

# Medicina Interna

## de México



San Cosme y San Damián atendiendo a un amputado.  
Ambrosius Francken. Koninklijk Museum loor Schone  
Kunsten, Antwerp.

# 4

Volumen 19  
julio-agosto, 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, julio-agosto, 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](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Marketing y Publicidad de México. 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**

---

191 **EDITORIAL**  
*Manuel Ramiro Hernández*

---

191 **EDITORIAL**  
*Manuel Ramiro Hernández*

---

193 **ARTÍCULOS ORIGINALES**  
**Meglitinidas en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Mayra Ivonne Hernández Coria, María Dolores Gómez de Ossio, Alejandra Lorena Tamez Peña, Gerardo Forsbach Sánchez*

---

193 **ORIGINAL ARTICLES**  
**Meglitinides in the control of patients with type 2 diabetes mellitus**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Mayra Ivonne Hernández Coria, María Dolores Gómez de Ossio, Alejandra Lorena Tamez Peña, Gerardo Forsbach Sánchez*

197 **Experiencia con indinavir en la práctica clínica**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Mario Pérez Cristóbal*

197 **Indinavir in the clinical practice**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Mario Pérez Cristóbal*

202 **Efecto del salbutamol intravenoso vs salbutamol en micronebulizador en la hipercaliemia por insuficiencia renal crónica**  
*Jorge Mendoza Balanzario, José Juan Lozano Nuevo, David Enrique Hernández Gaeta, Leticia Lira Rivera, Germán Vargas Ayala, Leticia Rodríguez López*

202 **Effect of intravenous salbutamol vs salbutamol in micronebulizator in the hyperkalemia due to chronic renal failure**  
*Jorge Mendoza Balanzario, José Juan Lozano Nuevo, David Enrique Hernández Gaeta, Leticia Lira Rivera, Germán Vargas Ayala, Leticia Rodríguez López*

206 **Frecuencia del evento centinela en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres**  
*Alva Leticia López López, Silvia García Martínez, Asisclo de Jesús Villagómez*

206 **Frequency of the sentinel's event at the intensive care unit of Clínica Londres**  
*Alva Leticia López López, Silvia García Martínez, Asisclo de Jesús Villagómez*

---

209 **ARTÍCULOS DE REVISIÓN**  
**Tumores del mediastino: un reto para el internista**  
*José A. Villalobos Silva, Tania García Zenón, Martín A. Herrera Cornejo*

---

209 **REVIEW ARTICLES**  
**Mediastinum tumors: A challenge for the internist**  
*José A. Villalobos Silva, Tania García Zenón, Martín A. Herrera Cornejo*

215 **Manejo actual de la cetoacidosis diabética**  
*Alfredo Cabrera Rayo, Óscar Martínez Olazo, Ricardo Juárez Ocaña*

215 **Current management of the diabetic ketoacidosis**  
*Alfredo Cabrera Rayo, Óscar Martínez Olazo, Ricardo Juárez Ocaña*

221 **Disfunción endotelial e hipertensión arterial**  
*Graciela E. Alexanderson Rosas, Oscar Rosas Carrasco, Antonio González Chávez, Juliana Estévez Jiménez, Antonio Orozco Mendoza*

221 **Endothelial dysfunction and high blood pressure**  
*Graciela E. Alexanderson Rosas, Oscar Rosas Carrasco, Antonio González Chávez, Juliana Estévez Jiménez, Antonio Orozco Mendoza*

---

243 **ARTÍCULO DE OPINIÓN**  
**Instrumentos para mejorar la efectividad médica**  
*Alberto Lifshitz*

---

243 **OPINION ARTICLE**  
**Instruments for improving the medical effectiveness**  
*Alberto Lifshitz*

