunt trauma caused by a flying fish. J Laryngol Otol 1998; 112(10):959-61.
11. Chang CY. Management of facial nerve injury due to temporal bone trauma. Am J Otol 1999;20(1):96-114.
12. Alvi A, Bereliani A. Acute intracranial complications of temporal bone trauma. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119(6): 609-13.

Artículo de revisión

Avances en la comprensión de los antagonistas de la angiotensina II. Del efecto en el receptor a la clínica

César Calvo Vargas,* Alberto Francisco Rubio Guerra,** Jaime Chávez Michel*

Resumen

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un mecanismo regulador decisivo para la función cardiovascular. En la hipertensión arterial y en la insuficiencia cardíaca su asociación con el daño vascular es ampliamente conocida. En esta revisión se hace referencia a las características farmacológicas de los bloqueadores de los receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA-I), se describen los distintos mecanismos relacionados con el daño vascular de la angiotensina II, campo en el que se han logrado descubrimientos muy importantes. En fechas recientes se publicaron los resultados de estudios clínicos en los que se utilizaron los ARA-I. En pacientes con nefropatía diabética en etapa 4, el manejo con losartán permitió una disminución del 16% en la aparición de insuficiencia renal, mientras que el irbesartán logró una disminución del 20%. En el estudio con valsartán en insuficiencia cardíaca se logró una disminución del 24% en el número de hospitalizaciones por agravamiento de la misma. En estos estudios, los ARA-I fueron bien tolerados en los sujetos hipertensos; menos del 2% de los pacientes suspendió el tratamiento. En el estudio de insuficiencia cardíaca 9.9% suspendió el tratamiento, en comparación con 7.2% del placebo. También se presentan los estudios con ARA-I que serán publicados en los próximos años, y se alude a su posible impacto en la medicina cardiovascular.

Palabras clave: sistema renina-angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca.

Introducción

En 1967 se publicó el primer ensayo clínico que demostró que el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

* Maestro en Ciencias, Departamento de Fisiología, Universidad de Guadalajara. Unidad de Investigación Clínica, Hospital Civil Dr. Juan I Menchaca.

** Clínica de Hipertensión Arterial. Hospital General de Ticomán, SSDF.

Correspondencia: Dr. César Calvo Vargas. Pablo B. Villaseñor 387 SH. Fracc. Ladrón de Guevara, Guadalajara, Jal., CP 44620. Tel./fax: (01-33) 3618-42-58. E-mail: uinvest_calvo@hotmail.com
Recibido: enero, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

Abstract

The rennin-angiotensin-aldosterone system is one of the key regulating mechanisms for cardiovascular function. Its association with vascular damage in arterial hypertension and cardiac insufficiency is well known. In this revision the pharmacological characteristics of the angiotensin II AT₁ receptor blockers are presented. Also mentioned are the distinct mechanisms associated with angiotensin II vascular damage, where very important discoveries have been made. The clinical study results of angiotensin II AT₁ receptor blockers use were recently published. Using losartan, patients with level 4 diabetic nephropathy showed a 16% reduction in the appearance of renal insufficiency. A 20% reduction was achieved with irbesartan in the same group of patients. In the valsartan study in cardiac insufficiency, a 24% reduction in hospitalizations due to clinical deterioration was obtained. In these studies the angiotensin II AT₁ receptor blockers have been well tolerated in hypertensive subjects. Less than 2% of the patients suspended treatment. Of those with cardiac insufficiency 9.9% stopped treatment, in comparison to 7.2% of those who were receiving placebos. The angiotensin II AT₁ receptor blockers studies that will be published in the following years are also presented, and the possible impact they will have on cardiovascular medicine.

Key words: renin angiotensin system, angiotensin receptor blockade, arterial hypertension, heart failure.

reducía las complicaciones de esta enfermedad.¹ A partir de ese año comenzaron a aparecer nuevos medicamentos antihipertensivos que han demostrado prolongar la vida de los pacientes, con un número cada vez menor de efectos secundarios.^{2,3} Sin embargo, recientemente quedó demostrado que el tratamiento de la hipertensión arterial es incompleto. La mortalidad de los pacientes tratados sigue siendo mayor que la de los sujetos normotensos.^{4,5}

Varios factores pueden ser los responsables de este hecho, uno de ellos son las alteraciones metabólicas que pueden ser las responsables del daño vascular. El ejemplo clásico lo constituyen las concentraciones elevadas de renina plasmática y tisular.^{6,7} Otro factor es la necesidad de dismi-

nuir la presión arterial a valores inferiores a los criterios establecidos previamente; es decir, a cifras menores de 135/85 mmHg en los sujetos de alto riesgo, e incrementar el número de pacientes controlados.^{8,9}

Ante este panorama crece la necesidad de contar con más medicamentos que puedan utilizarse como monoterapia, o combinarse con los diferentes antihipertensivos disponibles para lograr los objetivos del tratamiento de la hipertensión arterial.^{7,9}

En esta revisión se exponen los hallazgos más recientes sobre la farmacología de los antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA-I). Se incluyen los nuevos descubrimientos sobre la generación del daño vascular provocado por la angiotensina II, las vías de activación de los receptores de la misma, la farmacología de los ARA-I, y los estudios clínicos recientemente publicados en donde se utilizan estos medicamentos.

Receptores de la angiotensina

En 1940, tanto el grupo de Menéndez en Argentina, como el de Page en la Cleveland Clinic de Estados Unidos, descubrieron que la renina actuaba sobre un sustrato plasmático para producir una hormona presora, que ahora conocemos como angiotensina.⁶ Este descubrimiento marcó un hito en el desarrollo posterior de la medicina cardiovascular.

En la actualidad se ha podido establecer con mayor exactitud, cómo el sistema renina angiotensina (SRAA) es uno de los reguladores fundamentales de la presión arterial en el organismo.^{6,7} Este sistema consiste en una cascada metabólica de varios componentes (figura 1). La renina es la enzima encargada de la conversión del angiotensinógeno producido en el hígado a angiotensina I, esta última se activa gracias a la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), para producir la angiotensina-II activa.^{10,11}

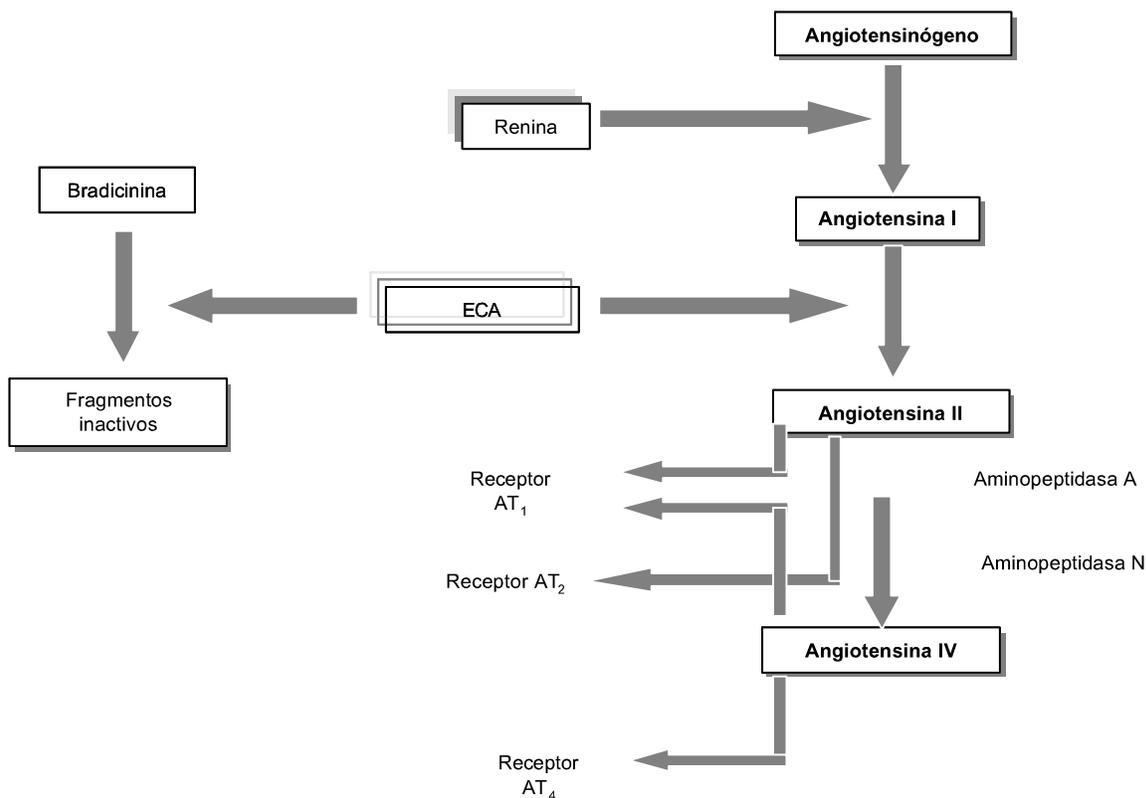


Figura 1. Diferentes etapas en la degradación del angiotensinógeno para la producción de angiotensina II. El papel de la angiotensina IV en el daño cardiovascular aún no está bien definido. ECA: enzima convertidora de angiotensina. Modificado de Fogo AB, *et al.*¹⁰

Otra función primordial de la ECA es la inactivación de la acción de la bradicinina.¹¹ Los estudios recientes han demostrado que la hidrólisis secuencial de la angiotensina-II por la aminopeptidasa A y la aminopeptidasa N, produce un hexapéptido de la angiotensina conocido como angiotensina IV, que también tiene actividad vascular^{10,12} (figura 1).

Daño vascular producido por la angiotensina II

El daño a órganos blanco en las enfermedades cardiovasculares es un proceso complejo.^{3,13} Interactúan una serie de factores hemodinámicos, mecánicos, humorales y, recientemente, se han implicado los factores inflamatorios.¹⁴ En este proceso, la renina y la angiotensina II juegan un papel fundamental que ha sido enriquecido con nuevos descubrimientos.

Durante muchos años se creyó que la acción de la renina estaba limitada a favorecer la conversión proteolítica del angiotensinógeno a la angiotensina I. Sin embargo, hace poco se demostró que la producción elevada de renina produce distintos grados de esclerosis vascular, a pesar de que no exista angiotensina II.^{13,15} Cuando se utilizan ratas hipertensas a las que se les administra un inhibidor de la renina llamado remikerina, no sólo se produce una disminución marcada de la presión arterial, sino que, además, hay un menor grado de esclerosis en las células mesangiales del riñón.¹⁶

Daño vascular producido por la fibrosis

Algunos componentes del daño vascular son el depósito de colágeno y la producción de fibrosis intersticial.¹⁷ Estas alteraciones anatómicas son responsables de la remodelación vascular y de una parte de las modificaciones en la rigidez de las arterias. Estos cambios se relacionan con el incremento en la presión arterial sistólica y la presión del pulso que, a su vez, se vincula con mayor mortalidad cardiovascular.¹⁸

En distintos experimentos la angiotensina-II ha demostrado su capacidad para favorecer el desarrollo de fibrosis, así como para incrementar la proliferación celular en la aorta y en el riñón. La angiotensina-II también puede regular la remodelación de la matriz extracelular (RME) al favorecer la degradación o la acumulación de colágeno y fibrina, o ambas.^{17,19}

Hace poco se descubrió un nuevo mediador en la producción de fibrosis: el factor de crecimiento del tejido conectivo (FCTC), que es una citocina que incrementa la síntesis de colágeno, y cuya regulación depende del estímulo de los receptores AT₁.²⁰ Estas modificaciones histológicas se traducen en alteraciones de la mecánica arterial, y tienen que ver con la actividad de los receptores AT₁. Stanley y col.²¹ demostraron que el alargamiento cíclico y crónico de células humanas de músculo liso vascular se relaciona con un incremento en la síntesis de colágeno. La síntesis de este componente disminuyó de manera considerable al bloquear los receptores AT₁ con losartán, preservando la mecánica de los vasos arteriales a pesar del estímulo repetido (figura 2).

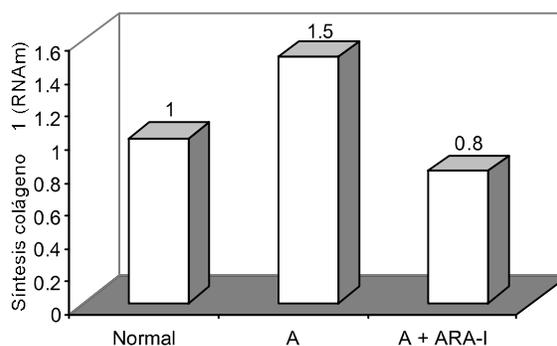


Figura 2. Alargamiento cíclico y crónico de un cultivo de células humanas de músculo liso vascular [alargamiento (A) 22/16 % a 1 Hz], incremento la síntesis de colágeno. El alargamiento disminuyó con losartán, que fue el bloqueador AT₁ utilizado (ARA-I) [10-5 M] (Anova $p = 0.004$), tomado de Stanley y col.²¹

Hipertrofia de los tejidos

Desde hace años, varios estudios han demostrado que la angiotensina-II debe considerarse un factor de crecimiento capaz de producir hiperplasia y/o hipertrofia celular. Hace poco se descubrió que la angiotensina-II es capaz de activar en el músculo liso vascular y en las células glomerulares, el factor nuclear kB (FN-kB).^{22,23} Este factor tiene la capacidad de hipertrofiar los tejidos anteriores, incluyendo los miocitos cardíacos.²⁴ Además, el estrés oxidativo es uno de los responsables del daño vascular.²⁵ La angiotensina-II estimula la producción de las especies reactivas de oxígeno al inducir el incremento de la oxidasa de NADH vascular. Esto provoca aumento en el crecimiento de las células musculares lisas.

Es muy probable que en la hipertensión arterial estos factores jueguen un papel determinante en la remodelación vascular y la hipertrofia ventricular izquierda.^{25,26}

La angiotensina II y la respuesta inflamatoria

En publicaciones recientes se ha podido demostrar que la angiotensina-II es un agente pro-inflamatorio potente. Las funciones descubiertas incluyen la modulación de las células reguladoras de la cascada inflamatoria y de la respuesta inmunitaria; tales como la quimiotaxis, la proliferación y la diferenciación de monocitos a macrófagos.^{14,15}

La angiotensina-II induce la adhesión de monocitos y neutrófilos a las células endoteliales, a través de la producción de P-selectina, moléculas de adhesión intercelular de tipo I, y la molécula de adhesión vascular de tipo I.¹⁴ Esta respuesta inflamatoria está por demás documentada en el daño vascular, coexistente en la hipertensión, la diabetes mellitus y la aterosclerosis. En los pacientes con hipertensión arterial se han encontrado concentraciones séricas elevadas de estas moléculas de adhesión.²⁷ En estos pacientes, los monocitos se encuentran pre-activados, producen más citocinas, y muestran mayor adhesión a las células endoteliales.¹³ En modelos *in vivo*, la infusión de angiotensina-II originó una elevación sostenida de la presión arterial, acompañada de infiltrado monocitario y de un incremento en la expresión de MAV-I y PQM-I en la aorta.^{28,29}

En la nefropatía concomitante con hipertensión, la angiotensina-II regula la expresión de la PQM-I, que predomina en las células intersticiales y en el túbulo renal, sobre todo en las etapas iniciales del daño.³⁰

En modelos experimentales de hipertensión y de aterosclerosis, el uso de los IECA y de los ARA-I provocó disminución en el número de células inflamatorias, de moléculas de adhesión y de la concentración de citocinas.^{31,32}

Receptores de la angiotensina II

Existen varios receptores que permiten la unión específica de la angiotensina-II y la activación de la cascada metabólica;¹⁰ se designan con las abreviaturas AT₁ y AT₂ según sea el caso.^{11,32} La unión con el receptor aumenta la liberación de calcio de los depósitos intracelulares.^{12,33}

Si se estimula el receptor AT₁ la angiotensina-II produce vasoconstricción y un aumento en la producción de aldosterona.^{6,12,24} El receptor AT₂ tiene una marcada actividad durante el desarrollo del ser humano.^{32,34} El estudio de Sigary y col.³⁵ permitió conocer cómo los receptores AT₂ se encargan de modular la actividad vasodilatadora, mediante la producción de bradicinina, óxido nítrico y del GMP cíclico.

Otros estudios han demostrado que los animales con incremento en la expresión del receptor AT₂ en el músculo liso vascular permanecieron normotensos, a pesar de ser estimulados con angiotensina-II.³⁶ Además, el primer estudio en el que se descubrió que la activación de la kininogenasa ocurre por la acidificación celular fue el de Tsutsumi y col.³⁷

Recientemente, el grupo de Gainer y col.¹¹ demostró que en el ser humano la bradicinina contribuye en forma significativa al efecto antihipertensivo de los IECA, sobre todo por su efecto vasodilatador.

Siragy y col.¹⁶ demostraron, por primera ocasión, que el incremento en la bradicinina renal, mediada por el receptor AT₂, disminuye la presión arterial. Parte de la acción hipotensora provocada por el bloqueo de los receptores AT₁ está regulada por la actividad de los receptores AT₂. Este efecto provoca aumento de las concentraciones de bradicinina y de óxido nítrico, que terminará favoreciendo la vasodilatación.^{16,37,38}

Al parecer, existen otros mecanismos mediados por los receptores AT₂ que favorecen el efecto antihipertensivo. Gracias a los experimentos de Gross y col.³⁶ se ha podido demostrar que estos receptores estimulan la respuesta natriurética asociada con los cambios de la presión arterial, y que se encuentra particularmente inhibida en todas las formas de hipertensión.³⁸

Otro mecanismo regulado por los receptores AT₂ es la conversión de prostaglandinas E₂ a prostaglandina F_{2a} que puede mantener las cifras de presión arterial en el rango normal.^{35,37} Inclusive, la estimulación de este receptor en ratas hipertensas, con el fármaco conocido como CGP42112, tiene un marcado efecto antihipertensivo, cuando se utiliza junto con un ARA-I.³⁹

Es muy probable que el efecto farmacológico de los ARA-I esté influido, por lo menos en parte, por la estimulación de los receptores AT₂, de tal manera que esta actividad vasodilatadora puede ser decisiva en las modificaciones cardiovasculares que producen.^{36,40}

El receptor AT₄ se ha implicado en la regulación del transporte de sodio en los túbulos proximales.⁴¹ Su importancia en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial aún está por determinarse.

Bloqueo farmacológico de los receptores de la angiotensina-II

Los investigadores han tratado de conseguir el bloqueo farmacológico de los efectos de la angiotensina en el aparato

to cardiovascular, sobre todo en los receptores de la angiotensina-II. En 1979 apareció el saralasin, un compues-to efectivo para bloquear los receptores AT₁ y disminuir la presión arterial.⁴² Sin embargo, la necesidad de administrarse sólo por vía intravenosa limitó el uso de este medica-mento.

En 1982 se descubrieron los derivados del ácido imidazol-5-acético, capaces de bloquear los receptores de la angiotensina-II.¹³ Un segundo grupo de fármacos con esta propiedad se desarrolló a partir de la espinacina, y de la molécula conocida como losartán, que además tenía la particularidad de poder administrarse por vía oral.^{10,11} Desde esa fecha han aparecido diferentes medicamentos, conoci-dos como ARA-I, que han generado grandes expectativas en el tratamiento de la hipertensión arterial y en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

Farmacología de los antagonistas de la angiotensina II

En el cuadro 1 se incluyen las características farmacológicas de los ARA-I; tanto el losartán potásico como el cilexetilo de candesartán, son prodrogas que deben metabolizarse en el organismo antes de producir los efectos deseados.^{13,43} Después que el losartán se administra por vía oral, comien-za un intenso metabolismo de primer paso, calculado en 14%, y que se convierte en metabolito activo.⁴³

Las concentraciones máximas de losartán se alcanzan una hora después de su administración oral, mientras que el metabolito activo alcanza su nivel máximo después de 3.5 horas.⁴⁴

El cilexetilo de candesartán, por su parte, es transforma-do a candesartán durante su absorción en el tracto gastro-

intestinal, y alcanza las concentraciones máximas en plas-ma, cuatro horas después de su administración.⁴⁵

El resto de los ARA-I, incluidos el irbesartán, valsartán, eprosartán y telmisartán, no requieren transformación para ejercer su efecto en el organismo.⁴³ Estos medicamentos bloquean los receptores AT₁ de la angiotensina-II, sin pro-ducir bloqueo en los receptores AT₂.

Este mecanismo de acción selectiva es compartido por todos los medicamentos de este grupo, aunque es neces-a-rio destacar que la cinética de unión al receptor no es la misma para todos ellos.