**CASOS CLÍNICOS**

- 249 **Quistes linfoepiteliales múltiples de la glándula parótida. Un padecimiento concomitante con la infección por el VIH. Informe de un caso**  
*Jorge Carrillo Guevara, María Elena de Urquijo, Daniel Hernández Salcedo, César Vázquez Gómez, Óscar Larraza*
- 252 **Eritema multiforme y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso**  
*Elizabeth Vargas Frutos, Norma Rodríguez Martínez, Ernesto Alcántar Luna, Efraín Rodríguez Mora*
- 255 **Lagochilascariasis en un paciente con diabetes tipo 2. Evolución aguda y mortal. Reporte del primer caso en la literatura**  
*Ernesto Román López, Oscar Rosas Carrasco, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, E. Graciela Alexanderson Rosas, Virginia Soto Abraham, Ramón Santiago Santiago, Maribel Estrada Garrido, Eberth Aguilar Soza*
- 259 **Parálisis periódica tirotóxica. Presentación de un caso y revisión de la literatura**  
*Alfredo Cabrera Rayo, Ricardo Juárez Ocaña, C. Hernández Hernández, B. Ficker Lacayo, M. Sánchez Pompa*
- 263 **Infección en la piel por una micobacteria atípica en una paciente con síndrome de Sheehan y diabetes mellitus. Reporte de un caso**  
*Víctor Olmedo Canchola, Rosa del Ángel Cruz, David Sánchez Islas, José de Jesús Sardiñas H, Óscar Larraza, Manuel Ramiro Hernández*

**CLINICAL CASES**

- 249 **Multiple lymphoepithelial cysts of parotid gland. A concomitant disease with HIV-infection. A report of a case**  
*Jorge Carrillo Guevara, María Elena de Urquijo, Daniel Hernández Salcedo, César Vázquez Gómez, Óscar Larraza*
- 252 **Erythema multiforme and systemic lupus erythematosus. A report of a case**  
*Elizabeth Vargas Frutos, Norma Rodríguez Martínez, Ernesto Alcántar Luna, Efraín Rodríguez Mora*
- 255 **Lagochilascariasis in a patient with diabetes type 2. Acute and mortal evolution. A report of the first case in literature**  
*Ernesto Román López, Oscar Rosas Carrasco, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, E. Graciela Alexanderson Rosas, Virginia Soto Abraham, Ramón Santiago Santiago, Maribel Estrada Garrido, Eberth Aguilar Soza*
- 259 **Thyrotoxic periodic paralysis. A report of a case and literature review**  
*Alfredo Cabrera Rayo, Ricardo Juárez Ocaña, C. Hernández Hernández, B. Ficker Lacayo, M. Sánchez Pompa*
- 263 **Skin infection due to atypical mycobacteria in a patient with Sheehan's syndrome and diabetes mellitus. A report of a case**  
*Víctor Olmedo Canchola, Rosa del Ángel Cruz, David Sánchez Islas, José de Jesús Sardiñas H, Óscar Larraza, Manuel Ramiro Hernández*

---

266 **RINCÓN DEL INTERNISTA**

---

266 **THE INTERNIST'S CORNER**

267 **FE DE ERRATAS**

267 **LIST OF ERRATA**

# Medicina Interna de México

2003;19(4):191-2

Después de quince meses de la aparición de la Carta de Profesionalismo Médico en *Annals of Internal Medicine*,<sup>1</sup> en la misma revista se han publicado un editorial,<sup>2</sup> una perspectiva crítica<sup>3</sup> y varias cartas al editor,<sup>4</sup> en donde se comenta la mencionada Carta. En esta revista apareció un editorial,<sup>5</sup> y la traducción completa, con autorización de la Federación Europea de Medicina Interna, copatrocinadora, junto con el American Board of Internal Medicine y la American Society of Internal Medicine, para la difusión del trabajo realizado por un grupo de expertos.

De los juicios hechos surgen varios comentarios, entre ellos, el primero es el poco o nulo interés que ha suscitado en México, a pesar de que como comenté, se ha publicado y se han realizado reuniones, incluso, con el Presidente de la Federación Europea de Medicina Interna, así como de ética, de profesionalismo, de problemas y compromisos del ejercicio de la medicina y en casi ninguna o en ninguna se toma en cuenta ni se comenta sobre la propuesta del compromiso médico que establece la Carta y el Código de Conducta que propone la Secretaría de Salud.<sup>6</sup> No es fuente bibliográfica ni se hace comentario al respecto, los libros de Ética médica y Bioética publicados recientemente en México tampoco hacen referencia a la Carta.<sup>7</sup>

La Carta se ha publicado y comentado prácticamente en todo el mundo occidental; sin embargo, parece que en Estados Unidos es en donde ha desatado mayor polémica. En las cartas al editor destaca cómo profesionales prominentes defienden el Juramento Hipocrático como el marco ético del ejercicio de la medicina. Hemos mencionado que el Juramento Hipocrático parece estar fuera de época como referente del ejercicio del médico, aunque muchos autores expresan estar de acuerdo; sin embargo, varios de los que practican la profesión médica se atreven a defenderlo y a comentar que les parece suficiente para fundamentar los valores de su ejercicio.

Existen comentarios diversos, unos que apoyan el papel que el médico debe desarrollar como promotor y vigilante de la justicia y equidad de los sistemas de salud, otros que critican la búsqueda de un papel demasiado protagonista al

respecto; otros que señalan la falta de participación de los pacientes y sus organizaciones en la realización de la Carta de Profesionalismo Médico. Algunas otras críticas comentan la falta de interés en la relación médico-paciente.

Un vacío importante es el escaso análisis de los sistemas de salud, públicos y privados, problema que parece particularmente trascendental en nuestro país, dado que los médicos en México con frecuencia ejercemos simultáneamente en ambas formas de financiamiento de la salud.

Al parecer, en México los médicos estamos conmovidos con la participación de los pacientes en los procesos de atención médica, sorprendidos y hasta asustados con las consecuencias legales que surgen de las posibles inconformidades de los pacientes, estén justificadas o no, y en ocasiones nos hemos quejado de sus consecuencias. Sin embargo, las agrupaciones médicas no se han promulgado por crear o describir un marco para el ejercicio de la profesión médica, en el que la relación con el enfermo sea el eje central al tiempo que se procuren los mejores resultados al menor costo posible. Creo que las organizaciones académicas, como la AMIM, son el foro para realizarlo, con acciones propositivas, sin caer en gestiones defensivas como las que surgen de otro tipo de organizaciones.

Me parece que la Carta de Profesionalismo Médico ofrece un marco que permite el análisis y la elaboración de propuestas. Los médicos debemos participar y comentar nuestros valores y preocupaciones en la descripción del marco del ejercicio de nuestra profesión, con el fin de que se traslade a los ámbitos legales y jurídicos, y no lo elaboren profesionistas ajenos a nuestra experiencia.

## REFERENCIAS

1. Sox HC. Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. *Ann Intern Med* 2002;136(3):243-6.
2. Editorial. The charter on medical professionalism and the limits of medical power. *Ann Intern Med* 2003;138:844-6.
3. Blank L, Kimball H, McDonald W, Merino J. Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. *Ann Intern Med* 2003;138:839-41.

4. Letters. Ann Intern Med 2003;138:851-5.
5. Ramiro M. El compromiso del médico. Med Int Mex 2002;18(3):117-8.
6. Código de conducta para el personal de salud. [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx).
7. Pérez-Tamayo R. Ética médica laica. México: Fondo de Cultura Económica, 2003.

**Manuel Ramiro H.**

*Editor*

---

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

## Artículo original

# Meglitinidas en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2

Héctor Eloy Tamez Pérez,<sup>\*\*\*</sup> Mayra Ivonne Hernández Coria,<sup>\*</sup> María Dolores Gómez de Ossio,<sup>\*</sup> Alejandra Lorena Tamez Peña,<sup>\*\*</sup> Gerardo Forsbach Sánchez<sup>\*\*\*</sup>

### Resumen

**Antecedentes:** el objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 2 es lograr la normoglicemia y de esta manera evitar complicaciones posteriores.

**Objetivo:** comparar la eficacia de la nateglinida y repaglinida en el control metabólico del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** en un ensayo clínico controlado se incluyeron 38 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla debida a las medidas no farmacológicas. En forma aleatoria se distribuyeron para recibir nateglinida 60 mg ( $n = 17$ ) o repaglinida 1 mg ( $n = 21$ ) antes de cada alimento. Se evaluó el control metabólico mediante glucosa en ayunas y a las dos, cuatro y seis horas posprandial, además de hemoglobina glucosilada que se repitió a los tres meses.

**Resultados:** hubo una franca disminución en las concentraciones de la glucemia tanto en ayunas como posprandial en un promedio de 50 mg/L y de 1.2 y 1.3% de  $A_{1c}$ , para nateglinida y repaglinida, respectivamente ( $p = NS$ ). La eficacia de ambos fármacos fue similar. Existió una correlación estrecha ( $r = 0.89$ ) entre la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas, por lo que el control de ésta debe ser un prerrequisito. Ambos medicamentos fueron bien tolerados.

**Conclusiones:** la nateglinida y la repaglinida son similares en eficacia y seguridad.

**Palabras clave:** nateglinida, repaglinida, hiperglicemia posprandial, diabetes mellitus tipo 2.

\* División de medicina interna, Hospital de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey, NL.