Mientras que el losartán, valsartán y eprosartán son an-tagonistas competitivos del receptor,^{13,43} el irbesartán, candesartán y telmisartán se unen de manera no competi-tiva a los mismos.^{13,43,46-48}

Propiedades farmacocinéticas de los ARA-I

La comparación del comportamiento farmacocinético de este grupo de medicamentos se presenta en el cuadro 1. La biodis-ponibilidad de los ARA-I se ha estudiado durante la inges-tión de alimentos y durante el ayuno. Cuando el valsartán se administra junto con las comidas, la biodisponibilidad se reduce en 50%.⁴⁹ En el caso del losartán los alimentos pue-den reducir su absorción incluso en 10%, mientras que las comidas ricas en grasas retrasan la absorción de eprosartán en 1.5 horas, y las concentraciones máximas del fármaco en 25%, comparada con la ingestión en ayuno.⁴⁴ Los alimen-tos no alteran las concentraciones de candesartán ni de irbesartán.^{45,48}

La mayor parte de los ARA-I se unen a las proteínas plasmáticas; esta unión va desde 90% para el irbersartán,

Cuadro 1. Características farmacológicas de los antagonistas de los receptores de angiotensina-II

Características	Candesartán	Eprosartán	Irbesartán	Losartán	Valsartán	Telmisartán
Metabolito activo	Si (candesartán)	No	No	Si*	No	No
Antagonismo del receptor AT ₁	No competitivo	No competitivo	No competitivo	El del losartán es competitivo, el del metabolito activo no lo es	Competitivo	No competitivo
Biodisponibilidad	34-56%	13-15%	60-80%	33%	25%	30-60%
% unido a proteínas	99.5%	98.0%	90.0%	98.7%	95%	> 98%
Ruta de eliminación	Renal (60%)	Renal (90%)	Biliar (75%)	Biliar (70%)	Biliar (80%)	Biliar (100%)
Vida media	9-12 h	5-7 h	11-15 h	6-9 h	6 h	24 h
Dosis disponibles	4,8,16,32 mg	200,300, 400 mg	75,150, 300 mg	25,50 mg	80, 160 mg	48, 80 mg
Dosis inicial	16 mg	600 mg	75-150 mg	25-50 mg	80 mg	40 mg

Tomado de Oparil S.⁴³ * El metabolito activo se conoce como EXP 3171.

hasta 99% con candesartán.⁴⁸ A pesar de esta elevada unión a las proteínas, estos medicamentos alcanzan concentraciones farmacológicamente significativas en los receptores AT₁, demostradas por su capacidad para antagonizar los efectos de la angiotensina-II.

Las características de la eliminación de los diferentes ARA-I difieren en cuanto a la vida media y la ruta de eliminación (cuadro 1). El losartán tiene una vida media de eliminación de dos horas, aunque su metabolito activo requiere de 6 a 9 horas para eliminarse. Estos valores son comparables con los del valsartán y el eprosartán.^{13,43} Además, el candesartán y el irbesartán tienen una vida media prolongada, que varía de 9 a 12.3 horas para el primero, y de 11 a 15 horas para el segundo.^{43,45}

La principal vía de eliminación de los ARA-I no está relacionada con la vida media. El losartán, valsartán e irbesartán se eliminan, principalmente, por la vía biliar, con 70 a 80% de las dosis eliminadas en las heces,^{43,46} mientras que el eprosartán es casi exclusivamente eliminado por la orina.⁴³ El candesartán se elimina por las dos vías, 60% en la orina y 40% en las heces.^{43,45}

Efecto antihipertensivo de los ARA-I

Los ARA-I disminuyen la presión arterial al reducir el gasto cardiaco y la resistencia periférica.⁵⁰ Son varios los mecanis-

mos que están involucrados en el efecto antihipertensivo de estos medicamentos, en los que se incluye: decremento en la actividad del sistema nervioso simpático, disminución de la reabsorción de sodio y agua por el riñón, efecto vasodilatador directo.^{44,45,47}

Los ARA-I tienen una eficacia antihipertensiva similar a los beta-bloqueadores,^{43,45} los IECA,⁴⁷ y los bloqueadores de los canales de calcio.⁴⁹ El efecto antihipertensivo de estos medicamentos se incrementa con la adición de un diurético tiazídico. En la figura 3 puede observarse el efecto antihipertensivo del valsartán, y después de la adición de la hidroclorotiazida, en los casos que no alcanzaron las concentraciones de control.⁵¹

Un aspecto fundamental de los nuevos medicamentos antihipertensivos es la necesidad de mantener su efecto antihipertensivo durante las 24 horas del día. Tanto el valsartán como el irbesartán y el tasosartán tienen efecto sostenido durante 24 horas.^{10,43,52} Cuando se prescribe el losartán es necesario administrar una dosis de 50 mg dos veces al día, o de 100 mg diarios para lograr un efecto durante las 24 horas.^{13,43}

El losartán es el único antihipertensivo con efecto uricosúrico que no tienen el resto de los medicamentos de este grupo, aunque la importancia clínica de esta propiedad no está definida.⁴⁷

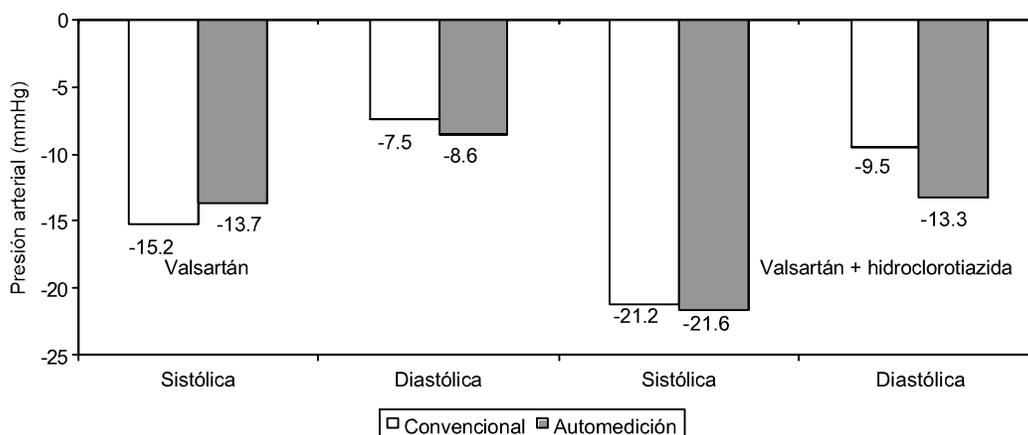


Figura 3. Efecto antihipertensivo del valsartán después de administrarlo como monoterapia (80 mg/d) durante cuatro semanas. A los pacientes que permanecieron sin control de la presión arterial ($\geq 140/90$ mm Hg) se les agregaron 12.5 mg de hidroclorotiazida durante otras cuatro semanas. Durante el estudio se midió en el consultorio el efecto del tratamiento con un esfigmomanómetro de mercurio y automediciones en casa. Tomado de Calvo-Vargas GC, *et al.*⁵¹

Una ventaja importante es que los ARA-I tienen un porcentaje menor de efectos secundarios comparados con los otros medicamentos.⁴²⁻⁴⁵ La producción de tos no alcanza el 2%, y puede ser una opción en los casos de pacientes con esta molestia, al ser tratados con un IECA.⁴⁸

Este grupo de medicamentos no produce modificaciones en las concentraciones de lípidos séricos, y pueden existir elevaciones en el potasio sérico en los pacientes con algún grado de insuficiencia renal.^{47,50} Su seguridad ha sido confirmada en grandes estudios clínicos.

Estudios clínicos

La renina juega un papel primordial en el daño cardiovascular. En el estudio clásico de Alderman y col.,⁶ los sujetos hipertensos con concentraciones altas de renina tuvieron una mortalidad provocada por infarto agudo del miocardio ocho veces mayor que en el grupo con valores más bajos. Desde entonces, se han publicado varios estudios en los que se utilizan distintos medicamentos para bloquear el SRAA en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.^{51,52} En el último año han aparecido en la literatura una serie de estudios clínicos en los que se utilizan los ARA-I. Enseguida se presentan los más importantes.

En dos de ellos se trataron pacientes diabéticos tipo 2, con hipertensión arterial y con nefropatía diabética en etapa 4. En el estudio RENAL⁵³ se comparó el losartán con placebo, la presión arterial disminuyó -12/-8 mmHg con el medicamento activo. El grupo tratado con el ARA-I logró

disminuir en 16% la aparición de insuficiencia renal, y en 25% el riesgo de duplicar la concentración de creatinina sérica.

En el otro estudio se comparó el efecto del irbesartán con amlodipino y con placebo.⁵⁴ Con la ingestión del ARA-I la presión arterial tuvo un decremento de -20/-10 mmHg. Con este tratamiento disminuyó en 20% la posibilidad de insuficiencia renal terminal, y el riesgo de duplicar la creatinina sérica en 33%, comparado con el grupo que recibió placebo (figura 4). Inclusive, el irbesartán fue más efectivo que el amlodipino para disminuir el riesgo de insuficiencia renal terminal.

En el tercer estudio también se utilizó irbesartán, aunque en una población de sujetos con nefropatía diabética en etapa 3.⁵⁵ La presión arterial disminuyó -12/-7 mmHg con la dosis de 300 mg de irbesartán, que fue la única que presentó disminución significativa de la proteinuria, en comparación con el placebo y la dosis de 150 mg del ARA-I.

En el estudio Val-HeFT⁵⁶ se agregó al tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca, que incluía un IECA, una dosis de 160 mg de valsartán cada 12 horas. En comparación con el placebo, el ARA-I disminuyó 24% el número de hospitalizaciones por agravamiento de la insuficiencia cardíaca.

En estos estudios los ARA-I demostraron su eficacia para disminuir la presión arterial y la proteinuria en la nefropatía diabética. Sin embargo, en ninguno de los estu-

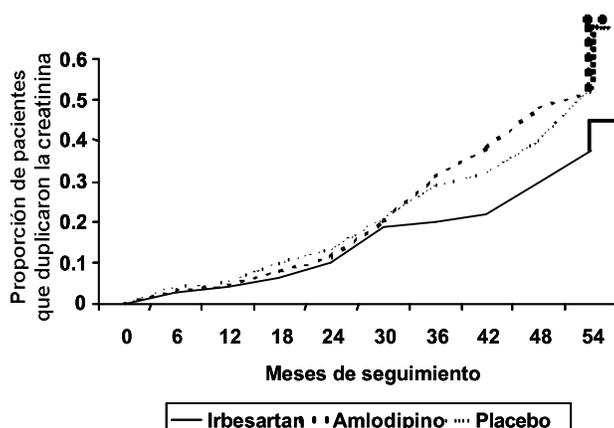


Figura 4. Comparación del efecto del irbesartán con el amlodipino y el placebo como grupo control, en la nefropatía diabética en etapa 4. El riesgo de duplicar las concentraciones de creatinina sérica disminuyó 33% en el grupo tratado con irbesartán. Mientras que amlodipino y placebo tuvieron un índice de nefroprotección semejante. Tomado de Lewis EJ, *et al.*⁵⁴

dios realizados en pacientes con nefropatía diabética ni en Val-HeFT se pudo demostrar una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular.⁵⁴⁻⁵⁶

Un aspecto interesante es que los ARA-I se combinaron con otros medicamentos antihipertensivos para lograr una reducción mayor de la presión arterial. En ninguno de ellos se alcanzó el objetivo deseable de llevar las cifras de presión arterial, en los sujetos con nefropatía diabética, a valores inferiores a 130/80 mmHg.^{9,55} Inclusive, en el estudio de irbesartán se requirieron por lo menos tres fármacos adicionales para el control de la presión arterial.⁵⁵

En estos estudios, los ARA-I fueron bien tolerados, menos del 2% de los pacientes requirieron la suspensión del tratamiento, ya sea por hipercaliemia, o por alguna otra molestia.⁵³⁻⁵⁶ A pesar de las dosis de valsartán utilizadas en el estudio Val-HeFT,⁵⁶ 9.9% de los pacientes suspendió el tratamiento, comparado con 7.2% del placebo. En el grupo que recibió el IECA y beta bloqueadores junto con el ARA-I la mortalidad fue mayor. Esto indica que es importante evitar el bloqueo excesivo del sistema nervioso con esta combinación terapéutica.

Estos estudios han permitido corroborar la eficacia antihipertensiva y la seguridad de los ARA-I, y su efecto en la progresión de la nefropatía diabética. Sin embargo, no ha sido posible definir con certeza si este último efecto es inherente al medicamento, o está relacionado con la disminución de la presión arterial.⁵⁷

Es posible que la falta de disminución en la mortalidad cardiovascular, en los casos de nefropatía diabética, pueda atribuirse al diseño de los estudios, que fueron de corta duración. También es muy posible que otros factores estén jugando un papel predominante en el daño cardiovascular de estos pacientes.

El futuro de los ARA-I

En la actualidad se realizan una serie de estudios dirigidos a demostrar el efecto de los ARA-I en las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con hipertensión arterial, e incluso en los sujetos con presiones arteriales normales altas.^{52,58}

Dos estudios parecen destacar sobremanera, el primero de ellos es el estudio TROPHY,⁵⁸ que compara el uso de candesartán contra placebo en mil pacientes con valores de presión arterial normales altos. El objetivo central del proyecto es prevenir la aparición de hipertensión arterial, lo que lo convierte en un estudio de prevención. Tiene la par-

ticularidad de utilizar la automedición de la presión arterial para valorar y seleccionar a los pacientes.

El otro estudio que llama poderosamente la atención es el estudio VALUE,⁵⁹ iniciado en septiembre de 1997. Este estudio compara un ARA-I, que es el valsartán, con el amlodipino. La hipótesis primordial del estudio se centra en el hecho de que para un descenso equivalente en la presión arterial, el valsartán será más eficaz que el amlodipino en la disminución de la mortalidad y morbilidad cardíacas. El reclutamiento de los pacientes ha terminado y se reunieron 15,315, en más de 31 países.⁶⁰

Al finalizar este estudio quizá pueda definirse con exactitud si los ARA-I tienen un efecto de protección vascular adicional a su capacidad para reducir la presión arterial.

Conclusiones

Los resultados recientes sobre la utilidad de los ARA-I parecen fundamentar su uso en la medicina cardiovascular. Se ha corroborado su seguridad y su buena tolerancia, así como el riesgo de combinarse con beta bloqueadores en la insuficiencia cardíaca.

Con mayor solidez se apoya la necesidad de disminuir las cifras de presión arterial en pacientes con daño vascular establecido. Los ARA-I podrán combinarse con los grupos de medicamentos existentes para lograr los objetivos anteriores. Los resultados de los estudios ayudarán a definir el papel de este grupo de medicamentos en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1028-34.
2. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
3. Kaplan NM. *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
4. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health 1997;pp:98-4080.
5. Calvo-Vargas CG. La atención del paciente con hipertensión arterial. Un enfoque para el consultorio. México: Ciencia y Cultura Latinoamérica, 1999.
6. Laragh JH, Sealey JE. Causal roles of plasma renin in hypertension, and in heart attack, heart failure, stroke and kidney failure, and the unique value of anti-renin system drugs in prevention and treatment. In: Ulfendahl HR, Aurell M, editors.

- Renin-Angiotensin. London: Portland Press, 1998;pp:273-302.
7. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.
 8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Julius S, Ménard J, *et al.* Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
 9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKDPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-12.
 10. Fogo AB. New insights into the renin-angiotensin system and hypertensive renal disease. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:187-94.
 11. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285-92.
 12. Siragy H, Bedigian M. Mechanism of action of angiotensin-receptor blocking agents. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:289-95.
 13. Horiuchi M, Akishita M, Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-21.
 14. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, *et al.* Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammatory and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372-78.
 15. Ma J, Nishimura H, Fogo A, Kon V, Inagami T, Ichikawa I. Accelerated fibrosis and collagen deposition develop in the renal interstitium of angiotensin type 2 receptor null mutant mice during ureteral obstruction. *Kidney Int* 1998;53:937-44.
 16. Siragy HM, Carey RM. Protective role of the angiotensin AT2 receptor in a renal wrap hypertension model. *Hypertension* 1999;33:1237-42.
 17. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin-II mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2001;52:11-34.
 18. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
 19. Lorenzo O, Ruiz-Ortega M, Ortega A, Rupérez M, Blanco J, Ortega L, *et al.* Modulation of parathyroid hormone (PTH)-related protein (PTHrP) system by angiotensin II in the rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:471.
 20. Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2000;58:1539-99.
 21. Stanley AG, Patel H, Knight A, Williams B. Mechanical strain-induced human vascular matrix synthesis: The role of angiotensin II. *JRAAS* 2000;1:32-35.
 22. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Blanco J, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor κ B via AT1 and AT2 receptors in the kidney. *Am J Pathol* 2001;158:1743-56.
 23. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Suzuki Y, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor- κ B in aorta of normal rats and in vascular smooth muscle cells of AT1 knockout mice. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 6):1-7.
 24. Purcell NH, Tang G, Yu C, Mercurio F, DiDonato JA, Lin A. Activation of NF- κ B is required for hypertrophic growth of primary rat neonatal ventricular cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6668-73.
 25. Irani K. Angiotensin-II stimulated vascular remodeling: the search of the culprit oxidase. *Circ Res* 2001;88:888-94.
 26. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? *J Hypertens* 1994;12(Suppl 2):S1-S5.
 27. Bun-Seng T, Der Sarkissian S, Rhian T, Pavel H, deBlois D. Proapoptotic and growth-inhibitory role of angiotensin II type 2 receptor in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats in vivo. *Hypertension* 2002;35:1069-73.
 28. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, *et al.* Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100:1646-52.
 29. Hernández-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Egido J. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- κ B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1998;153:1825-37.
 30. Wesson D. Hypertension and the kidney. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:511-16.
 31. Ruiz-Ortega M, Rupérez LM, Suzuki EY, Mezzano S, Egido PJ. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases. Expanding the field. *Hypertension* 2001;38:1382-87.
 32. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649-54.
 33. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-97.
 34. Carey RM, Wang Z, Siragy HM. Update: Role of the angiotensin type-2 (AT2) receptor in blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:198-201.
 35. Sigary HM, Senbonmatsu T, Ichiki T, Inagami T, Carey RM. Increased renal vasodilator prostanoids prevent hypertension in mice lacking the angiotensin subtype-2 receptor. *J Clin Invest* 1999;104:181-8.
 36. Gross V, Schunck WH, Honeck H, Milia AF, Kargel E, Walther T, *et al.* Inhibition of pressure natriuresis in mice lacking the AT2 receptor. *Kidney Int* 2000;57:191-202.
 37. Tsutsumi Y, Marsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999;104:925-35.
 38. Hall JE, Brands MW, Shek EW, Henegar JR. Renal actions of angiotensin II and long-term regulation of blood pressure. In: Ulfendahl HR, Aurell M, editors. *Renin-Angiotensin*. London: Portland Press, 1998;pp:89-104.
 39. Barber MN, Sampey DB, Widdop RE. AT2 receptor stimulation enhances antihypertensive effect of AT1 receptor antagonist in hypertensive rats. *Hypertension* 1999;34:1112-6.
 40. Esther CR, Marino EM, Howard TE, Machaud A, Corvol P, Capocchi MR, *et al.* The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest* 1997;99:2375-85.

41. Coleman JK, Krebs LT, Hamilton TA. Autoradiographic identification of kidney angiotensin IV binding sites and angiotensin IV-induced renal cortical blood flow changes in rats. *Peptides* 1998;19:269-77.
42. Peart WS. Evolution of renin. *Hypertension* 1991;18(Suppl III):100-8.
43. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000;13:18S-24S.
44. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E (for the Irbesartan/Losartan Study Investigators). Comparative efficacy of two angiotensin receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:445-53.
45. Reif M, White WB, Fagan TC, Oparil S, Flanagan TL, Edwards DT, *et al.* Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1998;82:961-5.
46. Flesch G, Muller P, Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:115-20.
47. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snavely DB, *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:1345-50.
48. Mimram A, Ruilope L, Kerwin L, Nys M, Owens D, Kassler-Taub K, *et al.* A randomized, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:203-8.
49. Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Provvienza M, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:341-6.
50. Burnier M, Waeber B, Brunner HR. The advantages of angiotensin II antagonism. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 2):S7-S15.
51. Calvo-Vargas GC, Rubio-Guerra A, Galarza-Delgado D. Eficacia del valsartán y la hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Estudio utilizando la automedición a préstamo de la presión arterial. *Med Int Mex* 2002;18:67-74.
52. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
53. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.*, for the RENAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-69.
54. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.*, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
55. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
56. Cohn JN, Tognoni G. For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
57. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKDPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
58. Julius S. Trials of antihypertensive treatment, new agenda for the millennium. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl 1):S11-S17.
59. Mann J, Julius S, for the VALUE Trial Group. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial of Cardiovascular Events in Hypertension. Rationale and Design. *Blood Pressure* 1998;7:176-83.
60. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, *et al.* Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. *Blood Pressure* 2001;10:83-91.

Artículo de revisión

La neurocisticercosis como causa de deterioro cognoscitivo

Noé Contreras González,* José Antonio Trejo López**

Resumen

La neurocisticercosis es una enfermedad del sistema nervioso central que constituye un grave problema de salud pública; se trata de una infección de la forma larvaria de la *Taenia solium*. La localización más frecuente del cisticerco es el sistema nervioso central, por lo que se considera la enfermedad parasitaria más frecuente de este sistema. Las manifestaciones clínicas que produce son variadas e inespecíficas, y están determinadas por la localización y el número de cisticercos. Los cambios más frecuentes son: alteraciones en la atención, pérdida de la memoria, desorientación, deterioro del habla, estados demenciales y alteraciones motoras.

Palabras clave: neurocisticercosis, deterioro cognoscitivo.

En los servicios de neurología y neurocirugía de los hospitales regionales del sector salud de nuestro país, existen pacientes con aracnoiditis cisticercosa crónica que, debido a que no responden adecuadamente al tratamiento médico, manifiestan hidrocefalia y requieren una derivación ventrículo-peritoneal que ocasionalmente falla y, por lo tanto, deben ser reintervenidos quirúrgicamente. Durante este proceso la mayoría de los pacientes manifestará deterioro cognoscitivo.

La neurocisticercosis es una enfermedad causada por las larvas de *Taenia solium* en el sistema nervioso central que condicionan la aparición de diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas, generalmente del sistema nervioso central, y en particular las relacionadas con el deterioro cognoscitivo.¹⁻⁴ Tales manifestaciones afectan la calidad de

* Médico cirujano, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México

** Médico internista, Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Antonio Trejo López. Calzada Gral. Ignacio Zaragoza núm. 1711, Col. Ejército de Oriente, México, DF. CP 09230. Teléfono: 5744-4600.

Recibido: marzo, 2003. Aceptado: marzo, 2003.

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

Abstract

Neurocysticercosis is an illness of the central nervous system that constitutes a serious problem of public health. It is the stage larvaria infestation (cisticerco) of the solium taenia. The most frequent localization of the cyst is in the central nervous system, therefore it is considered the most frequent parasitic illness in the nervous system. The neurological data are varied and inespecific, determined by the localization and the number of cysts, the most frequent alterations: lack in attention, diminished memory, disorientation, deterioration in the language, demencial states and praxias alterations.

Key words: neurocysticercosis, deterioration, cognitive.

vida del paciente y condicionan un gran gasto económico para el país en virtud del costo de las estrategias que deben implantarse para su diagnóstico y tratamiento y, principalmente, debido al impacto social que la enfermedad causa.⁵

La neurocisticercosis es la enfermedad parasitaria más frecuente del sistema nervioso central y afecta a miles de individuos en los países en vías de desarrollo de América Latina, África y Asia, y de las naciones desarrolladas con una gran cantidad de inmigrantes originarios de las zonas endémicas;⁶ por ejemplo, en el suroeste de Estados Unidos, la incidencia de la enfermedad se ha incrementado en la última década debido principalmente al gran número de hispanos que han ingresado en forma ilegal a su territorio.⁷ A pesar de su frecuencia, la incidencia y la prevalencia de la neurocisticercosis no se conocen con certeza debido a distintos factores, como el gran porcentaje de pacientes asintomáticos, la variedad de manifestaciones que produce y, principalmente, debido a la falta de una prueba diagnóstica que facilite su detección, ya que en la actualidad el diagnóstico se establece con base en los resultados de costosos procedimientos de neuroimagenología.

En México, la neurocisticercosis produce la muerte de uno de cada 100 individuos adultos, y la prevalencia de la infección, con base en los hallazgos de autopsias, es de 3%.

Además, 25% de las intervenciones quirúrgicas en pacientes adultos se deben a la neurocisticercosis y, de acuerdo con los reportes de pacientes a quienes se les realiza una tomografía axial computada de cráneo, la infección se encuentra en 20% de los individuos adultos.⁸ La neurocisticercosis, además, es la principal causa de la epilepsia que se manifiesta por primera vez en las personas mayores de 25 años de edad.⁹

La neurocisticercosis afecta a hombres y mujeres de cualquier edad; sin embargo, es más frecuente en personas de entre 20 y 40 años de edad.¹⁰

La distribución actual de la neurocisticercosis se debe, principalmente, a la poca información que tiene la población general sobre la enfermedad. Las estrategias educativas orientadas a proporcionar información relacionada con las medidas higiénicas que deben implantarse para interrumpir el ciclo biológico del agente causal, influirían en el estado actual de la enfermedad y, a largo plazo, revertirían la tendencia que sigue la distribución del padecimiento, lo que resulta más eficaz que el uso indiscriminado de fármacos anticisticercos.¹¹

El ser humano sirve como reservorio para la *Taenia solium*, y participa activamente en su transmisión, mediante la realización de las acciones siguientes:^{12,13}

- Fecalismo al aire libre, que contamina los alimentos y el agua a través de la acción mecánica de vectores.
- Irrigación de los sembradíos de verduras y frutas con aguas negras urbanas.
- Condiciones sanitarias deficientes.
- Deficiente control de los portadores de *Taenia solium* que expenden alimentos.

La neurocisticercosis se adquiere por dos mecanismos principales: la ingestión de huevos de *Taenia solium* en el agua o de alimentos contaminados con heces de los portadores del parásito adulto, conocido popularmente como solitaria, y por el ciclo corto de autoinfección *mano-mano-boca* en personas portadoras del parásito adulto.¹¹ Además, existe la probabilidad de que ocurra una autoinfección por vía endógena en las personas infectadas con *Taenia solium*.

Al llegar al intestino, los huevos del parásito pierden su cubierta de quitina y liberan los embriones hexacantos llamados oncosferas que atraviesan la pared intestinal hasta llegar a los capilares sanguíneos y, a través de la circulación general, llegan al sistema nervioso central en donde se desarrollan hasta su forma de cisticerco. Los cisticercos invaden el parénquima cerebral, los espacios subaracnoideos, el sistema ventricular y la médula espinal.^{8,12,13}

El cisticerco consta de dos partes principales: la vesícula y el escólex. Este último, consta de cuerpo, cuello y cabeza con ventosas y ganchos, igual que el parásito adulto.¹¹

En el sistema nervioso central los cisticercos condicionan la aparición de una reacción inflamatoria de intensidad variable, de acuerdo con la localización del cisticerco.

La reacción inflamatoria alrededor de los cisticercos localizados sobre el parénquima cerebral contiene básicamente linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, y se relaciona con edema, gliosis reactiva de tipo astrocitaria, proliferación de las células de la microglia, cambios degenerativos en las neuronas e infiltrado perivascular linfocitario que varía en función de la degradación del cisticerco. La inflamación del parénquima cerebral que aparece durante la respuesta del huésped, condiciona la aparición de las manifestaciones de la enfermedad, principalmente convulsiones.⁶

La existencia de cisticercos localizados en el espacio subaracnoideo desencadena una intensa reacción inflamatoria crónica que afecta a las meninges y a las arterias cerebrales, dando como consecuencia hidrocefalia e infartos cerebrales. Esta aracnoiditis cisticercosa crónica se considera la forma maligna de la neurocisticercosis debido a la elevada mortalidad y las secuelas físicas y mentales que produce, principalmente deterioro cognoscitivo, demencia y disfunción neuropsicológica.^{6,7,10,13}

La existencia de cisticercos en los ventrículos también desencadena una intensa reacción inflamatoria alrededor del sitio donde se localizan, principalmente cuando se encuentran adheridos al plexo coroideo o a la pared ventricular. Las células ependimarias proliferan y protruyen hacia las cavidades ventriculares retardando el flujo del líquido cefalorraquídeo, en especial a la altura del agujero de Monroe o el acueducto cerebral. Este proceso se denomina ependimitis granular y condiciona la manifestación de hidrocefalia obstructiva.⁶

Desde el punto de vista clínico, la neurocisticercosis puede simular cualquier padecimiento neurológico debido a que se expresa a través de una gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden agruparse en diferentes síndromes, como la cefalalgia crónica, la epilepsia de inicio tardío, la hipertensión endocraneana y el deterioro neuropsicológico o demencia.¹⁰ En el cuadro 1 se enumeran las manifestaciones clínicas y los síndromes que produce con más frecuencia.^{8,10,13}

El diagnóstico de neurocisticercosis debe sospecharse en un individuo originario de un área donde la enfermedad sea endémica, con manifestaciones clínicas sugestivas, que tenga lesiones cerebrales compatibles, hidrocefalia e infartos cerebrales en los estudios de neuroimagen, como tomografía o resonancia magnética de cráneo, y que, además, tenga una concentración alta de anticuerpos específicos contra los antígenos del cisticercos en los estudios de laboratorio hechos con sangre o líquido cefalorraquídeo (ELISA y/o Western Blot).¹⁰

El tratamiento médico de la neurocisticercosis se basa en la administración de medicamentos antihelmínticos, como albendazol o praziquantel, y fármacos antiinflamatorios, como la dexametasona. La derivación ventrículo-peritoneal debe hacerse en los pacientes con hidrocefalia.¹⁰

Desde el punto de vista neuropsicológico, los cambios reportados más frecuentemente en los pacientes con neurocisticercosis son: alteraciones de la atención, desorientación, pérdida de la memoria, alteraciones del lenguaje, alteraciones motoras y sensoriales, y demencia.¹⁻³ Las

características del deterioro neuropsicológico de los pacientes con neurocisticercosis, sin embargo, no han sido descritas en la literatura especializada y, por esa razón, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio con pacientes con hidrocefalia secundaria a aracnoiditis cisticercosa crónica, a quienes se les evalúan sus capacidades neuropsicológicas mediante la aplicación de pruebas especializadas.

La neurocisticercosis, por lo tanto, constituye un problema de salud pública en nuestro país en virtud del impacto social y económico relacionado con su frecuencia y distribución. Además, entre 5 y 20% de las personas con neurocisticercosis manifiestan secuelas mentales graves, como deterioro cognoscitivo, demencia y disfunción neuropsicológica, además de epilepsia, aracnoiditis crónica cisticercosa e hidrocefalia que afectan la calidad de vida de los pacientes e influyen su desempeño familiar y laboral.^{1-3,5,7,10,13}

En la práctica clínica, los pacientes con hidrocefalia que, después de realizarse una derivación ventrículo-peritoneal,

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas y los síndromes más frecuentemente observados en los pacientes con neurocisticercosis

Epilepsia	{ Agresividad Convulsiones Somnolencia	Coma	{ Pérdida del estado de vigilia Somnolencia
Hipertensión intracraneal	{ Amaurosis Atrofia óptica Papiledema Vómito Visión borrosa	Cerebeloso	{ Adiadococinesia Ataxia Dismetria Temblor Vértigo
Meningitis	{ Cefalalgia Rigidez de los músculos de la nuca Signo de Kernig	Deterioro cognoscitivo	{ Alteraciones del pensamiento Amnesia Apraxia Afasia Agnosia
Neuropatía craneal	{ Amaurosis Atrofia óptica Diplopía Hemianopsia	Compresión medular	{ Hiperalgesia Paraplejía
Sensitivo	{ Hipoestesia Hiperalgesia Parestesia	Cefalea	{ Vértigo Cefalalgia
Motor	{ Hiperreflexia Paraplejía Paresia Pérdida del control de esfínteres Signo de Babinski Signo de Hoffmann		

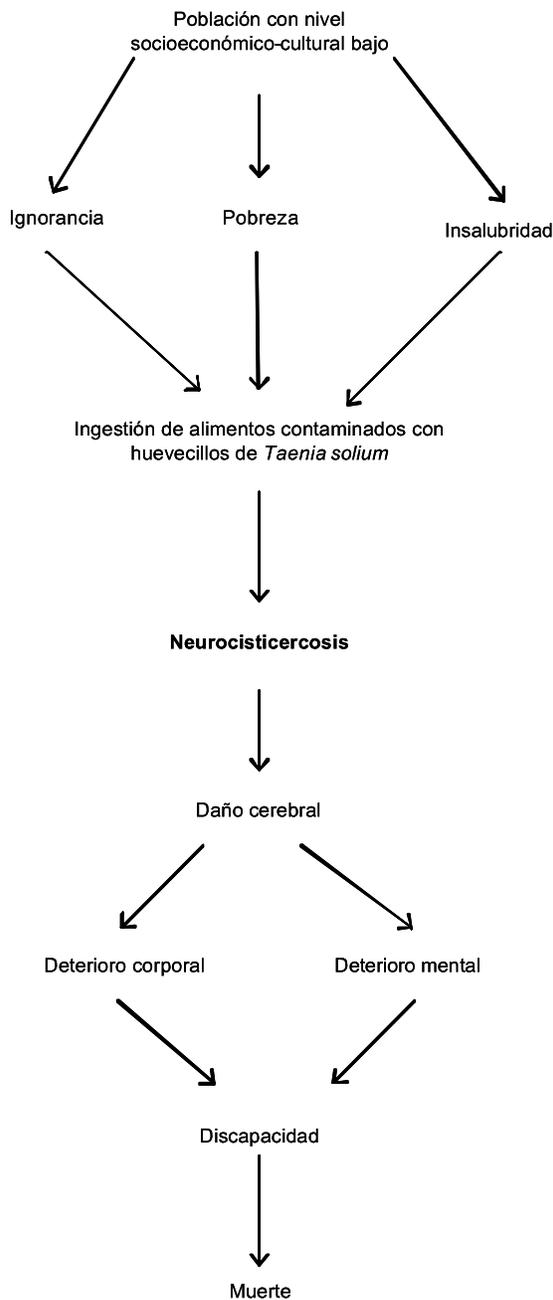


Figura 1. Historia natural de la neurocisticercosis.

tienen que ser reintervenidos quirúrgicamente debido a falla de la válvula, manifiestan alteraciones cognoscitivas graves y, concomitantemente, alteraciones de la atención, la

memoria, el habla, el razonamiento abstracto y las funciones motoras.¹⁴

La atención médica de un paciente con neurocisticercosis requiere la colaboración de un grupo de profesionistas con adiestramiento adecuado, como enfermeras, médicos generales y especialistas de diversas áreas, neurocirujanos, psicólogos y terapeutas físicos.

Conclusiones

La neurocisticercosis es una enfermedad causada por las larvas de *Taenia solium*, que se manifiesta a través de diversos síndromes neurológicos, y constituye un problema de salud pública en virtud del impacto social y económico que genera.

Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis se deben a la reacción inflamatoria y de defensa que genera el paciente como respuesta a la infección del sistema nervioso central por el cisticerco. En este contexto, la aracnoiditis crónica cisticercosa se considera la forma maligna de la enfermedad debido al gran número de secuelas y muertes que ocasiona.

El deterioro cognoscitivo que padecen los pacientes con neurocisticercosis debe investigarse más ampliamente debido a que la comprensión de su mecanismo de producción permitirá la implantación de estrategias que limiten su aparición y su efecto en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

- Rosselli A, Rosselli M, Ardila A, Penagos B. Severe dementia associated with neurocysticercosis. Clinical case report. *Int J Neurosciences* 1988;41:87-95.
- Levav M, Mirsky AF, Cruz ME, Cruz I. Neurocysticercosis and performance on neuropsychologic tests: a family study in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:552-7.
- Forlenza OV, Guerra VA, Smith NJ, Ramos ML, García BN, Pires CH, *et al.* Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997;62:612-6.
- Sotelo J. Neurocysticercosis. In: Ross KL, editor. *Central nervous system infectious diseases and therapy*. New York: Maecel Dekker Inc., 1997;pp:545-71.
- Flisser A. Neurocysticercosis in Mexico. *Parasitology Today* 1988;4:131-7.
- Sotelo J, Del Brutto OH. Brain cysticercosis. *Arch Med Res* 2000;31:3-14.
- Scharf D. Neurocysticercosis. Two hundred thirty-eight cases from California Hospital. *Arch Neurol* 1988;45:777-80.
- Lombardo L. Cisticercosis cerebral. Colección Textos Médicos 4. México: IMSS, 1982.
- Medina MT, Rosas E, Rubio DF, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch Int*

- Med 1990;150:325-7.
10. Sotelo J, Marín C. Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis. A long-term follow-up review of 92 cases. *J Neurosurg* 1997;66:686-9.
 11. Del Brutto OH, Sotelo J. Etiopatogenia de la neurocisticercosis. *Rev Ecuatoriana Neurol* 1993;2:22-32.
 12. Aluja A, Escobar A, Escobedo F, *et al.* Cisticercosis. Una recopilación actualizada de los conocimientos básicos para el manejo y control de la cisticercosis causada por *Taenia solium*. México: Fondo de Cultura Económica, 1987.
 13. Pittella JE. Neurocysticercosis. *Brain Pathol* 1997;7:681-93.
 14. Contreras GN, Villa RM, Carmona ML, López CG. Deterioro cognoscitivo secundario a neurocisticercosis: caso clínico. *Síndesis* 2001;3:7-12.

XXVI CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA INTERNA

Mérida, Yucatán

Noviembre 18 al 22, 2003

Fecha límite para la recepción de trabajos: 29 de agosto 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

Artículo de revisión

Consideraciones para calcular la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft en pacientes con diabetes

Miguel Ángel Mendoza Romo,* María Cleofas Ramírez Arriola**

Resumen

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que afecta a todos los órganos del cuerpo; sin embargo, el daño renal que produce es la principal causa de morbilidad y mortalidad que implica un gran costo económico para los sistemas de salud. La pérdida de la función renal, total o parcial, tiene consecuencias fisiopatológicas que van desde cambios bioquímicos asintomáticos hasta la muerte; por esto es importante diagnosticar oportunamente la nefropatía diabética y la alteración de la filtración glomerular con el propósito de prevenir problemas mayores y, en un momento dado, ajustar las dosis de los medicamentos cuya principal vía de excreción sea la renal. En 1976, Cockcroft y Gault desarrollaron una fórmula para calcular la depuración de creatinina considerando la edad, el sexo, el peso y la concentración sérica de creatinina del paciente. Esta fórmula constituye un auxiliar diagnóstico rápido que puede ser utilizado en todas las personas adultas, independiente de su edad. Desde su publicación, la fórmula se utiliza en la práctica clínica, especialmente para valorar la función renal en pacientes ancianos que requieren aminoglucósidos, aunque en la actualidad su uso es controvertido porque la fórmula no parece medir adecuadamente la filtración glomerular. El presente trabajo revisa las aplicaciones y limitantes de la fórmula de Cockcroft para calcular la depuración de creatinina en pacientes diabéticos.

Palabras clave: diabetes, depuración de creatinina, fórmula de Cockcroft.

Introducción

La diabetes tipo 2 es una enfermedad de distribución cosmopolita que afecta a todos los órganos del cuerpo. El daño renal ocasionado por la enfermedad constituye la principal

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a disease affecting all organs of the body, but the renal damage is the main cause of morbidity and mortality and implies high economical costs to health systems. Renal function loss, total or partial, have physiological and pathological consequences, that may be from asymptomatic biochemical changes to death; therefore, it is important to determine, at an early stage, diabetic nephropathy and glomerular filtration, in order to prevent worse problems and, if it is required, to adjust drug-dosages whose main excretion via is the renal one. In 1976, Cockcroft and Gault created a formula to determine creatinine clearance by using age, sex, weight and serum creatinine, which represents a way of quick diagnosis that may be used in all groups of age, except for children. Since then, it has been used in clinical practice, specially for the use of aminoglycosides in elderly patients, although nowadays its use is controversial because the formula does not seem to measure properly glomerular filtration, while some authors do find it useful in elderly patients. This work reviews the applications and limitations of Cockcroft's formula to estimate creatinine clearance in diabetic patients.

Key words: diabetes, creatinine clearance, Cockcroft's formula.

causa de morbilidad y mortalidad relacionada con la diabetes y, por lo tanto, es el principal factor relacionado con el costo económico de la atención médica de estos pacientes en el sistema nacional de salud.¹

La microalbuminuria es, por lo general, la primera manifestación de la nefropatía diabética, principalmente en los pacientes con diabetes tipo 1. En los pacientes con diabetes tipo 2, la microalbuminuria puede manifestarse incluso antes de que exista daño renal. La mayor parte de los conocimientos sobre la historia natural y el tratamiento de la enfermedad surgieron de las investigaciones sobre la diabetes tipo 1; sin embargo, la mayor parte de ellos puede aplicarse a los casos de diabetes tipo 2.

* Centro de Endocrinología y Diabetes MERZ, San Luis Potosí.
** Departamento de Medicina Interna, Hospital General, ISSSTE, San Luis Potosí.

Correspondencia: Dra María Cleofas Ramírez Arriola. Arista 715-7, San Luis Potosí, SLP. CP 78000. E-mail: merzmg@hotmail.com
Recibido: febrero, 2003. Aceptado: marzo, 2003.

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

Con respecto al diagnóstico, es necesario considerar la probabilidad de que exista concomitantemente otro tipo de nefropatías debido a que un paciente con diabetes no está exento de manifestarlas. En los pacientes con retinopatía diabética, la albuminuria o la disminución de la capacidad de filtración del glomérulo generalmente se deben a nefropatía diabética; en cambio, en los pacientes sin retinopatía que manifiestan signos y síntomas de enfermedad renal debe considerarse la posibilidad de que la nefropatía tenga una causa distinta a la diabética. De la misma manera, la retención de azoados en pacientes sin albuminuria induce a sospechar que la nefropatía tiene un origen distinto al diabético debido a que, con base en la historia natural de la enfermedad, la albuminuria precede al deterioro de la filtración glomerular.²

La nefropatía diabética podría pasar inadvertida durante 10 a 15 años, excepto por la nefromegalia y los datos clínicos de hiperfunción renal que pueden encontrarse desde el principio. Posteriormente, la evolución del daño condiciona la aparición de microalbuminuria, quizá debido a la disminución de la concentración de heparán sulfato y proteoglicanos aniónicos en la membrana basal del glomérulo renal. La microalbuminuria suele ser transitoria, y para establecer el diagnóstico es necesario demostrar una excreción diaria de 30 miligramos de albúmina, en dos de tres muestras analizadas en un periodo de seis meses. La excreción urinaria continua de más de 50 miligramos diarios de proteínas se denomina macroproteinuria; una vez que ésta aparece, la función renal disminuye progresivamente, produciéndose, en promedio, una disminución de la filtración glomerular de 1 mL/min cada mes.³

Los riñones, debido a su capacidad para eliminar diversas sustancias del organismo, desempeñan un papel decisivo en el metabolismo de varios fármacos, además de que son el sitio donde muchos de ellos ejercen su actividad farmacológica, como los diuréticos. La alteración de la función renal, por lo tanto, condiciona la afectación de múltiples funciones corporales, cuyas consecuencias varían entre simples cambios bioquímicos asintomáticos hasta la muerte del paciente. Por esta razón, es importante diagnosticar en forma oportuna la nefropatía diabética y clasificar en forma adecuada la filtración glomerular residual, con el propósito de prevenir la aparición de complicaciones graves y, en caso de requerirlo, adecuar las dosis de los medicamentos cuya principal vía de excreción sea la renal.