\*\* Departamento de fisiología, Universidad Autónoma de Nuevo León.

\*\*\* Departamento de endocrinología, Hospital de Ginecoobstetricia núm. 23, IMSS, Monterrey, NL.

Correspondencia: Dr. Med. Héctor Eloy Tamez Pérez. Jefatura de educación e investigación, Hospital de Especialidades núm. 25. Lincoln y Fidel Velázquez s/n, Col. Mitras Norte, CP 64320, Monterrey, NL, México. E-mail: hectorloytamez@aol.com  
Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

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

### Abstract

**Background:** The therapy purpose in type 2 diabetes is to reach the normoglycemia and, therefore, to avoid later complications.

**Objective:** To compare the efficacy of nateglinide and repaglinide in the control of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus with secondary failure to non-pharmacology therapy.

**Methods and patients:** A clinical controlled randomized study was done. 38 patients with type 2 diabetes were assigned to one of two groups: A) nateglinide 60 mg, or B) repaglinide 1 mg, both in each meal. We assessed fasting and 2, 4 and 6 hours postprandial glucose, and  $A_{1c}$  (basal and repeat at three months).

**Results:** A significant decrease in fasting, postprandial glucose and  $A_{1c}$  (1.2% in group A and 1.3% in group B) was observed before and after two drugs, but we did not observed significant difference between nateglinide or repaglinide group. We showed a clear relationship between fasting and postprandial glycemia.

**Conclusion:** Nateglinide and repaglinide are similar in efficiency and safety.

**Key words:** repaglinide, nateglinide, postprandial hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus.

### Introducción

En años recientes las medidas terapéuticas para conseguir las metas de control metabólico en el enfermo con diabetes mellitus se han incrementado, y ahora existe una prueba sólida de que los cambios en el estilo de vida pueden, incluso, prevenir la enfermedad, y que debe ser la estrategia única o parte fundamental de una combinación con fármacos orales y/o insulina.<sup>1</sup>

La enfermedad cardiovascular es la complicación más frecuente en el paciente con diabetes mellitus y causa importante de su elevada morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup> En la ac-

tualidad, se acepta la hiperglucemia posprandial como un “nuevo” factor de riesgo independiente para la enfermedad aterosclerosa.<sup>3,4</sup> De los fármacos orales disponibles para su tratamiento, las meglitinidas son los de reciente introducción en el mercado nacional.<sup>5</sup>

En el presente reporte se dan a conocer los resultados de un ensayo clínico controlado en el que se comparó la eficacia de dos fármacos utilizados para el control de las excursiones posprandiales de glucosa: nateglinida y repaglinida.

## Material y métodos

Se estudiaron 38 pacientes que acudieron a consulta de endocrinología en el Centro Médico Nacional Norte del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Monterrey, NL, durante el año 2002 y que cumplieron los siguientes criterios:

### Inclusión

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente y que después de un mínimo de ocho semanas de modificaciones en su estilo de vida no se hubiera logrado un control metabólico adecuado.

Glucemia en ayunas > 126 mg/dL < 270 mg/dL. Índice de masa corporal < 35 kg/m<sup>2</sup>.

### Exclusión y no-inclusión

Insuficiencia renal o hepática detectada con los métodos de laboratorio habituales.

Uso de fármacos que modifiquen la concentración de glucosa, como esteroides, anticonvulsivantes, betabloqueadores o diuréticos.

Alergia conocida a las meglitinidas.

Enfermedad aguda coexistente.

Pérdida en el seguimiento.

Al grupo se le realizó una historia clínica general y se le cuantificó la glucosa en ayunas y a las dos, cuatro y seis horas posteriores a la ingestión de un alimento estandarizado, además de la hemoglobina glucosilada (NI 4-6%). Luego se asignaron al azar al grupo A (nateglinida, 60 mg) o B (repaglinida, 1 mg), en ambos grupos el fármaco se administró con cada una de las comidas, que corresponde a la dosis media recomendada.

A todos los pacientes se les recomendó hacer modificaciones en su estilo de vida, se les instruyó sobre los beneficios de la autovigilancia y se citaron cada mes durante tres meses. Se consideró como punto final el control

metabólico cuantificado por glucosa en ayunas, posprandial y hemoglobina glucosilada.