La creatinina, descubierta por Liebig en 1847, fue considerada al principio como el mejor marcador bioquímico de la función renal. En la actualidad, sin embargo, dicho concepto se considera erróneo debido a que la creatinina tiene un metabolismo inconstante, toda vez que su producción y excreción dependen de las funciones hepática y renal, así como de la edad y el sexo del paciente.⁴⁻⁶

En 1976, Cockcroft y Gault desarrollaron una fórmula para determinar la depuración de creatinina considerando la edad, el sexo, el peso y la concentración sérica de creatinina del paciente.⁷ Dicho procedimiento constituye un auxiliar diagnóstico que puede utilizarse en todos los individuos adultos, independientemente de su edad. Desde entonces, la fórmula de Cockcroft se utiliza en la práctica clínica, especialmente en los pacientes ancianos que requieren la administración de aminoglucósidos⁸ aunque, en la actualidad, su aplicación es motivo de controversia debido a que, de acuerdo con algunos estudios, la fórmula no mide adecuadamente la filtración glomerular.⁹ Otros autores, sin embargo, no están de acuerdo con esta aseveración y, de acuerdo con su experiencia, concluyen que su uso es útil en los pacientes ancianos.^{10,11}

Existen otras fórmulas para calcular el índice de filtración glomerular, como la de Jelliffe o la de Siersbaeck-Nielsen; sin embargo, la mayoría de los médicos internistas utilizan la fórmula de Cockcroft para predecir la concentración sérica de diversos medicamentos, principalmente digoxina, colchicina y litio, y para evaluar la función renal en los pacientes con artritis reumatoide y en los que son tratados con quimioterapia, específicamente con cisplatino. Además, dicha fórmula permite calcular la filtración glomerular en pacientes transplantados que tienen concentraciones séricas normales de creatinina, y calificar, con base en los resultados, el riesgo quirúrgico y sus complicaciones.¹²⁻²¹

La fórmula de Cockcroft también se utiliza para evaluar la evolución de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 1 y albuminuria, y permite valorar los cambios en la función renal en pacientes con diabetes tipo 2 en función de la concentración sérica de homocisteína y albúmina.²²⁻²⁴ Este método, sin embargo, no es exacto. Varios investigadores han descrito las limitaciones del método para valorar la función glomerular residual en los pacientes con diálisis peritoneal,^{25,26} y en los pacientes con cáncer. Además, algunos estudios realizados con pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado la baja correlación entre el índice de filtración glomerular calculado y los datos obtenidos a partir de

las pruebas de laboratorio.^{27,28} En los pacientes con lupus eritematoso sistémico, la gradación del deterioro de la función renal con base en el cálculo del índice de filtración glomerular no tiene correlación con los datos obtenidos en los estudios histológicos de las biopsias renales, especialmente en los pacientes con nefropatía lúpica clase IV o V.²⁹

Con base en los hallazgos comentados, en la actualidad la fórmula de Cockcroft ha sido sometida a nuevos análisis y validaciones que han propiciado un conjunto de modificaciones para aumentar su valor diagnóstico, principalmente en los pacientes con diabetes.³⁰⁻³²

En el laboratorio, la depuración de creatina se calcula a partir de las concentraciones sérica y urinaria de creatinina, esta última en una muestra recolectada durante 24 horas. Las concentraciones se obtienen por métodos automatizados, luego de lo cual se aplica la fórmula siguiente:

$$\frac{[\text{Creatinina urinaria}] \times \text{volumen de la muestra (mL)}}{[\text{Creatinina sérica}] \times 1440 \text{ minutos}}$$

Existe otro método para calcular la depuración de creatinina, basado en la excreción urinaria del metabolito en una muestra recolectada durante 12 o 24 horas, y la superficie corporal del paciente.³³ La fórmula aplicada en este método se presenta a continuación:

$$\frac{[\text{Creatinina sérica}] \times \text{volumen urinario}}{[\text{Creatinina sérica}]} \times \frac{1.73}{\text{Superficie corporal del paciente}}$$

Mediante este procedimiento se ha calculado que la fórmula de Cockcroft sobreestima la filtración glomerular en los pacientes con diabetes 2, debido a que su aplicación no considera la superficie corporal del paciente. Con base en esta aseveración, los resultados de los grandes estudios clínicos que la han aplicado, como el Estudio de Hipertensión del Syst Eur, deberían considerarse con cierta reserva.³⁴⁻³⁶

La fórmula también se utiliza en pacientes hipertensos para evaluar la función renal como factor de riesgo cardiovascular y como factor pronóstico de la mortalidad en pacientes con o sin insuficiencia cardíaca crónica;³⁷⁻³⁹ por esta razón, los autores consideran que el índice de filtración glomerular calculado mediante la aplicación de esta fórmula en los pacientes con diabetes tipo 2 concomitante debería revalorarse ya que, además, se ha visto que la precisión de la fórmula de Cockcroft varía en función del tipo de nefropatía que manifieste el paciente.⁴⁰

En los pacientes con insuficiencia orgánica múltiple, la concentración sérica de creatinina varía debido a la alteración de las funciones hepática y renal y, por lo tanto, la depuración del metabolito debe corregirse en función de la concentración sérica de bilirrubina y cromógeno, incluso cuando se calcula mediante el método de Jaffe.⁴¹ En estos pacientes, por lo tanto, no debe considerarse la aplicación de las fórmulas para calcular el índice de filtración glomerular.

En conclusión, la aplicación de la fórmula de Cockcroft no permite evaluar adecuadamente la función renal en los pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con los métodos de laboratorio que existen para su determinación, por lo que dicha fórmula no debe aplicarse indiscriminadamente y, cuando se aplique, debe corregirse el resultado en función de la superficie corporal del paciente.

REFERENCIAS

1. Arredondo A. Financial requirements for health services demands for diabetes and hypertension in Mexico: 2001-2003. *Rev Invest Clin* 2001;53:422-9.
2. Adler SG, Nast CC. Significado de la microalbuminuria en diabetes tipo 1. *Curr Diabetes Reports Latin America* 2002;1:232-5.
3. Spoelstra MA, Brouwer CB, Stehouwer CD, Smulders YM. Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:2097-9.
4. Perrone R, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
5. Colín MA, Villarreal HC, Lifshitz GA, Wachter RN, Halabe CHJ. La depuración de la creatinina en la práctica clínica cotidiana. *Rev Med IMSS* 1991;29:337-41.
6. Luke DR, Halstenson HE, Opsahl JA, Matzke GR. Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:503-8.
7. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
8. Escande M, Diadema B. Clinical and pharmacokinetic study of amikacin during repeated intramuscular administration in elderly patients. *Rev Med Intern* 1989;10:265-70.
9. Baracskay D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997;47:222-8.
10. Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci* 2001;322:133-6.
11. Fliser D, Bischoff I, Hanses A, Block S, Joest M, Ritz E, *et al.* Renal handling drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance under estimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:205-11.

12. Deeter RG, Krauss EA, Penn F, Nahaczewski AE. Comparison of aminoglycoside clearance and calculated serum creatinine clearances. *Ther Drug Monit* 1989;11:155-61.
13. Jurkovitz C, Franch H, Shoham D, Bellenger J, McClellan W. Family members of patients treated for ESRD have high rates of undetected kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002 ;40:1173-8.
14. Tayeb OS, Al-Fares AM, El-Sayed YM, Islam SI. Correlation between predicted and measured digoxin serum concentrations. *J Clin Pharm Ther* 1988;13:159-63.
15. Dangers of low-dose colchicine in patients with renal failure. *Prescrire Int* 2000;9:116.
16. Winkelmayr WC, Levin R, Avorn J. Chronic kidney disease as a risk factor for bleeding complications after coronary artery bypass surgery. *Am J Kidney Dis* 2003;41:84-89.
17. Boers M, Dijkmans BA, Breedveld FC. Prediction of glomerular filtration rate in patients with rheumatoid arthritis: satisfactory performance of Cockcroft formula. *J Rheumatol* 1994;21:581-2.
18. Cubillo A, Cornide M, Lopez JL, Molina R, Feliu J, Espinosa E, *et al*. Renal tolerance to cisplatin in patients 70 years and older. *Am J Clin Oncol* 2001;24:192-7.
19. Han H, Dwyer JT, Selhub J, *et al*. Serum cystatin C is an independent predictor of total homocysteine levels in stable Korean renal transplant recipients with normal serum creatinine. *J Ren Nutr* 2001;11:149-54.
20. Stiles KP, Hill C, LeBrun CJ, Reinmuth B, Yuan CM, Abbott KC. The impact of bleeding times on major complication rates after percutaneous real-time ultrasound-guided renal biopsies. *J Nephrol* 2001;14:275-9.
21. Depaulo JR, Correa EI, Sapir DG. Renal glomerular function and long-term lithium therapy. *Am J Psychiatry* 1981;138:324-7.
22. De Cosmo S, Argiolas A, Miscio G, Thomas S, Piras GP. A PC-1 amino acid variant (K121Q) is associated with faster progression of renal disease in patients with type 1 diabetes and albuminuria. *Diabetes* 2000;49:521-4.
23. Davies L, Wilmshurst EG, McElduff A, Gunton J, Clifton-Bligh P, Fulcher GR. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria inpatients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1805-9.
24. Ozmen B, Ozmen D, Turgan N, Habif S, Mutaf I, Bayindir O. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32:279-86.
25. Tzamaloukas AH, Murata GH. Creatinine excretion in continuous peritoneal dialysis: a systematic error of the Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis* 2001;38:862-6.
26. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-4.
27. Waz WR, Quattrin T, Feld LG. Serum creatinine, height, and weight do not predict glomerular filtration rate in children with IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:1067-70.
28. Haim N, Oman SD, Galai N, Burde B, Nathan S, Catane R. Estimation of creatinine clearance without 24-hour urine collection. A useful guide during cisplatin therapy. *Acta Oncol* 1993;32:409-12.
29. Godfrey T, Cuadrado MJ, Fofi C, Abbs I, Khamashta MA, Nunan T, *et al*. Chromium-51 ethylenediamine tetraacetic acid glomerular filtration rate: a better predictor than glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault formula for renal involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology* 2001;40:324-8.
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ, Brazy PC. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:743-51.
31. Nguyen HT, Shannon AG, Coates PA, Owens DR. Estimation of glomerular filtration rate in type II diabetes mellitus patients. *Appl Med Biol* 1997;14:151-60.
32. Rossing P, Astrup AS, Smidt UM, Parving HH. Monitoring kidney function in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995;38:252.
33. Fournier A, Achard JM. Validation of 24-hour urine sampling by estimation of the 24-hour creatinuria according to the Cockcroft and Gault formula. *Nephrologie* 2000;21:27-8.
34. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, *et al*. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)*. *J Hypertens* 2001;19:511-9.
35. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, *et al*. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
36. Segura J, Campo C, Ruilope LM. How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? *J Clin Hypertens* 2002;4:332-6.
37. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, *et al*. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;11:203-10.
38. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, *et al*. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402-7.
39. Tzamaloukas AH, Murata GH. A population-specific formula predicting creatinine excretion in continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22:67-72.
40. Mazouz H, Kacso I, Ghazali A, El-Esper N, Moriniere P, Makdassi R, *et al*. Risk factors of renal failure progression two years prior to dialysis. *Clin Nephrol* 1999;51:355-66.
41. Delanghe JR, Louagie HK, De Buyzere ML, Leroux-Roels GG. Glomerular filtration rate and creatinine production in adult icteric patients. *Clin Chim Acta* 1994;224:33-44.

Artículo de revisión

Diagnóstico y tratamiento de la crisis hipertensiva

Salvador Fonseca Reyes,* José Z. Parra Carrillo*

Resumen

Cuando un paciente acude al servicio de urgencias con hipertensión grave requiere una evaluación rápida para establecer la posibilidad de urgencia hipertensiva mayor (emergencia) o urgencia hipertensiva menor (urgencia). Los pacientes con urgencia hipertensiva mayor tienen hipertensión grave acompañada de otras enfermedades y lesión orgánica grave. Estos pacientes necesitan una reducción inmediata de la presión arterial para prevenir la progresión del daño a los órganos blanco, por lo que se tratan mejor en la unidad de cuidados intensivos con fármacos hipotensores intravenosos. Los pacientes con urgencia hipertensiva menor pueden tratarse en un medio ambulatorio para iniciar o ajustar el antihipertensivo por vía oral. No hay un valor predeterminado de presión arterial como objetivo de la terapia, no obstante, se debe ser muy cauto para evitar hipotensión abrupta. En la actualidad existe un número suficiente de fármacos eficaces para tratar pacientes con crisis hipertensivas.

Palabras clave: crisis hipertensiva, hipertensión grave, emergencia hipertensiva.

Introducción

El término crisis hipertensiva se refiere a un síndrome con dos características principales: aumento agudo, casi siempre grave, de la presión arterial y riesgo alto de complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente. Es un problema clínico de relativa frecuencia por la alta prevalencia de hipertensión crónica en nuestro medio.¹ Debido a la mayor disponibilidad de antihipertensivos cada vez más eficaces para el tratamiento y control de la hipertensión crónica, no más del 1 o 2% de todos los hipertensos adultos cursarán con una crisis hipertensiva en algún momento de su evolución.² En México, de todos los hipertensos detectados en la

* Instituto de Investigación Cardiovascular, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Departamento de medicina interna, OPD Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Salvador Fonseca Reyes. José Enrique Rodó núm. 2921, Col. Prados Providencia, CP 44650, Guadalajara, Jalisco. E-mail: salvadorf@hcg.udg.mx
Recibido: marzo, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

Abstract

Patients presenting to emergency departments with severe hypertension need prompt evaluation to establish the presence of a hypertensive emergency or urgency. Patients with hypertensive emergencies have severe hypertension and constitute a distinct group of clinic pathologic entities associated with acute target organ injury. These patients require immediate blood pressure reduction to prevent progressive end-organ damage and are best treated in an intensive care unit with treatable parenteral hypotensive agents. Those with hypertensive urgencies can be managed on an ambulatory basis with initiation or adjustment of appropriate oral antihypertensive therapy. There is no predetermined level for the goal of therapy; however, special care should be taken to avoid abrupt hypotension. There are a number of highly effective drugs available to treat patients experiencing these crises.

Key words: hypertensive crises, severe hypertension, hypertensive emergency.

Encuesta Nacional de Salud 2000, 61% desconocía que padecía la enfermedad y, en ellos, puede pasar mucho tiempo antes del diagnóstico, colocándolos en mayor riesgo de sufrir una crisis hipertensiva.¹ Incluso, algunos se enterarán que son hipertensos cuando aparezca el síndrome de manera aguda.

Existe gran confusión entre los clínicos cuando se enfrentan verdaderamente a una crisis hipertensiva, la mayoría piensa que el valor muy alto de la presión arterial es lo que hace el diagnóstico; sin embargo, el determinante más importante es el deterioro agudo y concomitante de la función de los órganos blanco (cerebro, corazón, riñón, etc.), aunado al aumento de la presión arterial. El valor absoluto de la presión arterial en sí mismo no es tan importante, ya que incluso aumentos modestos pero muy agudos, pueden desencadenar daño crítico a los órganos blanco en personas previamente normotensas (preeclampsia o glomerulonefritis aguda) o con una enfermedad concomitante (diseción aórtica o infarto agudo del miocardio).

Cuando un paciente con hipertensión arterial grave se presenta en el servicio de urgencias de un hospital debe

evaluarse de inmediato para reconocer rápidamente el tipo de crisis hipertensiva y la adecuada prescripción terapéutica para prevenir la progresión de daño orgánico, las secuelas incapacitantes o la muerte del enfermo.

Por tradición se han descrito dos síndromes clínicos de crisis hipertensiva: emergencia hipertensiva y urgencia hipertensiva. Según el Diccionario del español usual en México,³ el término *emergencia* significa: 1) acontecimiento o situación imprevista y peligrosa, grave o dañina y 2) salir a la superficie o hacerse visible algo que estaba oculto. El vocablo *urgencia* describe: 1) condición que necesita atención o solución inmediata, y 2) tener prisa por algo. Como se observa, entre ambos vocablos no hay una diferencia conspicua. Es probable que en este sentido se haya producido una confusión entre los clínicos, quienes pueden considerar que ambos estados son prácticamente lo mismo y, por lo tanto, se tratan igual. Sin embargo, como se explicará, aunque en los dos síndromes existe aumento importante de la presión arterial, el tratamiento y pronóstico son diferentes. En este artículo se utilizarán los términos *urgencia hipertensiva mayor* para referirnos a la *emergencia* y *urgencia hipertensiva menor* para el caso de la *urgencia*. Estos conceptos los propuso el II Consenso Nacional de Hipertensión Arterial.⁴

Definiciones

Urgencia hipertensiva mayor (emergencia hipertensiva)

En este trastorno existe aumento agudo de la presión arterial acompañado de daño orgánico en evolución, esencialmente en los riñones, el cerebro, el corazón, los ojos y el sistema vascular.⁴ Después de realizar el diagnóstico de una genuina urgencia hipertensiva mayor debe hospitalizarse al paciente en la unidad de terapia intensiva para administrar el antihipertensivo por vía intravenosa y reducir la pre-

sión arterial en los siguientes minutos a valores que no produzcan mayor daño. El objetivo inicial del tratamiento de la hipertensión no es lograr una presión arterial normal sino alcanzar una reducción progresiva y controlada para minimizar el riesgo de hipoperfusión cerebral, coronaria y renal.⁶ En estos pacientes se recomienda que la reducción inicial en la presión arterial no sea mayor del 20 al 25% por debajo de los valores pretratamiento o aproximadamente la diastólica entre 100 y 110 mmHg en los primeros 30 a 60 minutos. En el cuadro 1 se mencionan las principales características de este tipo de crisis hipertensiva.

Es conveniente destacar que la definición de urgencia hipertensiva mayor no incluye, explícitamente, cifras absolutas de presión arterial, a pesar de que muchos pacientes tendrán presión sistólica que excede los 200 mmHg y/o diastólica por arriba de los 130 mmHg.⁷ Sin embargo, también puede haber enfermos con un aumento de la presión arterial modesto; por ejemplo, una mujer normotensa que durante el embarazo padezca el síndrome de preeclampsia-eclampsia o el de un joven con glomerulonefritis aguda en quienes una presión arterial de 170/110 mmHg provocaría daño a un órgano blanco, lo que constituiría una genuina urgencia hipertensiva.⁸ Es de suma importancia buscar situaciones secundarias como causa de hipertensión. En un reporte de una serie de casos se encontró que en 56% de los pacientes que cursaron con crisis hipertensiva, la investigación exhaustiva demostró una causa identificable de hipertensión.⁹ Es decir, prácticamente cualquier padecimiento que produzca hipertensión arterial puede provocar una crisis hipertensiva. Se ha observado que, dependiendo de la rapidez con que se dé el cambio en la presión arterial, se determina la probabilidad de que aparezca el síndrome hipertensivo. El cuadro 2 muestra las causas más comunes de urgencia hipertensiva mayor.

Cuadro 1. Características de las urgencias hipertensivas

Característica	Mayor	Menor
Síntomas	Sí	Mínimos
Aumento agudo de la PA	Sí	Sí
Daño a un órgano blanco	Sí	No
Hospitalización	Terapia intensiva	Cuarto de urgencias
Vía de tratamiento	Intravenosa	Oral
Línea arterial	Sí	No
Tiempo para reducir la PA	Minutos a horas	Días a semanas
Investigar la HA secundaria	Sí	Sí

PA: presión arterial; HA: hipertensión arterial.

Cuadro 2. Causas de crisis hipertensiva

Hipertensión esencial
Enfermedad parenquimatosa renal
glomerulonefritis aguda
vasculitis
síndrome urémico hemolítico
púrpura trombocitopénica trombótica
lupus eritematoso sistémico
Enfermedad reno-vascular
estenosis de la arterial renal (aterosclerosis o displasia fibromuscular)
arteritis de Takayasu
infarto renal
Embarazo
eclampsia
Enfermedades endocrinas
feocromocitoma
síndrome de Cushing
tumores secretores de renina
Fármacos
cocaína, anfetaminas, eritropoyetina, ciclosporina,
retiro de antihipertensivos (clonidina)
interacciones con inhibidores de la monoaminooxidasa (tiramina), anfetaminas, intoxicación por plomo
Hiperreactividad autonómica
síndrome de Guillain-Barré, porfiria intermitente aguda
Alteraciones del sistema nervioso central
traumatismo craneal, infarto cerebral, hemorragia cerebral
Tumores
cerebrales, carcinoma de células renales, tumor de Wilms, linfoma
Coartación de la aorta

Urgencia hipertensiva menor (urgencia hipertensiva)

En este síndrome existe aumento agudo o crónico de la presión arterial, pero no se relaciona con daño agudo a un órgano blanco. Los pacientes suelen sufrir cefalea intensa y signos de ansiedad, algunos tienen náuseas, pero la exploración bien realizada descarta la posibilidad de encefalopatía hipertensiva. El clínico cuidadoso no se confundirá cuando evalúe al paciente que lo único que tiene es hipertensión grave o cursa por la etapa III (PA igual o mayor de 180/110 mmHg)^{10,11} más alguna enfermedad aguda de otra índole; por ejemplo, crisis de ansiedad o de migraña, por lo que el tratamiento debe dirigirse al trastorno concomitante. En los casos citados un ansiolítico y un antimigrañoso o analgésico específico pueden ser suficientes, aunque muchos de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias con la tensión arterial alta no son verdaderas urgencias hipertensivas, sino que en realidad se trata de pseudocrisis hipertensivas que no requieren tratamiento específico para crisis hipertensiva.

Autorregulación del flujo cerebral y su importancia en el tratamiento de la crisis hipertensiva

La autorregulación del flujo sanguíneo es un proceso que mantiene la irrigación a los órganos vitales (cerebro, corazón y riñones), a pesar de las grandes variaciones en la presión arterial sistémica. De manera particular, el flujo sanguíneo al cerebro se regula dentro de límites muy estrechos, aún cuando existan variaciones importantes en la presión sistémica; es decir, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene en sujetos normotensos con presión arterial media tan baja como 60 mmHg y tan alta como 120 mmHg. Cuando la presión arterial media aumenta hay vasoconstricción arterial compensatoria para limitar la hiperperfusión cerebral; sin embargo, cuando la presión arterial media alcanza los 180 mmHg esta autorregulación se detiene y sobreviene la vasodilatación cerebral, y el consecuente edema cerebral o encefalopatía.¹² Además, resulta interesante que personas previamente normotensas manifiesten signos de encefalopatía con presiones arteriales agudas de 160/100 mmHg, mientras que en pacientes con hipertensión arterial crónica no evolucione hasta que la presión arterial rebasa los 220/110 mmHg (PAM 150-160 mmHg). Los pacientes hipertensos crónicos, así como los ancianos, desplazan su curva de autorregulación a la derecha, o sea, presión arterial media más alta, y cualquier reducción más intensa del 20 al 25% de la presión arterial media inicial; en caso de una crisis hipertensiva puede ocasionar hipoperfusión cerebral con secuelas importantes.

Fisiopatología de la crisis hipertensiva

No está muy claro cuáles son los factores iniciadores de las crisis hipertensivas, pero un aumento rápido de la presión arterial, aunado a mayor resistencia vascular, pudiera ser la alteración inicial, incluso los casos de hipovolemia moderada pueden provocarla. De cualquier manera, la función endotelial se altera con el incremento de la liberación de vasoconstrictores que han demostrado ser tóxicos para la pared de los vasos, como la angiotensina II y la norepinefrina.¹² Durante el aumento inicial de la presión arterial, el endotelio intenta compensar los cambios en la resistencia vascular mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico; pero a medida que la hipertensión es sostenida o grave, esta respuesta compensadora deja de funcionar, lo que ocasiona una elevación adicio-

nal de la presión arterial y daño endotelial; y entonces se desencadena un círculo vicioso de insuficiencia homeostática con incremento progresivo de la resistencia vascular y disfunción endotelial mayor. Se desconoce el mecanismo celular exacto que ocasiona la pérdida de la función endotelial, pero existe una gran cantidad de sustancias proinflamatorias, algunas de las más importantes son: citocinas, proteína quimiotáctica de monocitos, concentraciones altas de calcio en el citosol de las células endoteliales, liberación de endotelina 1 y moléculas de adhesión endotelial. Estas últimas, entre las que se incluyen la selectina-P, selectina-E y molécula de adhesión intracelular 1, promueven la inflamación local y la pérdida adicional de la función del endotelio. Por último, estos cambios incrementan la permeabilidad endotelial con inhibición de la actividad fibrinolítica local y la activación de la cascada de la coagulación. La agregación plaquetaria y su desgranulación sobre el endotelio dañado promueven más inflamación, trombosis y vasoconstricción.

Evaluación clínica

La historia clínica breve, pero completa, determinará la naturaleza, gravedad y tratamiento subsiguiente del síndrome hipertensivo. La clave de un tratamiento exitoso en un paciente con presión arterial muy grave dependerá, en gran medida, de diferenciar apropiadamente entre urgencia hipertensiva mayor de una menor. El cuadro 3 muestra las formas clínicas más comunes de urgencia hipertensiva mayor.

Cuadro 3. Situaciones clínicas más comunes de la urgencia hipertensiva mayor

- Encefalopatía hipertensiva
- Hipertensión con síndromes cerebrovasculares agudos (hemorragia cerebral, subaracnoidea o infarto)
- Hipertensión con síndromes coronarios agudos (angina, infarto agudo del miocardio), insuficiencia cardíaca o edema pulmonar
- Hipertensión con disección de la aorta
- Hipertensión con retinopatía hipertensiva grave (hipertensión maligna)
- Hipertensión con preeclampsia grave
- Hipertensión con eclampsia

El interrogatorio al paciente o sus familiares deberá incluir detalles de la duración y gravedad de la hipertensión preexistente, así como del daño a órganos blanco, en particular renal y cerebrovascular. Además, detalles del trata-

miento antihipertensivo, el grado de control alcanzado, así como los nombres de los medicamentos acostumbrados o sustancias ilícitas, como cocaína o anfetaminas. Deberá investigarse sobre síntomas específicos de daño a un órgano blanco en el momento, los que podrían incluir dolor de tórax (angina, infarto o disección de la aorta), disnea (edema pulmonar, insuficiencia cardíaca) y síntomas neurológicos, convulsiones o trastornos de la conciencia (encefalopatía hipertensiva).

El examen físico también debe incluir la búsqueda de datos que sugieran daño a un órgano blanco. Con el examen del fondo del ojo puede distinguirse la urgencia hipertensiva menor de la mayor (hemorragias, exudados o el papiledema indicarían la última). La ingurgitación yugular, los estertores, un tercer ruido o galope indicarían insuficiencia cardíaca. El examen neurológico debe valorar el nivel de conciencia, los signos de irritación meníngea, campos visuales y signos focales de afectación cerebral, como paresias o plejías. Es necesario determinar si existen datos clínicos que sugieran depleción de volumen, ya que una proporción importante de pacientes con crisis hipertensiva se observan en esta situación y pueden complicarse más cuando se restringen los líquidos. Las pacientes embarazadas pueden cursar con síndrome de preeclampsia-eclampsia con diferentes grados de gravedad. En tales casos, algunos de los siguientes signos y síntomas sugieren mayor gravedad: trastornos visuales, cefalea intensa, convulsiones, trastornos de la conciencia, dolor en el hipocondrio derecho, insuficiencia cardíaca u oliguria.

Estudios de laboratorio iniciales

El examen general de orina con valoración del sedimento, la biometría hemática (que incluya frotis de sangre periférica), la química sanguínea y el electrocardiograma son suficientes como paso inicial. Ordenar radiografías simples puede retrasar el diagnóstico y, lo que es más importante, diferir la administración del antihipertensivo, por lo que se pueden aplazar por algunas horas y realizarse una vez que el paciente se haya estabilizado. Estos exámenes y la historia clínica capacitan al clínico para conocer el grado de daño a un órgano blanco y le facilitan la elección y la vía de administración del antihipertensivo más adecuado.

El examen de orina puede mostrar proteínas, eritrocitos y/o cilindros celulares que sugieren enfermedad parenquimatosa renal o cambios en las concentraciones de azoados. La densidad urinaria elevada indica contracción

del volumen. Los esquistocitos en la tinción de sangre periférica puede ser un dato de hemólisis. La hipopotasemia o hipomagnesemia incrementan el riesgo de arritmias cardíacas. El electrocardiograma identifica isquemia coronaria o hipertrofia ventricular izquierda. Si el paciente está en coma o tiene antecedentes de traumatismo grave, una tomografía computada de cráneo o resonancia magnética es útil para descartar hemorragias, hematomas o infartos. De igual forma, la sospecha de hipertensión renovascular indicará un ecosonograma doppler abdominal. Es importante subrayar que la reducción de la presión arterial no debe retrasarse hasta que todos los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles, sino que se iniciará tan pronto se establezca el estado clínico del paciente.

Tratamiento de la crisis hipertensiva

No existen grandes ensayos clínicos que evalúen el tratamiento óptimo en los pacientes con crisis hipertensiva, sólo algunas series de casos, por lo que, en general, el tratamiento lo han diseñado grupos de expertos que han emitido las coincidencias de sus conductas terapéuticas al respecto.^{5,10} La carencia de información basada en pruebas deriva de la gran heterogeneidad de pacientes y de las diferentes causas de la crisis hipertensiva, lo que dificulta el diseño de estudios prospectivos. El tratamiento deberá adaptarse en forma individual no sólo con base en el valor absoluto de la presión arterial, sino en la existencia o ausencia de daño a un órgano blanco y la coexistencia de otras enfermedades.

Tratamiento de la urgencia hipertensiva menor

La mayor parte de las veces estos pacientes no han tenido buen apego al tratamiento o no ha sido el óptimo. Puesto que no existe daño agudo a un órgano blanco, como encefalopatía, angor, isquemia cerebral, insuficiencia renal, etc., estos enfermos pueden tratarse, en la consulta externa o en servicios de estancia corta, con antihipertensivos por vía oral; excepto los paciente que están en etapa posoperatoria o su seguimiento es difícil, por lo que el tratamiento debe ser con una supervisión más estrecha. En caso de que se hospitalice por un breve periodo, existen medicamentos que pueden iniciar la reducción de la presión arterial en el lapso de algunas horas de manera segura (no a valores de 140/90 o menos).

En ocasiones, el reposo y el tratamiento sintomático (analgésico en caso de dolor o cefalea, antieméticos en caso

de náusea o vómito, etc.) serán suficientes para observar la reducción de la presión arterial. Si el paciente ya recibía tratamiento antihipertensivo, pero no fue suficiente para controlar la presión arterial o no ha tenido el apego necesario, debe aprovecharse el momento para realizar el ajuste obligatorio; si, por el contrario, aún no le prescribían antihipertensivos, es el momento indicado para iniciar el tratamiento farmacológico más adecuado al caso en particular. En las situaciones donde se aprecie estado de ansiedad concomitante y después de descartar daño a un órgano blanco, puede indicarse la administración de algún medicamento ansiolítico o sedante.

El antihipertensivo oral ideal será el que produzca la disminución de la presión arterial en forma paulatina, reducción predecible, mínimos efectos adversos y sin que requiera vigilancia especial. No existe un antihipertensivo específico que sea particularmente eficaz en el tratamiento de estos pacientes, pero se pueden utilizar cualquiera de los siguientes: captopril 25 mg, metoprolol 100 mg, felodipino 5 mg, amlodipino 5 mg, nicardipino 60 mg. En otros países se utilizan también labetalol, clonidina y prazosin.⁷

Una consideración muy importante es que en las situaciones de hipertensión grave es muy poco probable que se alcance el control de los valores de la presión arterial con un sólo antihipertensivo, por lo general, se requiere de dos o más fármacos de diferente grupo. La ventaja del tratamiento combinado es que los antihipertensivos pueden prescribirse a dosis más bajas que las utilizadas como monoterapia, con el objetivo de reducir los efectos colaterales, pero con la virtud de que potencian el efecto hipotensor. Se sugiere que, a menos que exista alguna contraindicación específica, se incluya en la combinación un diurético tiazídico en dosis baja; por ejemplo, clortalidona, 12.5 mg/d.

Una vez estabilizado el paciente se egresa del hospital con la indicación de continuar con el tratamiento oral, pero con la advertencia de que en un periodo de 24 a 48 horas debe regresar para una reevaluación. Hay que recordar que el efecto antihipertensivo máximo por vía oral requiere algunos días e, incluso, varias semanas, por lo que se debe ser precavido en la toma de decisiones para aumentar, reducir o combinar los fármacos hipotensores.

A continuación se describen los hipotensores más prescritos en urgencias hipertensivas menores.

Nifedipino. Es una dihidropiridina específica del grupo de los antagonistas del calcio, eficaz para reducir la presión arterial por vasodilatación. Se indica en forma inadecuada y

sin justificación en pacientes hospitalizados.¹³ La presentación de 10 mg de acción corta se utiliza desde hace años en crisis hipertensiva, aunque, en realidad, la mayor parte de las veces se ha prescrito a pacientes con pseudocrisis hipertensiva. Su indicación por vía sublingual se relaciona con reducciones precipitadas y no controladas de la presión arterial, con la consiguiente aparición de infarto cardiaco o cerebral secundario a la activación simpática refleja y liberación excesiva de catecolaminas.¹⁴ Contrario a la creencia de algunos clínicos, la absorción por vía sublingual no es adecuada y la mayor parte del efecto clínico es por su absorción en el tubo digestivo.¹⁵ A pesar de su propagada utilización en muchos países, en Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en 1995 no aprobó su uso en crisis hipertensiva de ningún tipo. Unos años después, en las guías del VI Reporte del Comité Nacional Conjunto sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial se consideró como inaceptable el uso de nifedipino sublingual como tratamiento para cualquier tipo de hipertensión arterial.^{10,16} A pesar de que no debe utilizarse, no es raro observar su muy difundido empleo en muchos centros de atención de urgencias u otros de atención primaria.

Captopril. Es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bien tolerado y útil para reducir de manera eficaz la presión arterial. Una dosis de 25 mg descende la presión a los 15 a 30 minutos después de su ingestión oral. Se puede repetir otra dosis en una a dos horas dependiendo de la respuesta. Se ha utilizado por vía sublingual y no parece existir gran diferencia con la ruta oral, en ambos casos con los mismos efectos farmacológicos.¹⁷ Deberá tenerse mucho cuidado en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal para no inducir insuficiencia renal aguda.

Un estudio que comparó dos antagonistas del calcio, nifedipino de 20 mg de acción intermedia y nifedipino de 20 mg, con captopril de 25 mg por vía oral, en 65 pacientes, mostró reducción de la presión arterial en los siguientes 60 minutos, de 74.7 en la sistólica y 35.4 mmHg en la diastólica para el nifedipino. El nifedipino redujo la sistólica en 81.6 mmHg y la diastólica en 37.3 mmHg. Comparativamente, el captopril redujo 79.4 mmHg y 33 mmHg para la sistólica y diastólica, respectivamente.¹⁸ El control se extendió para cada fármaco durante seis horas después de haberse ingerido, con eficacia muy similar. A pesar de ello, no existen suficientes ensayos clínicos controlados que comparen diferentes hipotensores, como el estudio previo y con hallaz-

gos parecidos, por lo que se debe ser cauto para extrapolar estos resultados en todos los pacientes. Sin duda, cierta proporción de ellos no modificará la presión arterial ni tan rápidamente ni a los valores descritos.

Clonidina. Es un agonista adrenérgico α de acción central muy poco utilizado en nuestro medio. Su inicio de acción es a los 30 minutos y su efecto máximo entre las dos y cuatro horas. Se puede utilizar en forma de dosis de carga de 0.1 a 0.2 mg y después 0.1 mg cada hora hasta lograr la meta de la presión arterial o llegar a un máximo de 0.7 mg. En un estudio efectuado con 74 pacientes se utilizó clonidina 0.2 mg más una dosis de un diurético de asa y se redujo la presión arterial en 24 horas en forma similar al esquema mencionado.¹⁹ La clonidina puede ocasionar sedación y sequedad de boca dependiendo de la dosis. Es raro que cause bradicardia.

Furosemida. Diurético que actúa en la porción ascendente del asa de Henle. Se utiliza una dosis de carga de 20 a 40 mg junto con otros antihipertensivos, como captopril o clonidina, con buenos resultados.²⁰ No obstante, debe utilizarse con precaución puesto que muchos pacientes pueden cursar con diuresis importante y agravar un estado de depleción de volumen. Algunos enfermos tienen un volumen intravascular reducido e, incluso, no sólo están contraindicados los diuréticos en su caso, sino que debe administrarse cuanto líquido sea necesario, con lo que muchos mejorarán sustancialmente. A menos que exista sobrecarga de volumen, como por ejemplo, en un paciente con insuficiencia cardíaca o edema pulmonar agudo donde está plenamente justificado su uso, no debe utilizarse en forma rutinaria.

Tratamiento de la urgencia hipertensiva mayor

Después de la historia clínica y los exámenes de laboratorio pertinentes, que no debe tomar más de algunos minutos, el paciente debe ingresarse a la unidad de cuidados intensivos para la medición continua de la presión arterial y otras variables clínicas. Se debe seleccionar el antihipertensivo más adecuado, de preferencia que se administre por infusión parenteral, ya que así se obtiene un efecto rápido y puede dosificarse según sea necesario. Debido a que, por lo general, en estos pacientes varios órganos blanco están afectados, estrategias antihipertensivas diferentes demuestran algunas ventajas sobre síndromes orgánicos particulares, como se muestra en el cuadro 4. En las pacientes emba-

razadas con hipertensión el tratamiento intravenoso se reserva para quienes cursan con presión arterial sistólica persistente de más de 180 mmHg o diastólica mayor de 110 mmHg. La diastólica no deberá reducirse a menos de 90 mmHg para permitir la perfusión útero-placentaria adecuada y evitar que el estrés fetal agudo progrese a muerte *in utero* o asfixia perinatal. Deberá tenerse cuidado cuando se observe una reducción en la presión arterial rápida y aguda, que no se explique por efecto del tratamiento antihipertensivo, puesto que más que mejoría podría significar hemorragia grave no identificada.²¹

El cuadro 5 muestra las principales características de los antihipertensivos más usados en forma parenteral. A continuación se describen los más importantes.

Nitroprusiato de sodio. Sustancia no proteínica de bajo peso molecular y lipofílica. Cada molécula está compuesta por un centro férrico, cinco iones de cianuro y un grupo de óxido nítrico. Tiene vida corta de dos a tres minutos, es muy eficaz en casi todas las formas de hipertensión, su acción es rápida, pues se inicia segundos después de la administración; pero requiere infusión intravenosa constante. Es un vasodilatador potente, disminuye la precarga y la poscarga, así como la demanda de oxígeno. No causa sedación o somnolencia y la luz lo degrada rápidamente, por lo que requiere protegerse. Se recomiendan dosis de 0.3 mcg/kg/min. La principal complicación es la hipotensión, que puede controlarse unos minutos después de suspender la infusión. También disminuye el flujo sanguíneo cerebral y aumenta la presión intracraneal, por lo que debe tenerse cuidado cuando se indica a pacientes con afecta-

ción cerebro-vascular. En ciertos casos puede disminuir la presión de perfusión coronaria y producir síndrome de robo intracoronario y el consecuente empeoramiento de la isquemia en pacientes con cardiopatía isquémica. El nitroprusiato se combina con los grupos sulfidrilos en los eritrocitos y el músculo liso vascular para disociarse en óxido nítrico y iones de cianuro. Una parte del cianuro se excreta por la orina, como cianmetahemoglobina, los otros iones se convierten, vía sistema de rhodanasas en el hígado, en tiocianato, que también se excreta por la orina. Las concentraciones de tiocianato deben mantenerse en menos de 10 mg/dL para evitar intoxicación.; ésta puede aparecer cuando se excede la tasa de infusión de nitroprusiato, el tratamiento se prolonga por más de 48 a 72 horas o el paciente cursa con insuficiencia hepática o renal. Cuando la tasa de infusión excede los 4 mcg/kg/min durante algunas horas, se pueden producir concentraciones de cianuro en el rango tóxico.²⁰ Los síntomas de intoxicación son: confusión, cefalea, hiperreflexia, tinitus, visión borrosa y acidosis metabólica, principalmente. En ocasiones, los síntomas pueden ocurrir tardíamente por lo que se tendrá alta sospecha clínica. El antídoto para estos casos es el tiosulfato de sodio en dosis de 1 g por cada 100 mg de nitroprusiato. En Estados Unidos, para prevenir complicaciones la FDA recomienda el uso concomitante del nitroprusiato y el tiosulfato.²² También se utiliza hidroxocobalamina por infusión continua de 25 mg/h (protegiéndola de la luz por la gran inestabilidad) para prevenir y tratar la toxicidad por cianuro. La cianocobalamina (B₁₂) no tiene el mismo efecto y no es útil como antídoto en estos casos.²¹

Cuadro 4. Principales indicaciones de los fármacos en urgencias hipertensiva mayores

Tipo de urgencia	Fármaco de elección	Alternativa	Contraindicado
Encefalopatía hipertensiva	Nitroprusiato	Labetalol	Trimetofan, clonidina
Hemorragia intracraneal	Labetalol	Nitroprusiato	Vasodilatadores *
Insuficiencia cardíaca y edema pulmonar	Nitroprusiato, furosemida, captopril o enalapril	Nitroglicerina	Labetalol, verapamil, β bloqueadores
Infarto del miocardio, angina	Nitroglicerina, β bloqueadores	Nitroprusiato, labetalol	Vasodilatadores*
Crisis adrenérgica	Nitroprusiato, fentolamina, β bloqueadores	Labetalol	Monoterapia con β bloqueadores
Diseccción de aneurisma de la aorta	β bloqueadores, nitroprusiato, trimetofan	Labetalol, verapamil	Vasodilatadores*
Eclampsia	Hidralazina, sulfato de magnesio	Nitroprusiato**	Captopril

* Vasodilatadores con acción simpática refleja, hidralazina, diazóxido, dihidropiridinas.

** En caso de no controlar la presión arterial por otros medios.

Cuadro 5. Dosis de los antihipertensivos en casos de urgencia hipertensiva mayor

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Inicio</i>	<i>Duración</i>
Nitroprusiato	0.3-10 µg/kg/min	Inmediato	1-2 min
Labetalol	Bolo 20-80 mg (cada 10 min). Infusión de 2 mg/min	5-10 min	2-6 horas
Propranolol	Bolo 0.5 a 1 mg seguido de 0.5 mg cada 5 min (máximo 6 mg)	1-2 min	4-12 horas
Hidralazina	Bolos de 10-20 mg	10 min	2-6 horas
Nitroglicerina	5-100 µg/min	1-3 min	5-15 min
Fentolamina	Bolos de 1-5 mg/min (máximo 15 mg)	1-2 min	3-5 min
Fenoldopam	0.1-0.6 µg/kg/min	5-10 min	10-15 min

Nitroglicerina o gliceril trinitrato. Para uso intravenoso se estabiliza con etil alcohol y propilen glicol. Para prevenir la adsorción se debe administrar en frascos de vidrio y con sistemas de infusión de polietileno. Tiene vida corta, de uno a cuatro minutos e interactúa con los receptores de nitrato sobre el músculo liso vascular para dilatar los vasos de capacitancia y resistencia. No es eficaz como vasodilatador, es más bien un potente venodilatador y sólo en dosis altas afecta el tono arterial.²³ Disminuye la precarga y el consumo de oxígeno; su principal indicación es en casos de urgencia hipertensiva que coexistan con isquemia coronaria. Se utiliza en dosis de 5 a 10 mcg/min, con aumentos a intervalos de tres a cinco minutos hasta obtener el efecto deseado. Puede causar cefalea, náusea y vómito, hipotensión, muy rara vez bradicardia y metahemoglobinemia por la unión de los iones nitrito con la hemoglobina. El uso prolongado ocasiona tolerancia. Como su eficacia no es tan predecible como la del nitroprusiato no se considera un antihipertensivo de primera línea para otras circunstancias.

Diazóxido. Es un vasodilatador arterial potente, con acción de rápido inicio. No se recomienda ampliamente su uso, debido a que provoca hipotensión grave. Se utiliza en bolos de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta 600 mg, o antes si se logra el efecto deseado. Induce taquicardia refleja, hiperglucemia, hiperuricemia y retención de sodio y agua. No tiene ventaja alguna sobre otros antihipertensivos.

Labetalol. No se consigue fácilmente en nuestro medio y el otro fármaco similar es el carvedilol, del que se carece de información sobre su posible uso en crisis hipertensiva. Tiene efecto bloqueador sobre los receptores alfa 1 y beta, por lo que tiene efecto vasodilatador (menor) y un efecto no cardiosselectivo beta-adrenérgico (mayor). Reduce la resistencia vascular periférica sin estimulación refleja en el gasto cardiaco. La formulación intravenosa tiene un inicio de acción de cinco minutos y duración de tres a seis horas. Se utiliza en bolos de 20 a 80 mg cada 10 minutos hasta lograr

control de la presión arterial, pero sin rebasar los 300 mg. Otra opción es utilizarlo en infusión continua de 2 mg/min, con la que se obtiene una reducción adecuada de la presión arterial.²⁴ Se indica en pacientes con infarto del miocardio, angina, enfermedad cerebrovascular y encefalopatía hipertensiva, principalmente. Tiene buenos resultados en embarazadas con síndrome de preeclampsia-eclampsia.^{25,26} El labetalol está contraindicado en pacientes con bradicardia, bloqueo cardiaco, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca.

Fentolamina. Es un agente alfa bloqueador no selectivo, muy eficaz en estados hipertensivos por exceso de catecolaminas, como feocromocitoma, sobredosis de cocaína o anfetaminas. La reducción de la presión arterial ocurre algunos minutos después de su administración, produce taquicardia refleja y puede empeorar la isquemia en pacientes con afectación coronaria. En la actualidad, se utiliza muy rara vez porque no tiene grandes ventajas sobre otros antihipertensivos, como el nitroprusiato.

Fenoldopam. Derivado de las benzazepinas, agonista selectivo de los receptores de dopamina 1, es 10 veces más selectivo que la dopamina como vasodilatador renal al aumentar el flujo renal y la excreción de sodio. Debido a que sólo interactúa con receptores de dopamina 1 no tiene efectos adversos vinculados con la activación de receptores alfa 1 y beta 1. Se metaboliza rápidamente en el hígado por conjugación mediante metilación, sulfatación y glucuronidación.

En México no se cuenta con este fármaco, pero recientemente se aprobó en Estados Unidos, para su uso en crisis hipertensiva. Su inicio de acción es durante los primeros 5 minutos, con respuesta máxima a los 15. Su efecto dura entre 30 y 60 minutos y, cuando se suspende la infusión, la presión arterial regresa a valores pretratamiento de manera gradual y sin efecto de rebote.²⁷ Cuando se comparó con el nitroprusiato, se demostró su equivalencia en el efecto antihipertensivo, pero con menos complicaciones y mejor re-

percusión renal, por lo que en pacientes con crisis hipertensiva y disfunción renal podría ser el medicamento de elección.²⁸ Sus principales efectos secundarios son: cefalea, vértigo, rubicundez y aumento de la presión intraocular. Debe utilizarse con precaución en los casos con glaucoma.²⁹

Esmolol. Betabloqueador cardioselectivo de acción corta, su metabolismo es rápido por hidrólisis y no dependiente de la función renal o hepática. Su inicio de acción es dentro del primer minuto, con duración de 10 a 20 minutos. Se puede emplear en bolo o infusión en enfermos con arritmias supraventriculares, crisis hipertensiva e hipertensión grave posoperatoria. Ha demostrado su utilidad en pacientes con infarto agudo del miocardio aún con contraindicaciones relativas a los beta-bloqueadores. La dosis inicial es de 0.5 mg/kg seguido de la infusión de 25 a 300 mcg/kg/min.²¹

Conclusiones

Cuando un paciente con hipertensión grave acude a un servicio de urgencias se debe realizar una evaluación clínica cuidadosa y lo más completa posible, que vaya más allá de sólo las mediciones de la presión arterial para determinar si el paciente cursa con una crisis hipertensiva o se trata de una pseudocrisis hipertensiva. Distinguir entre estas condiciones permitirá tomar la decisión apropiada respecto a la necesidad de hospitalización y el grado de observación más adecuado, además de la vía y rapidez con que se debe reducir la presión arterial. Los pacientes con urgencia hipertensiva mayor demandan cuidado médico intensivo, a diferencia de la urgencia hipertensiva menor, en la que es suficiente una estancia corta en un cuarto de urgencias o tratamiento en consulta externa. En ambas circunstancias, la presión arterial debe reducirse de manera gradual con un tratamiento individualizado para disminuir los riesgos. Es muy importante destacar la necesidad de reiniciar o ajustar el tratamiento oral en cuanto sea posible, y antes que egrese el paciente del hospital, para lograr un mejor control de la presión arterial. La disponibilidad de algunos antihipertensivos sumamente eficaces ha reducido la morbilidad y mortalidad en estos enfermos.

REFERENCIAS

1. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
2. Mancia G, Sega R, Milesi V, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in hypertensive population. *Lancet* 1997;239:454-7.
3. Lara LF. Diccionario del español usual en México. México: El Colegio de México, 1996.
4. Comité de Consensos Cardiovasculares de México. II Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Urgencias hipertensivas. *Rev Mex Cardiol* 2001;12(1):38-41.
5. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crises. *N Engl J Med* 1990; 323:1177-83.
6. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens* 2001;3(3):158-64.
7. Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis* 2002;4:358-71.
8. Rey E, LeLorier J, Burguess E. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:1245-54.
9. Houston MC. Pathophysiology, clinical aspects, and treatment of hypertensive crises. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;2:99-148.
10. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
11. The Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH Mild Hypertension Liaison Committee, 1999. Guidelines for the management of hypertension. World Health Organization. International Society of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
12. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-7.
13. Rehman F, Mansoor GA, White WB. "Inappropriate" physician habits in prescribe oral nifedipine capsules in hospitalized patients. *Am J Hypertens* 1996;9(10pt 1):1035-9.
14. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-31.
15. Van Harten J, Burggraaf K, Danhof M. Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet* 1987;2:1363-5.
16. Opie LH. Calcium channel blockers for hypertension: Dissecting evidence for adverse effects. *Am J Hypertens* 1997;10:565-77.
17. Dessi-Fulgheri P, Bandiera F, Rubattu S. Comparison of sublingual and oral captopril in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1987;9:593-7.
18. Komsuoglu V, Sengun B, Bayram A, Komsuoglu S. Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine, and captopril. *Angiology* 1991;12:447-54.
19. Zeller KR, Von Kuhnert L, Matthews C. Rapid reduction of severe asymptomatic hypertension. A prospective, controlled trial. *Arch Intern Med* 1989;149:2186-9.
20. Rosenow DJ, Russell E. Current concepts in the management of hypertensive crisis: Emergencies and urgencies. *Holist Nurs Pract* 2001;15(4):12-21.
21. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118:214-27.

22. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. JAMA 1991;265:847.
23. Bussmann WD, Kennedy P, von Mengden HJ. Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension. Clin Invest 1992;70:1085-8.
24. Lebel M, Langlois S, Belleau LJ. Labetalol infusion in hypertensive emergencies. Clin Pharmacol Ther 1985;37:615-8.
25. Awad K, Ali P, Frishman WH, Tejani N. Pharmacologic approaches for the management of systemic hypertension in pregnancy. Heart Disease 2000;2:124-32.
26. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1987;70:328-33.
27. Murphy MB, Murray C, Sorteen GD, Fenoldopam. A selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. N Engl J Med 2001;345:1548-57.
28. Reisin E, Huth MM, Nguyen BP. Intravenous fenoldopam *versus* sodium nitroprusside in patients with severe hypertension. Hypertension 1990;15(Suppl 2):159-62.
29. Miller D. Hypertensive crises: Treat the patients, not the blood pressure. Patients Care 1999;39:129-39.

Se invita a nuestros socios a visitar la página web de la AMIM. Esta página se creó anteriormente; sin embargo, ha sido de nuestro especial interés mantenerla y alimentarla, procurando que la información que contiene esté actualizada de acuerdo con los tiempos de trabajo de la Asociación.

El contenido general de la página es el siguiente:

- Mesa directiva
- Misión de la AMIM
- Código de ética
- Historia de la sociedad
- Estatutos
- Sede
- Cuotas
- Congreso nacional
- Programa académico
- Boletín
- Directorio
- Consejo mexicano de medicina interna
- MEDINET
- Encuesta de opinión acerca de la transformación de la Asociación de Medicina Interna de México en Colegio de Medicina Interna de México.

La dirección actual es: www.amim.org.mx

Artículo de opinión

La integración docente-asistencial y de investigación

Eugenio L. Flamand*

Es indiscutible que en los últimos años los programas académicos de las escuelas de medicina nos parecen anacrónicos y no confiables, porque la calidad profesional de los médicos recién graduados no cumple con las exigencias de una sociedad cada vez más demandante.

Tal aserto provoca incertidumbre y preocupación. Una posible explicación a esto la encontramos en el ejercicio actual de la profesión médica, especial, cambiante y en el que influyen diversos factores de gran importancia.

- La transición epidemiológica y demográfica por las transformaciones sociales y económicas.
- El incremento explosivo de los conocimientos científicos.
- La creciente incorporación de tecnología cada vez más compleja, difícil de dominar y de adquirir.
- Una sociedad más crítica y demandante, exigente de una atención más esmerada para la solución de sus problemas de salud.

El plan inicial para lograr una formación profesional eficiente consiste en incorporar la extensión, ubicación y distribución de los conocimientos médicos al plan de estudios. Para ello es importante responder a esta pregunta: ¿cuánta ciencia se debe enseñar a los alumnos de medicina? A esos jóvenes que al terminar su carrera tomarán uno de dos caminos: el del trabajo asistencial en una institución oficial o privada o continuar profundizando su conocimiento en una especialidad.

Con independencia del nivel que ocupen, los alumnos se preguntan: ¿qué debo conocer?, ¿qué puedo hacer?, ¿cómo cubriré mis expectativas?, ¿cuál es el significado del

ejercicio de la medicina?, ¿cómo debe ser y qué debe hacer un médico? En este caso, las respuestas deben ser muy claras, el ejercicio de la medicina se basa en la atención del paciente y los médicos deben: ser, conocer y saber hacer.

Los profesores y administradores de la enseñanza son los responsables de los planes y los programas; por lo tanto, deben desarrollar estrategias que favorezcan la actualización de los métodos de enseñanza-aprendizaje para elevar la calidad de los futuros profesionales de la salud.

¿Qué sistema pedagógico debe implantarse para preparar médicos de la más alta calidad? Para contestar a esta pregunta debemos tener en cuenta que la buena o mala calidad profesional de un médico no se debe en forma exclusiva a la buena o mala enseñanza, sino también a una administración de la enseñanza satisfactoria o deficiente.

Es decir, una buena enseñanza es el resultado del funcionamiento armónico y coherente de un sistema en el que debe existir un compromiso de cooperación entre los docentes, programadores, administradores y directivos, pero sobre todo de los alumnos.

El modelo de gestión, los contenidos y la construcción del conocimiento deben articularse con actividades científicas sustentadas en una evaluación permanente que asegure la validez, permanencia, vigencia, calidad y confiabilidad del diseño de preparación curricular.

Se piensa que la solución está en reestructurar y actualizar la enseñanza-aprendizaje en las facultades y escuelas de medicina del país, y sentar las bases para regular el problema.¹

El aprendizaje consiste en modificar el comportamiento humano a través de la experiencia o de la propia conducta, es un proceso, una actividad que inicia y se transforma con la práctica y que permite enfrentar situaciones posteriores de manera diferente por las nuevas pautas de comportamiento adquiridas.

Se afirma que el aprendizaje es la razón y justificación de la enseñanza y existe cuando un profesor pone en práctica los conocimientos y principios de la enseñanza para ayudar

* Director de enseñanza, investigación y desarrollo, Clínica Londres, México, DF.

Correspondencia: Dr. Eugenio L. Flamand. Clínica Londres. Durango 50, Col. Roma, CP 06700, México, DF.

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

a sus alumnos a modificar su conducta ante los problemas que deben resolver.

Existen condiciones que favorecen el aprendizaje de destrezas, habilidades y actitudes; los alumnos aprenden de manera más fácil cuando ejecutan una acción, por lo que es conveniente que tengan actividades propias, pues la habilidad se acrecienta con el ejercicio y cualquier acto se realiza sencillamente si se ejecuta muchas veces, *a hacerse aprende haciendo*, siempre y cuando se enseñe, se guíe y se supervise para que se realice de manera correcta. Se debe recordar que las habilidades y las destrezas se olvidan si no se practican.

Los docentes deben tener en cuenta los principios psicopedagógicos de la enseñanza, que la enriquecen y facilitan su aplicación. Éstos se resumen de la siguiente manera:

- Preparación previa y disposición del alumno
- Nivel de motivación²
- Aprendizaje previo
- Madurez del alumno
- Necesidad de aprender
- Responsabilidad personal
- Interés genuino
- Disfrute del acto educativo
- Análisis de la actuación de los alumnos
- Apoyo a la práctica docente
- Mejoría y facilitación de la enseñanza

El objetivo de este artículo es comentar algunas estrategias de enseñanza que favorezcan la articulación entre la asistencia médica, la educación, la investigación y que unidas a otros procedimientos en boga produzca resultados específicos, medibles y satisfactorios.

Es fundamental definir qué se entiende por integración docente-asistencial y de investigación. Podemos decir que es el proceso de enseñanza-aprendizaje durante la atención a los pacientes; es la práctica médica que se realiza con un procedimiento sistemático basado en los pasos del método científico para descubrir el origen, las manifestaciones y los procedimientos para detectar el problema que aqueja a un enfermo y que permitan al alumno normar un juicio para la solución del problema. Este sistema, que no es nuevo, necesita para su correcta aplicación que profesores y alumnos reciban una explicación muy amplia acerca de qué es, cómo funciona y cuáles son los objetivos y las formas que se utilizan para su aplicación.

El objetivo primordial es producir un cambio en la forma actual de trabajar, de abordar el problema de salud, con un

sistema del que se piensa y cree que es mucho más sencillo y lógico; que siempre persigue el beneficio de la sociedad y el entorno al que se sirve.

La integración docente-asistencial es la interacción continua y dinámica entre profesores, estudiantes y sociedad. Tiene como objetivo ejecutar el proceso enseñanza-aprendizaje en condiciones reales y productivas.³

La denominación *integración docente-asistencial o docencia-servicio* está incompleta porque la investigación científica, actividad esencial sin la que no puede existir una verdadera educación superior, no se incluye en este concepto. De ahí que se prefiera el término *integración docente-asistencial y de investigación*.⁴

Este modelo educativo, al que está ligada la enseñanza de la medicina, en general, y de las especialidades, en particular, desde hace mucho tiempo, ha tenido en los años recientes un desarrollo amplio y sistematizado, y su fundamento está en los siguientes postulados:

1. Vincula al alumno con la comunidad y el tipo de problemas que atenderá como profesionalista.
2. El proceso educativo es más eficiente, ya que el alumno aprende haciendo y asocia la teoría con la práctica, dando forma al llamado aprendizaje significativo.⁵
3. Hace posible que las instituciones asistenciales puedan ampliar su cobertura al incorporar a los alumnos a la prestación de servicios.
4. Eleva la calidad de los servicios de las unidades de atención receptoras de alumnos.

La aplicación de estos principios en el campo operativo de diversas instituciones de salud implica la conjunción de planes, programas y recursos de los centros educativos y de salud para que la enseñanza se sustente en la solución de problemas en los sitios reales de trabajo, con la participación activa de los alumnos, quienes de esa manera se motivan para tener los conocimientos y desarrollar las habilidades, destrezas y actitudes necesarias para la solución de los problemas que plantea la comunidad, la institución y la especialidad que ejerzan. Así, la integración docente-asistencial-investigación es un proceso en el que se aprende haciendo, siempre bajo la tutela y supervisión de los profesores,⁶ y logra que sea significativo. Para realizar esta integración es necesario que, tanto las instituciones de salud como las educativas, trabajen mancomunadamente en la elaboración de planes y programas de estudio sustentados en los problemas de salud de la población, así como en el aprovechamiento de recursos

materiales y humanos que permitan llevarlos a una realidad operativa.

Por lo anterior, en primer término se necesita el diseño curricular y realizar un diagnóstico situacional de salud para elaborar el perfil profesional del médico o especialista, en el que se deben precisar las funciones que en materia de asistencia, enseñanza e investigación tendrá el futuro egresado en los tres niveles de atención, siempre con base en una realidad, ya que no es aceptable que el proceso docente-asistencial-investigación, se obstruya por la carencia de recursos humanos o físicos o que, existiendo, no coincida la formación del alumno con la manera en que se prestan los servicios a la comunidad o con la política institucional donde laborará el egresado.

Como segundo término, y una vez construido el perfil profesional, es necesario que se incluya en un programa académico⁷ en el que se planteará cada objetivo a cumplir, en las áreas cognoscitiva, psicomotora y afectiva, por el alumno durante las rotaciones por los diversos servicios o departamentos de la institución en la que permanecerá durante su adiestramiento, pues es aquí donde el concepto de integración docente-asistencial-investigación tendrá su máxima expresión, que se reforzará en cada departamento clínico por su participación en las sesiones interdepartamentales, de casos clínicos, radiológicas, de morbilidad y mortalidad, bibliográficas y anatomoclínicas, así como en el análisis y solución de los problemas de salud de los pacientes a su cuidado.

Si bien las actividades programadas para el aula son útiles, deben ocupar no más del 5 al 10% del total de horas de la preparación del especialista, y aunque los objetivos cognoscitivos y sus contenidos programáticos sean amplios, el residente tendrá que resolverlos con el estudio individual o grupal, ya sea en su domicilio o en la biblioteca, de tal forma que en el aula sólo se resolverán las dudas o inquietudes y corregirán los conceptos erróneos que el alumno pudiera tener, para que el tutor lo guíe en la resolución de los problemas.

La práctica clínica complementaria durante las guardias es un ejemplo más de la integración docente-asistencial-investigación, ya que los educandos aplicarán, en buena medida, los conocimientos, destrezas y actitudes necesarias para cumplir con los objetivos planeados, por sí mismos, con la ayuda de un residente de más jerarquía o el profesor que funja como tutor durante este periodo. El tiempo que se dedique debe ocupar cerca del 30% de las actividades asistenciales, de enseñanza e investigación.

Para cumplir con los conceptos señalados es necesario que los residentes realicen, durante su formación como especialistas, uno o más trabajos de investigación que surjan de los cuestionamientos planteados por los médicos especialistas del servicio de que se trate, o de sus tutores, siempre relacionados con problemas prioritarios de salud de la especialidad en cuestión; para reforzar más el principio de investigación de todo lo que en forma cotidiana se presenta durante los múltiples actos profesionales de asistencia médica.

Para garantizar que la integración docente-asistencial-investigación se dé en su mayor expresión, se requiere, además de lo señalado, contar con un grupo de profesores-tutores capacitados en docencia y conscientes de la importancia de estos métodos, que se actualicen permanentemente en el campo de su competencia y en docencia, tengan conocimientos sobre técnicas educativas y estén motivados para alcanzar los objetivos planteados.⁸

Lo anterior tiene que generar un mecanismo eficiente de evaluación del aprendizaje que permita, en forma continuada, mantener un "control de calidad" del residente, los profesores y programas, de tal forma que se identifiquen los aciertos y los errores para mejorarlos o corregirlos a lo largo del proceso de enseñanza-aprendizaje.⁹

Para ello se debe integrar un sistema de supervisión educativa que analice el comportamiento de las personas o los grupos, observe los objetivos y las metas de cada programa, capacite y motive a los profesores en su función como supervisores y los asesore en la elaboración de sus programas y actividades académicas. También se corroborará con los jefes de servicio la existencia y vigencia de los instrumentos administrativos de enseñanza indispensables, como el plan estratégico maestro, las normas, los manuales de procedimientos y los programas operativos de cada nivel educativo para cada servicio del hospital. Se verificarán las actividades que propicien la aplicación permanente, oportuna y eficiente de los instrumentos de trabajo citados, por medio de las visitas médicas, la participación en la discusión de casos y la supervisión de los ejercicios de destrezas.¹⁰

Durante estas actividades deben analizarse los problemas y las deficiencias encontradas para proponer las estrategias y actividades para corregirlos. Con este fin, es importante rescatar "la bitácora" como un instrumento de enlace para evaluar el trabajo diario de alumnos y profesores de cada materia, al igual que el cronograma de supervisión, comunicándoles a los jefes de servicio, fecha, hora y requisitos de la misma; con responsables designa-

dos y estableciendo un tiempo de solución a los problemas encontrados, así como precisar la participación de la dirección de enseñanza en esta actividad. Al final deberán registrarse los resultados de las supervisiones para poder sistematizar y reglamentar todo el proceso.

En resumen, para lograr este proceso educativo de posgrado se listan algunas estrategias para facilitar la vinculación y consolidación del modelo:

1. Promover la integración docencia-asistencia-investigación en el área hospitalaria con actividades de diagnóstico, prevención, educación y asistencia.

2. Aplicar un modelo alternativo de enseñanza-aprendizaje que fomente la creación del conocimiento por el alumno mismo.

3. Ubicar las funciones de docencia-asistencia-investigación con la realidad socio-epidemiológica del país.

4. Facilitar el acercamiento científico de los problemas con respuestas concretas y reales.

5. Capacitar al recurso humano con acciones preventivas, clínicas y de rehabilitación en contacto directo con la sociedad.

REFERENCIAS

1. Martínez-Viniegra NI, Cravioto-Melo A. El aprendizaje basado en problemas. *Rev Fac Med UNAM* 2002;45:185-6.
2. Flamand EI, Arellano-Mejía JP. Motivación para aprender. *Med Int Mex* 2002;18: 200-1.
3. Acosta AE, Amaiz TC, Gómez SE. Programas educativos integrales. *Rev Med IMSS* 1995;33:17-22.
4. Stenhouse ID. *La investigación como base de la enseñanza*. Madrid: Morata, 1987.
5. Díaz Barriga AF, Hernández RG. La función mediadora del docente y la intervención educativa. En: *Estrategias docentes para un aprendizaje significativo. Una interpretación constructivista*. México: McGraw-Hill-Interamericana, 1998;pp:1-12.
6. Hernández F, Sancho JM. Un nuevo profesorado para un nuevo contexto educativo. En: *Para enseñar no basta con saber la asignatura*. Barcelona: Paidós, 1991;pp:19-34.
7. UNAM. Facultad de Medicina. Plan único de especializaciones médicas (PUEM). Plan de estudios. 3ª ed. México: División de Estudios de Posgrado e Investigación, 2002.
8. Flamand EI. Los maestros que necesitamos. *Rev Fac Med UNAM* 2002;45:4-5.
9. Rippey RM. *The evaluation of teaching in medical schools*. New York: Springer, 1980.
10. La Fourcade PD. *Planeamiento, conducción y evaluación de la enseñanza superior*. Buenos Aires: Kapeluz, 1977.

Caso clínico

Amaurosis bilateral por infiltración de leucemia mieloblástica aguda M2, no hiperleucocitaria

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,* Guadalupe León,** Gerardo Arísti Urista***

Resumen

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia monoclonal de células madre hematopoyéticas asociada con mutaciones y transformación del material genético de éstas, potenciada por el consecuente daño genético ocasionado por radiaciones, benceno y alquilantes. El 80% de los casos sucede en adultos y 20% en niños. La infiltración al sistema nervioso central ocurre en 1 al 2% de todos los casos, concomitante con hiperleucocitosis; las variedades más frecuentes relacionadas con ésta son la mielomonoblástica (M4) y monoblástica (M5). Se comunica el caso de un paciente de 35 años de edad con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda, variedad M2 (con maduración) que, además, padecía amaurosis bilateral debida a infiltración del sistema nervioso central.

Palabras clave: amaurosis bilateral, leucemia mieloblástica aguda, infiltración al sistema nervioso central.

Introducción

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia monoclonal de células madre hematopoyéticas, asociada con mutaciones y transformación del material genético de éstas, que se potencia a través del consecuente daño genético producido por radiaciones, benceno, alquilantes, etc., y que permite la expansión clonal de células madre transformadas, que hace fracasar la maduración de las células terminales funcionales, con acumulación de mieloblastos en la médula ósea (más de 30% como diagnóstico). El 80% se manifiesta en adultos y 20% en niños; también puede aparecer como consecuencia de trastornos mieloproliferativos crónicos o

Abstract

Acute myeloid leukemia is defined as a monoclonal neoplasm of hematopoietic stem cells, associated to mutations and genetic changes of these, potentialized by the consequent genetic damage due to radiological toxicity, benzenes, etc. Adults are affected in 80% and children, in 20%. Infiltration to central nervous system happens approximately in 1-2% of the cases, accompanied by hyperleukocytosis. The most frequent varieties associated to this are M4 (myelomonoblastic) and M5 (monoblast). It is presented the case of a 35 year-old man with recent diagnosis of acute myeloid leukemia, variety M2 (with maturation), who also manifested bilateral amaurosis, due to infiltration to central nervous system.

Key words : bilateral amaurosis, acute myeloid leukemia, infiltration to central nervous system.

mielodisplásicos. Por lo general, se manifiesta como síndrome anémico, hemorrágico, febril, infeccioso, y ataque al estado general. El 33% de los pacientes padece hepatoesplenomegalia, 50% sufren alteraciones citogenéticas, con 3 a 95% de blastos en la sangre periférica; sólo 5% de todos los pacientes tiene hiperleucocitosis.

La infiltración al sistema nervioso central sucede en 1 al 2% de todos los casos vinculada con hiperleucocitosis; las variedades que con más frecuencia se relacionan son la mielomonoblástica (M4) y la monoblástica (M5).

Caso clínico

Paciente masculino de 35 años de edad, originario de Oaxaca, México, sin antecedentes importantes, ni exposición a mielo tóxicos. Al momento de la revisión médica habían transcurrido dos meses de haberse iniciado el padecimiento, que comenzó con dolor lumbar bajo, punzante, intermitente, de intensidad leve, con irradiación hacia las caras internas de ambos muslos. Una semana después del inicio de los primeros síntomas se agregó dolor en la región esternal, opresivo, intenso, continuo y fiebre continua, no cuantificada, precedida de escalofrío y seguida de diaforesis, acompañada

* Residente de tercer año de medicina interna.

** Médico de base de hematología.

*** Médico de base de anatomía patológica.
Hospital General de México, SSA.

Correspondencia: Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga. Calle Conkal Manzana 373, lote 2, col. Torres de Padierna, México, DF, CP 14200. Tel.: 5631-9451. E-mail: zuniga2@prodigy.net.mx
Recibido: septiembre, 2002. Aceptado: febrero, 2003.

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

de mialgias y artralgias, así como tos en accesos, acompañada de esputo hialino, en moderada cantidad. Un mes después del inicio manifestó palidez generalizada, disnea de medianos esfuerzos, palpitaciones, cefalea de intensidad leve, frontoparietal, acúfenos y fosfenos intermitentes, debilidad generalizada y pérdida de peso aproximada de 10 kg. Una semana antes de su internamiento tuvo epistaxis continua por la nariz derecha, en cantidad moderada, petequias en los miembros inferiores, malestar general, síndrome anémico y febril. Cuando se le exploró durante su ingreso se encontró con palidez generalizada, sin epistaxis, con síndrome de condensación pulmonar bilateral, petequias en las extremidades inferiores, SNC íntegro. La biometría hemática reportó una hemoglobina de 6.8 g/dL, hematocrito de 19.4 %, leucocitos de 6.4×10^3 cel/ μ L, MVC 101 fl, MHC 35 pg, MCHC 35.2 g/dL, plaquetas 8×10^3 cel/ μ L, neutrófilos 16.1 %, absolutos 1×10^3 cel/ μ L, linfocitos 79.6%, absolutos 5.1×10^3 cel/ μ L, monocitos 4.3%, absolutos 0.3×10^3 cel/ μ L, linfocitos de aspecto atípico, que semejan blastos, aspirado de médula ósea con celularidad con 40% de blastos mieloides, megacariocitos disminuidos, granulocitos jóvenes 23, linfocitos de 28. ELISA para VIH negativo (figura 1).

La telerradiografía del tórax mostró imágenes sugerentes de neumonía basal derecha. Al cuarto día posterior al ingreso se realizó una nueva punción de la médula ósea para estudio genético, PCR e inmunológico. Sin embargo, este último no se realizó debido a que la cantidad de blastos en la médula no pudo valorarse. El paciente sufría, además, cefalalgia frontal punzante, de mínima intensidad, misma que se aliviaba luego de ingerir 500 mg de parace-

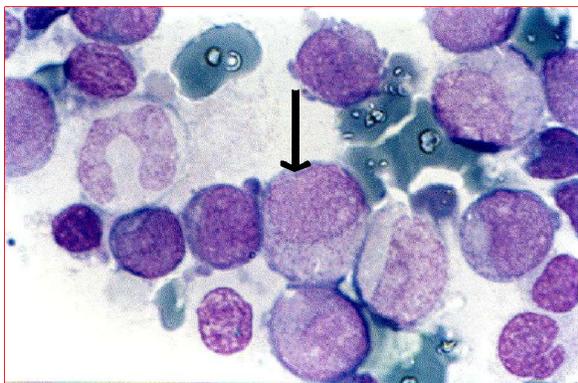


Figura 1. Médula ósea del paciente. La flecha señala los blastos de aspecto mieloides.

tamol. Para el inicio de la quimioterapia se le colocó un catéter central; durante el procedimiento manifestó: disnea, malestar general y pérdida súbita de la visión total, bilateral; conservó el reflejo foto motor, consensual y de acomodación. También fue valorado por los médicos del servicio de neurología y oftalmología, quienes estuvieron de acuerdo con la posibilidad de que el paciente tuviera hemorragia occipital sin lesión anatómica anterior al cuerpo geniculado lateral. La biometría hemática se reportó con plaquetas de 20×10^3 cel/ μ L, hemoglobina de 10 g/dL, leucopenia de 1.9×10^3 cel/ μ L, linfocitos absolutos en 0.5×10^3 cel/ μ L.

Se le realizó una tomografía computada del cráneo (figura 2.) que reportó irregularidad en el contorno óseo del occipital, con probable infiltración leucémica, sin datos de hemorragia en ningún sitio. El paciente sufrió una crisis convulsiva tónico clónica generalizada, con relajación de esfínteres y periodo postictal de aproximadamente 20 minutos.

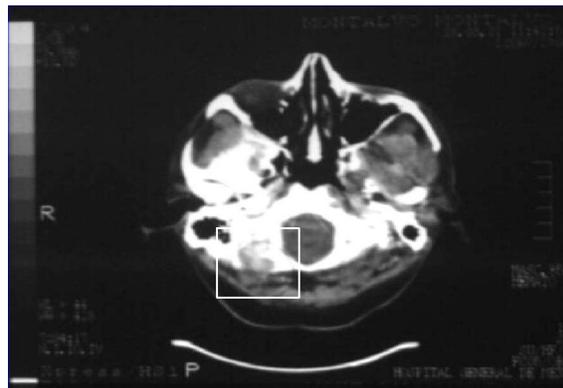


Figura 2. Tomografía de cráneo del paciente. El cuadro señala el sitio de irregularidad de contorno óseo.

Se obtuvo una muestra de líquido cefalorraquídeo, con aplicación de metotrexate e hidrocortisona profilácticos. Se reportó tinción de Gram directa para hongos, tinta china y BAAR negativas, con cultivo para hongos, bacterias y Lowestein negativos. El estudio citológico y citoquímico reportó 100% de linfocitos (figura 3). En el líquido cefalorraquídeo se reportaron de 3 a 4 blastos por campo. El estudio citoquímico de la médula ósea resultó con PAS negativo, Sudan negro (SN) positivo en 100% de los blastos y esterasa inespecífica (EST) negativa. Además, se reportó translocación 9:22 negativa (figura 4).

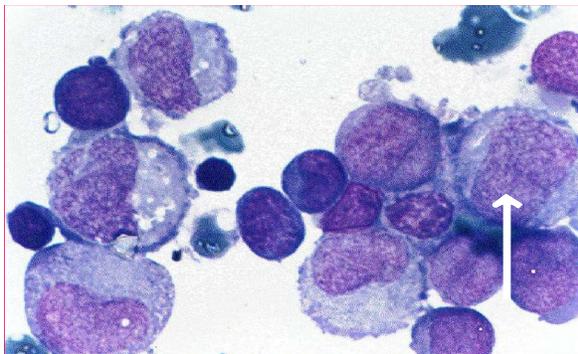


Figura 3. Líquido cefalorraquídeo. La flecha señala células blásticas.

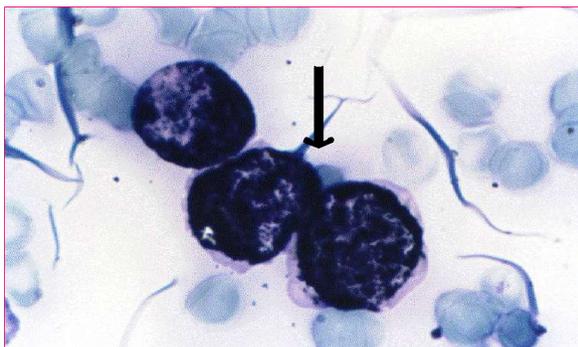


Figura 4. Cito químico de médula ósea. La flecha señala células blásticas.

Diez días después del ingreso hospitalario del paciente hubo una recuperación del 60% de la visión; la cefalalgia persistió como leve y punzante. Enseguida se inició la quimioterapia intratecal con triple fármaco (metotrexato, citarabina [AraC] e hidrocortisona) para inducir la remisión; más tarde se agregó al esquema daunorrubicina a la dosis de 90 mg por vía intravenosa durante tres días y Ara C 200 mg/IV durante siete días; además, 8 mg de ondansetrón por vía intravenosa, cada ocho horas. El paciente se programó para recibir nueve sesiones de quimioterapia intratecal, con triple fármaco. No hubo manifestaciones de deterioro neurológico. De cada punción se obtuvieron cultivos de líquido cefalorraquídeo, mismos que resultaron negativos para bacterias y hongos en todas las ocasiones. Debido a la aplasia medular y a un evento aislado de epistaxis mínima, durante el ciclo de quimioterapia fue necesario hemotrasfundir concentrados eritrocitarios y plaquetarios. El paciente se trató con un

esquema de doble antibiótico: ceftazidima y amikacina para resolver la neumonía basal derecha. Al cabo de cinco días de tratamiento desapareció la fiebre.

Discusión

Las manifestaciones comunes de los pacientes con leucemia mieloide aguda se catalogan en síndromes básicos, como el anémico, hemorrágico, febril e infeccioso. Existe un gran ataque al estado general, con postración y dolor óseo en la cadera, la columna y el esternón. Como consecuencia de la gran infiltración de las células cancerígenas, 33% de los pacientes manifiestan hepatoesplenomegalia.¹ Las manifestaciones extramedulares de las leucemias pueden ocurrir debido a los efectos de la hiperleucocitosis (más de 100,000 leucocitos en sangre periférica) o ser resultado de la infiltración a los tejidos de células leucémicas o, también, por síndromes paraneoplásicos,² como el síndrome de Sweet's (fiebre, neutrofilia, eritema doloroso, infiltración densa en la piel por neutrófilos, con rápida respuesta a los esteroides), pioderma gangrenoso, artritis y vasculitis. Las variantes más frecuentes relacionadas con la enfermedad extramedular son la M4 mielomonoblástica, y la M5 monoblástica, misma que también produce afección ganglionar³ (cuadro I).

Los síndromes extramedulares vinculados con la leucemia se desencadenan por diferentes mecanismos. El primero de ellos sucede por el gran número de leucocitos en la circulación que da lugar a una leucostasis o hiperviscosidad, con síntomas neurológicos o manifestaciones pulmonares. El segundo ocurre por infiltración de células leucémicas en los tejidos periféricos y se manifiesta como tumoraciones (cloromas), infiltraciones leucémicas en la piel, meningitis leucémica o artritis resultante de la infiltración a la sinovial. El tercero es resultado de la mediación inmunológica, como el pioderma gangrenoso, o la poliarteritis nodosa.^{2,4}

Los pacientes con leucostasis tienen un riesgo elevado de sufrir obstrucción de las arterias de pequeño calibre, cerebrales y pulmonares, que da lugar a manifestaciones neurológicas, como vértigo, visión borrosa, tinitus, ataxia, confusión, delirium, somnolencia, estupor, coma, papiledema, hemorragia retiniana e intracraneal. En los pulmones puede haber taquipnea, disnea, hipoxia, infiltrados pulmonares y, finalmente, insuficiencia respiratoria.^{2,5} Las complicaciones menos comunes incluyen: insuficiencia cardiaca congestiva, infarto al miocardio y priapismo. El síndrome de leucostasis progresa rápidamente y es fatal; la causa de muerte más

Cuadro 1. Clasificación de las leucemias mieloblásticas

FAB Subtipo	Nombre y porcentaje de casos		Histoquímica enzimática			Translocación y porcentaje de casos	Genes implicados	Inmunofenotipo Marcadores CD	Características especiales
	Mundo	México	MOP	SN	ENE				
MO	Con mínima diferenciación	3%	—	—	—	Inv (3q26)t(3;3) (1%)	EVII	CD 13 +/-; CD 33	
M1	Sin maduración	20%	++	++	—			CD13, CD33	
M2	Con maduración	20%	++	++	—	t(8;21) (40%), t(6;9) (1%)	AML-1-ETO, DEK-CAN	CD13, CD 33	
M3	Promielocítica	30%	++	++	—	t(15;17) (98%) t(11;17) (1%) t(5;17) (1%)	PML-RARa PLZF-RARa, NPM RARa	CD13, CD33	Fibrinolisis CID
M4	Mielomonocítica	10%	++	++	++	11q23(20%) inv(3q26) t(3;3) (3%) t(6;9) (1%)	MLL,DEK-DEK-CAN, EV11	CD13, CD33, CD14, CD11	Extramedular SNC
M4E	Mielomonocítica con eosinofilia	20%	++	++	++	Inv(16), t(16,16) (80%)	CBFB-MYH11	CD13, CD33, CD14, CD 11	
M5	Monocítica	10%	—	—	++	11q23 (20%) t(8;16) (2%)	MLL,MOZ-CBP	CD13-; CD33, CD14,CD11	SNC, Glan
M6	Eritroleucemia	9%	++	++	—			CD13,CD33, glucfacina + CD41, CD42	
M7	Megacarioblástica	5%	—	—	++	t(1;229) (5%)			Ib,IIb,IIIa,VIII

FAB: franco-americana-británica; MOP: mieloperoxidasa; SN: Sudan negro, ENE: esterasa no específica; inv: inversión; t: translocación, CID: coagulación intravascular diseminada; SNC: sistema nervioso central; Glan: ganglionar; Ib, IIb, IIIa, VIII: glucoproteínas expresadas en la membrana. Modificado de Lowenberg, N Engl J Med 1999;341(14):1051-62.

frecuente es la hemorragia intracraneal y la insuficiencia pulmonar.^{2,4,5}

Las anomalías neurológicas en los pacientes con leucemia suelen ser el resultado de infecciones, hemorragia o alteraciones metabólicas y, también, son consecuencia de hiperleucocitosis. La infiltración al SNC por células leucémicas es una causa rara de manifestaciones neurológicas. Por lo general, éstas se manifiestan por infiltración en las leptomeninges o, menos comúnmente, como tumores de células leucémicas intracerebrales causantes de deterioro neurológico.^{2,5,4}

El síntoma más temprano de afectación al SNC que manifiestan los pacientes es la cefalalgia, seguido de náusea, vómito, alteraciones visuales (reportadas como disminución

de la agudeza visual y visión borrosa, nunca como amaurosis bilateral súbita), alteraciones de los nervios craneales, rigidez de nuca, letargo y papiledema.⁴ FE Preston y col, en su revisión de seis pacientes con diferentes tipos de leucemia con hiperleucocitosis, encontraron aumento en la viscosidad sanguínea proporcional a la cantidad de leucocitos y de eritrocitos. Los síntomas neurológicos los adjudicaron con más frecuencia a los trastornos hemorrágicos secundarios y a las infiltraciones leucémicas.⁵ Sin embargo, no encontraron como síntoma de presentación las convulsiones, ni la amaurosis bilateral, manifestaciones importantes en el paciente estudiado.

En la leucemia mieloblástica las meninges son un foco infrecuente de afección. De los pacientes con bajo riesgo,

en el diagnóstico inicial sólo se ha reportado del 1 al 3 %; es decir, con cifras inferiores a 10,000 leucocitos en el conteo inicial. Se trata de pacientes de entre 3 y 6 años de edad, con diagnóstico de L1, y en sólo 7% de los que manifiestan alto riesgo; esto es, con menos de 10,000 leucocitos iniciales, edad entre 0 y 21 años y con diagnóstico de L2. Sólo se ven afectados 1% de los pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda, linfoblástica aguda o indeterminada o ambas.⁴ En las leucemias, la afección meníngea se relaciona más con las recaídas debido a que un buen número de fármacos a las dosis convencionales no penetran la barrera hematoencefálica, circunstancia que predispone a la recaída cuando no se administra profilaxis intratecal. Es menos frecuente que la afección meníngea sea la primera manifestación de leucemia y que, posteriormente, exista la manifestación medular.⁴

Si bien la forma más común de afección cerebral es la meníngea, en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda M4E también se ha vinculado aparición de mieloblastomas intracerebrales, mismos que se asocian con eosinofilia en la médula ósea e inversión pericéntrica del cromosoma 6, inv(16)(p12q22). La tomografía axial computada de estos pacientes muestra una o más lesiones adyacentes a la leptomeníngea.⁴

El diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central debe establecerse por las alteraciones clínicas neurológicas asociadas, la eliminación de afecciones secundarias y alteraciones metabólicas como: hipoalbuminemia, hipoglucemia, hiperuricemia, hipercalcemia, infecciones, hipoxia (que se vincula con hiperviscosidad y mayor concentración de eritrocitos⁶), insuficiencia orgánica múltiple, desequilibrio hidroelectrolítico, daño estructural al SNC e intoxicación por drogas. El diagnóstico debe incluir la demostración de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo, identificadas con Wright-Giemsa, basados en la morfología celular. Otros hallazgos pueden incluir: presión de apertura del líquido cefalorraquídeo aumentada, elevación de proteínas en el mismo, y/o hipoglucoorraquia.⁴ Es común que el diagnóstico morfológico directo de células leucémicas en el LCR se dificulte; sin embargo, en la actualidad puede recurrirse a estudios selectivos, como la cuantificación de L-selectina en el LCR, misma que se encuentra elevada en pacientes con afección meníngea, en comparación con quienes no manifiestan actividad en el SNC, ni elevaciones persistentes de la misma. Esta determinación es muy confiable en los pacientes con meningitis resistente al tratamiento.⁷

El diagnóstico radiológico es de utilidad complementaria en la infiltración al encéfalo; se basa en la utilidad de la resonancia magnética y en la TAC. Ambas se utilizan para el diagnóstico diferencial, más que para el de confirmación de la afección neurológica, debido a su sensibilidad y especificidad limitadas. Los hallazgos más frecuentes son: meduloblastomas (M4, mielomonoblástica), que se presentan como reforzamientos contiguos a las leptomeninges o, bien, su reforzamiento. Tuma y sus colaboradores, en su estudio de pacientes con alteraciones neurológicas, encontraron infiltración al encéfalo, origen leucémico en 9% y linfoma en otro 9%. El estudio radiológico mostraba alteraciones inespecíficas y enfermedad vascular cerebral reciente o antigua, quizá asociada con fenómenos hemorrágicos consecutivos a la trombocitopenia severa con que cursan estos pacientes.^{8,9}

Conclusiones

En los pacientes con leucemia aguda mieloblástica la infiltración leptomeníngea al sistema nervioso central es poco frecuente; casi siempre se le relaciona con hiperleucocitosis con estasis y trombosis por hiperviscosidad. Si bien esto explica gran parte del mecanismo fisiopatológico, el resto podría explicarlo la concomitancia de probables mediadores moleculares, como las moléculas de adherencia neuronal, como el CD 5610, y la participación de alteraciones citogenéticas, como la inversión (16)(p12q22) que facilita la infiltración de células leucémicas en pacientes sin hiperleucocitosis o hiperviscosidad.

REFERENCIAS

1. Chessells E. Recent advances in management of acute leukemia. *Arch Dis Child* 2000;82:483-42.
2. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleucocytic leukemia: Rheological, clinical and therapeutic consideration. *Blood* 1982; 60:279-83.
3. Lowenberg GJ. The French-American-British (FAB) classification of AML and associated genetic abnormalities. *N Engl J Med* 1999;341:1051-62.
4. Vidal C, Baer MR, Bloomfield C. Uncommon patterns of presentation of leukemia. *Hematological Oncology* 1999;17: 11-29.
5. Preston FE. Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukemia. *Br Med J* 1978;1:476-8.
6. Hess ChE. Pseudohypoxemia secondary to leukemia and thrombocytosis. *N Engl J Med* 1979;301:361-4.
7. Stucki A, Cordey AS, Monai N, de Flauggergues JC, Scharpira M, Spertini OC. L-selectin concentrations in meningeal leukemia. *Lancet* 1995;345:286-9.
8. Blaney SM, Pop DG. Neoplastic meningitis: diagnosis and

- treatment considerations. *Medical Oncology* 2000;17:151-62.
9. Tuma R, De Angelis LM. Altered mental status in patients with cancer. *Arch Neurol* 2000;57:1727-31.
10. Baer ML, Stewart CC, Lawrence D, *et al.* Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22). *Blood* 1997;90:1643-8.

**CURSO INTERNACIONAL DE
MEDICINA INTERNA**

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

Informes: www.amim.org.mx

Caso clínico

Penfigoide gestacional: reporte de un caso

Joel Ángel Velázquez Razo,* Norma Rodríguez Martínez,** Ernesto Alcántar Luna,*** Efraín Rodríguez Mora****

Resumen

El penfigoide gestacional es una enfermedad autoinmunitaria del embarazo y el puerperio que se distingue por la existencia de pápulas ó máculas que evolucionan a vesículas y ampollas subepidérmicas, cuya incidencia es de un caso por cada 50,000 embarazos. En el presente artículo se expone un caso clínico y se revisan los aspectos más sobresalientes de esta rara enfermedad.

Palabras clave: penfigoide gestacional, herpes gestacional, dermatosis, embarazo.

Introducción

Bunel, en 1811, reportó el caso de una paciente con herpes gestacional; sin embargo, fue Milton quien, posteriormente, utilizó por primera vez el término para describir las características de la dermatosis y, al mismo tiempo, especificar el género y el estado fisiológico del paciente en quien lo describió. El término penfigoide gestacional, sin embargo, comenzó a utilizarse hasta 1982 debido a que la enfermedad está relacionada con el pénfigo, desde el punto de vista de la inmunopatología.¹

El penfigoide gestacional es una enfermedad autoinmunitaria que aparece durante el embarazo y el puerperio, y que se distingue por la presencia de pápulas que evolucionan a vesículas y a ampollas de localización subepidérmica.²

En el presente artículo, los autores analizan los aspectos más sobresalientes de esta enfermedad poco frecuente.

* Residente de tercer año de Medicina Interna.

** Servicio de Dermatología.

*** Profesor titular de Medicina Interna, Jefe del Departamento de Medicina Interna.

**** Departamento de Patología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

Correspondencia: Dr. Joel A. Velázquez R. Liceo núm. 274, col. Centro, CP 44280, Guadalajara, Jal.

E-mail: joelvelazquez@starmedia.com

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

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

Abstract

The pemphigoid gestationis is an autoimmune disease of pregnancy and the puerperium characterized by papules or maculae, that progress to subepidermic vesicles and bullae. The incidence is of 1/50,000 pregnancies. This article describes a clinical case and reviews the main aspects of this rare disease.

Key words: pemphigoid gestationis, herpes gestationis, dermatoses, pregnancy.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 34 años de edad, con un embarazo de 36 a 37 semanas de gestación, que ingresó al servicio de ginecología y obstetricia debido a la presencia de una dermatosis distinguida por máculas que, inicialmente, se manifestaron sólo en la región periumbilical y, posteriormente, se extendieron al tronco y las extremidades. Las lesiones eran pruriginosas y evolucionaron a vesículas y ampollas pruriginosas.

La dermatosis se distribuía en forma simétrica sobre el tronco y las extremidades, predominantemente en el abdomen, las muñecas y los muslos; sin embargo, la cabeza, las palmas, las plantas y las superficies mucosas no manifestaban ninguna lesión.

La superficie lesionada manifestaba manchas vasculares de uno a cinco centímetros de diámetro y, concomitantemente, vesículas y ampollas de 0.5 y 1.5 centímetros de diámetro, respectivamente. Además, podían distinguirse huellas de rascado, lo que denota la evolución aguda del padecimiento (figura 1).

El análisis del material obtenido de las lesiones se tiñó con el método de Tzanck, y ello permitió establecer la presencia de eosinófilos y escasas células escamosas con signos de degeneración y reparación, pero sin inclusiones virales. La biopsia de piel, por otro lado, permitió observar edema de la dermis papilar y exudado inflamatorio moderado con eosinófilos (figura 2). Las técnicas de inmunofluorescencia directa permitieron distinguir depósitos de la

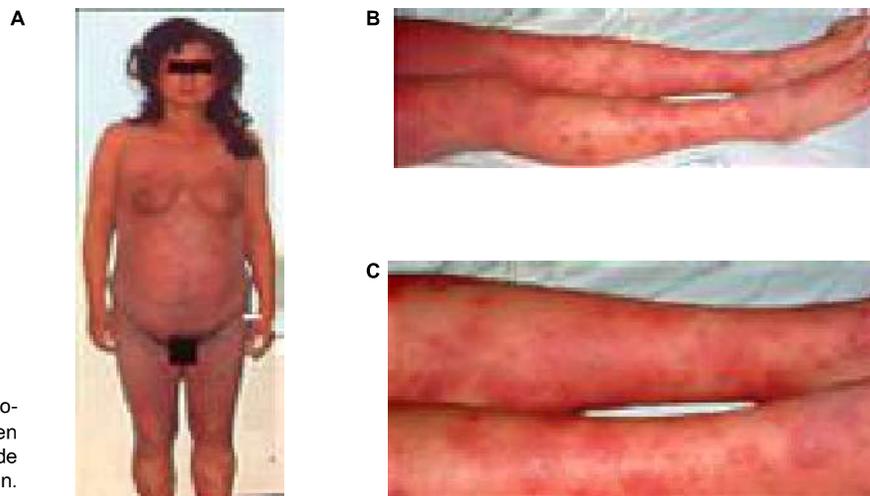


Figura 1. Aspecto de las lesiones del pénfigo gestacional en una paciente con embarazo de 36 a 37 semanas de gestación.

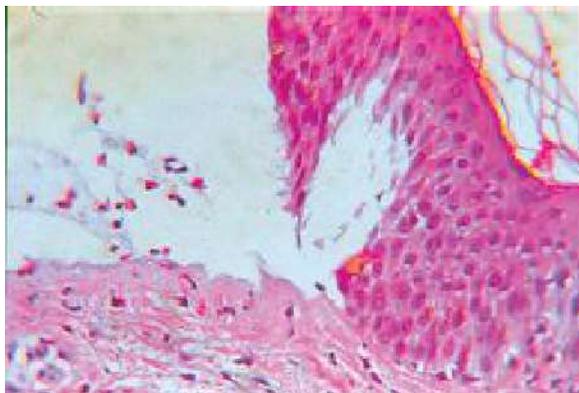


Figura 2. Biopsia de piel.

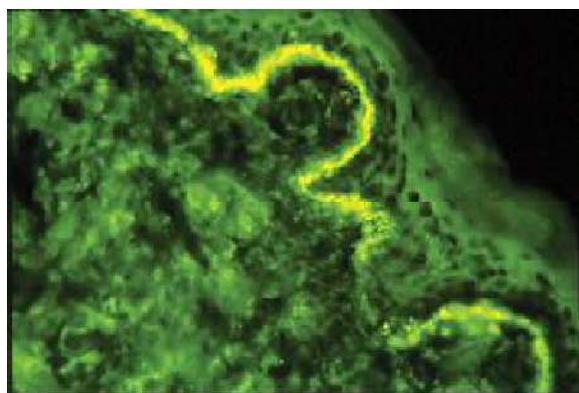


Figura 3. Inmunofluorescencia directa.



A



B

Figura 4. Exacerbación de la dermatosis original, seis semanas después de suspender el tratamiento.

fracción C3 del complemento en la zona de transición entre la dermis y la epidermis. No se observaron, sin embargo, otro tipo de depósitos por lo que se estableció el diagnóstico de penfigoide gestacional (figura 3).

El tratamiento se basó en la administración de prednisona, clorfeniramina e hidrocortisona al 1% en forma local.

Durante su estancia, la paciente manifestó actividad uterina y se le realizó cesárea. Se obtuvo de esta forma un neonato del sexo femenino, de 2.8 kilogramos de peso, aparentemente sana, a la que se le dio una calificación de Apgar de.⁸⁻⁹

Cuarenta y ocho horas después del nacimiento, la paciente manifestó una exacerbación de sus síntomas y de la gravedad de sus lesiones por lo que se le aumentó la dosis de prednisona y se le dio nutrición mixta; no obstante, la paciente permaneció a cargo de los servicios de medicina interna y dermatología. Dos semanas después la paciente fue dada de alta por mejoría, con tratamiento médico a base de prednisona y diaminodifenilsulfona.

La paciente suspendió el tratamiento y no acudió a su cita de control a la semana siguiente a su egreso. Cuatro semanas después, sin embargo, la paciente acudió a la consulta externa del servicio debido a la exacerbación de la dermatosis, por lo que el tratamiento se reinició (figura 4). Doce semanas después, la paciente estaba completamente curada.

Discusión

El penfigoide gestacional es una dermatosis de origen autoinmune cuya incidencia, de acuerdo con algunos reportes publicados, es de un caso por cada 50,000 embarazos. En México, sin embargo, no se conoce su incidencia real.

El reporte de un caso publicado por el Instituto Nacional de Perinatología, menciona que la incidencia de la enfermedad en nuestro país es de un caso por cada 4,500 embarazos; sin embargo, dado que se trata de un centro hospitalario de cuarto nivel, dicha cifra no puede considerarse representativa de la población general.³

Durante la última década se han identificado un conjunto de fenómenos que permiten explicar parcialmente el mecanismo de producción del penfigoide gestacional; por ejemplo, se sabe que el sistema inmunológico materno es selectivamente supresor, y que la inmunidad humoral está modificada y se producen diversos autoanticuerpos durante el embarazo. Además, los estrógenos y la prolactina esti-

mulan la actividad del sistema inmunológico, mientras que la progesterona ejerce el efecto contrario. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales estos factores actúan para producir el penfigoide gestacional no se conocen con certeza, aunque se sabe que su manifestación se relaciona con la presencia de determinados tipos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.⁴ La administración de anticonceptivos orales, por otro lado, se relaciona con la manifestación del padecimiento hasta en 50% de las pacientes, aunque en el presente caso este factor no estuvo presente.

Los antígenos HLA-DR3 y HLA-DR4 se encuentran en 60 a 80 y 50% de las pacientes con penfigoide gestacional, respectivamente. La combinación de ambos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad se encuentra incluso en 45% de las personas afectadas.

En Estados Unidos, el antígeno HLA-DR3 se encuentra en 25 y 8% de las personas de raza blanca y negra, respectivamente. En México, de acuerdo con los resultados de una investigación realizada en el Instituto Nacional de Perinatología, las pacientes con penfigoide gestacional tienen ambos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Con base en este hallazgo, los autores del presente artículo concluyen que la susceptibilidad genética de la población femenina mexicana está determinada por el mestizaje.

El penfigoide gestacional se distingue por la presencia de un autoanticuerpo específico que actúa contra un antígeno de 180 kilodalton que se localiza en la membrana basal de la epidermis. Este autoanticuerpo es una inmunoglobulina del tipo IgG, principalmente IgG₁, capaz de activar el complemento por la vía clásica. El antígeno contra el que reacciona este autoanticuerpo también se encuentra en la membrana basal del epitelio amniótico de la placenta y el cordón umbilical; aunque su expresión no es constante, sino que se inicia durante el segundo trimestre y continúa hasta el final del embarazo. Este antígeno, de acuerdo con los resultados de estudios de inmunogenética, es similar a los dos antígenos relacionados con la manifestación del penfigo buloso.⁵

La enfermedad aparece durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y, aunque no siempre se manifiesta en la primera gestación, tiende a recurrir en los embarazos siguientes. Además, la enfermedad tiende a remitir durante el puerperio inmediato, pero 75% de las pacientes manifiestan exacerbaciones en los días siguientes.

Las lesiones que distinguen al padecimiento son: pápulas, vesículas o ampollas pruriginosas situadas sobre la piel eritematosa o de aspecto normal. En la mayoría de las pacientes dichas lesiones aparecen inicialmente en la región periumbilical y, posteriormente, se extienden al resto del cuerpo, sobre todo a las extremidades inferiores, aunque las palmas, las plantas y el tronco suelen estar afectadas; las mucosas, en cambio, generalmente no manifiestan las lesiones.⁶ En la paciente a la que se refiere el presente artículo, la evolución de la enfermedad fue exactamente igual a la descrita.

La eosinofilia es una alteración que suele encontrarse en estas pacientes, aunque no existen reportes publicados sobre su frecuencia.

El diagnóstico se realiza mediante la cuantificación de autoanticuerpos o con base en los hallazgos del estudio histológico cuando se aplican técnicas de inmunofluorescencia directa. Mediante este último tipo de análisis se observan depósitos de la fracción C3 del complemento en todas las pacientes con penfigoide gestacional y, en 25 a 30% de las pacientes pueden observarse depósitos de IgG.

El análisis histológico aporta datos que hacen sospechar el diagnóstico pero que no son distintivos de la enfermedad, como las vesículas subepidérmicas, la espongirosis, dermis papilar edematosa, infiltración linfocitaria perivascular, histiocitos y, principalmente, eosinófilos. La prueba de Tzanck debe realizarse en las personas en las que se sospecha el diagnóstico con el propósito de descartar otras infecciones virales que producen el mismo tipo de lesiones que el penfigoide gestacional, como el herpes.^{7,8}

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad remite en el transcurso de varias semanas a meses, incluso sin la necesidad de implantar algún tratamiento; sin embargo, algunos casos lo requieren. En una investigación realizada por Jenkins con 87 pacientes, la enfermedad remitió espontáneamente después de seis meses de evolución.⁹

La enfermedad afecta del 5 al 10% de los recién nacidos de madres con penfigoide gestacional, y la prematuridad, el bajo peso al nacimiento y el oligohidramnios constituyen complicaciones frecuentes relacionadas con la enfermedad que, además, provoca un número importante de muertes fatales.

Las pacientes pueden manifestar tumores trofoblásticos, como la mola hidatidiforme y el coriocarcinoma, enfermedad

de Graves, alopecia areata, vitiligo, colitis ulcerativa, anemia hemolítica y trombocitopenia, tiempo antes e incluso varios años después de padecer la enfermedad. Ninguna de estas enfermedades se manifestó en la paciente analizada en el presente artículo aunque, como ya se ha dicho, pueden manifestarse en el futuro.

El tratamiento de la enfermedad se basa en la administración de antihistamínicos y la aplicación tópica de esteroides; en los casos más graves puede realizarse plasmaféresis. En las formas moderada y grave de la enfermedad, además, pueden administrarse entre 0.5 y 1 miligramo de prednisona por cada kilogramo de peso corporal, diariamente. Pueden administrarse, como auxiliares del tratamiento, fármacos como la azatioprina, dapsona, piridoxina, sulfapiridina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato o sales de oro. En el estudio retrospectivo realizado por Jenkins, 69 pacientes (79.3%) recibieron tratamiento y, de estos, 56 pacientes (81.2%) requirieron esteroides sistémicos; 13 (18.8%) recibieron sólo esteroides tópicos; dos (2.8%) recibieron azatioprina; seis (8.6%) dapsona; y cinco (7.2%) piridoxina; la plasmaféresis (2.8%) se realizó a dos pacientes.⁹ La paciente del presente artículo respondió en forma adecuada a la administración de prednisona y diaminodifenilsulfona.

REFERENCIAS

1. Hern S, Vaughan-Jones SA, Black MM. Pemphigoid (herpes) gestationis. A historical review. *Br J Dermatol* 1998;139:51-52.
2. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: Clinical, immunological, and therapeutic considerations. *JAMA* 2000;284:350-6.
3. García E, Castro J, Karchmer S, Zúñiga J, Montes D, Ambas M, *et al*. Class II major histocompatibility complex typing across the ethnic barrier in pemphigoid gestationis. A study in Mexicans. *Int J Dermatol* 1999;38:46-51.
4. Engineer L, Bhol K, Ahmed A. Pemphigoid gestationis. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:483-91.
5. García E, Ahued R, Arroyo E, Montes D, Granados J. Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. *Int J Dermatol* 1999;38:721-9.
6. Mascaro JM Jr, Lecha M, Mascaro JM. Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995;131:1209-10.
7. Kroumpouzos G. Dermatitis of pregnancy. *J Am Acad Derm* 2001;45:1-22.
8. Sherard GB, Atkinson S Jr. Pruritic dermatological conditions in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:427-32.
9. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:255-9.

Rincón del internista

El fin de la locura

Jorge Volpi

Barcelona, Editorial Seix Barral, Biblioteca Breve, 2003.

Jorge Volpi ha sido reconocido como el heredero de los grandes autores de la literatura mexicana contemporánea, como el sucesor de Carlos Fuentes y Octavio Paz, sobre todo a partir de su muy ponderada novela *En busca de Klingsor*, premiada y ampliamente reconocida, entre otros, con el premio Biblioteca Breve 1999. Su nueva novela, *El fin de la locura*, comparte con *En busca de Klingsor* que es el resultado de una investigación muy amplia y seria, que participan en ella personajes reales alternando con otros de ficción, y que introduce al lector en el ambiente histórico correspondiente. Ahora es el movimiento estudiantil de 1968 en Francia y sus secuelas el que da marco a las desventuras de Aníbal Quevedo, psicoanalista mexicano, enamorado de la utopía revolucionaria, pero sobre todo de Claire, personaje central de la novela que aparece en cada país en donde se produce un movimiento social importante. La persecución de Claire lleva a Aníbal, además de a París, a Cuba, Chile, México y otros lugares, y en los que alterna con Jaques Lacan, Louis Althusser, Roland Barthes, Michel Foucault, Fidel Castro, Carlos Salinas de Gortari y Marcos. Más aún, se describe un psicoanálisis lacaniano tanto de Castro como de Salinas de Gortari, con la suficiente elegancia para que no suene forzado ni artificioso. La estructura de la novela recuerda, también, a *En busca de Klingsor*, al ir saltando de un lugar a otro y de un momento histórico a otro, lo cual permite ir integrando en

el lector una visión que va adquiriendo sentido conforme se avanza en la lectura. La división en capítulos pequeños permite que quienes no pueden dedicar lapsos muy largos a la lectura continua, vayan haciendo las interrupciones sin perder el hilo.

El fin de la locura es una novela moderna, educativa y apasionante, que nuevamente pone en evidencia las virtudes del escritor mexicano joven más destacado en la actualidad. Se puede decir que, como la de Klingsor, ésta es una novela científica, que ubica a la ciencia en su contexto histórico; si Klingsor refiere a la física nuclear en la época del III Reich, con las intrigas y connotaciones políticas de entonces, *El fin de la locura* lo hace sobre el psicoanálisis, en la época de las utopías de izquierda.

Creo que se debe leer por varias razones: una de ellas es exclusivamente lúdica, puesto que hace pasar unas horas amenas; pero también debe leerse para poder entender mejor la historia de la segunda mitad del siglo XX y la naturaleza de muchos de sus protagonistas; por último, debe leerse por seguir de cerca a uno de los autores más notables de fines del siglo XX y principios del XXI que, si ya a su corta edad ha producido un par de obras maestras, augura que en su madurez será seguramente el representante más importante de la literatura mexicana.

Alberto Lifshitz G.