El protocolo se apegó a las Buenas Prácticas Clínicas y lo aprobó el Comité de Investigación y Ética de este Hospital.

Los datos se muestran con medidas de tendencia central. En las variables continuas se utilizó la *t* de Student y se consideró significativa una *p* < 0.05.

## Resultados

Las características demográficas de los pacientes se describen en el cuadro 1 y se observa la homogeneidad de los grupos con respecto a edad, sexo e índice de masa corporal.

Los datos metabólicos de antes y después del tratamiento se describen en el cuadro 2.

**Cuadro 1.** Características demográficas y valores iniciales de laboratorio

Variables	Grupo A (n=17)	Grupo B (n= 21)	P
Sexo (M/F)	8/9	10/11	NS
Edad (años)	38 ± 12	39 ± 14	NS
Duración de la diabetes mellitus*(años)	8.3 ± 0.9	9.9 ± 1.1	NS
Glucosa en ayunas (mg/dL)	194 ± 17	201 ± 14	NS
A <sub>1c</sub>	8.9 ± 0.3	9.1 ± 0.2	NS

**Cuadro 2.** Glucemia posprandial (promedio ± desviación estándar) y Hg A<sub>1c</sub> final

Medicamento	Dos horas	Cuatro horas	Seis horas	A <sub>1c</sub>
Nateglinida	280 ± 18 182 ± 10	244 ± 21 220 ± 24	201 ± 18 182 ± 17	7.7 ± 0.3
Repaglinida	292 ± 23 204 ± 16*	195 ± 15 187 ± 14*	180 ± 14 162 ± 10	7.8 ± 0.2

\* *p* < 0.05

Existió una correlación significativa entre la glucosa en ayunas y posprandial (*r* = 0.89). No existen diferencias en la eficacia para disminuir la glucosa y la hemoglobina glucosilada (*p* < 0.05). En ambos casos los dos medicamentos disminuyen un promedio de 50 mg/dL y 1.2 y 1.3% de A<sub>1c</sub> para el grupo A y B, respectivamente.

Sin embargo, a las dos horas hay una diferencia significativa siendo más potente la nateglinida, pero en los

pacientes con hiperglucemia en ayunas más alta, la excursión de la glucosa fue más tardía ( $p < 0.01$ ), en esos casos fue más eficaz la repaglinida. En cuatro de los enfermos del grupo B, con una hiperglucemia posprandial prolongada, se corrigió al mejorar el control metabólico, no así en dos pacientes del grupo A con un escape de glucosa a las cuatro y seis horas.

Todos los pacientes finalizaron el estudio.

Durante el periodo del estudio ambos medicamentos se toleraron bien, no se detectaron efectos adversos graves ni cuadros de hipoglucemia.

### Discusión y conclusiones

El tratamiento integral del paciente con diabetes mellitus requiere aplicar los principios derivados del conocimiento actual de la fisiopatología, así como los resultados de estudios clínicos a largo plazo que valoren los regímenes disponibles.<sup>8</sup>

Los efectos benéficos de la terapéutica intensiva en el control de la glucosa para lograr una disminución en la aparición y progresión de las complicaciones crónicas, tanto vasculares como neurológicas, se han probado tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como con tipo 2.<sup>1-3</sup>

En la actualidad, se acepta que la diabetes mellitus tipo 2 se distingue por la resistencia a la insulina en forma predominante en el tejido adiposo, músculo e hígado, además de una disminución en la secreción de insulina por abolición de su liberación en su primera fase.

De acuerdo con estos datos se acepta que la hiperglucemia no es la única causa de los problemas crónicos, pero sí tiene una función muy importante, más aún cuando se sabe que disminuye la secreción de insulina, magnifica la resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de otras perturbaciones metabólicas, como hiperlipidemia, hipertensión arterial, hiperinsulinemia periférica y demás.<sup>3-5,12</sup>

El tratamiento de la diabetes mellitus debe iniciarse con cambios en el estilo de vida que, incluso, en la actualidad, es la medida más eficaz para disminuir la evolución de la enfermedad en pacientes con riesgo y que para algunos enfermos pudiera ser la única medida para mantener la normoglucemia. Sin embargo, estas medidas tienen éxito en un grupo reducido de enfermos, por lo que con frecuencia el médico tiene que prescribir un fármaco, cuando en realidad debe considerarse como un auxiliar y no un sustituto de las modificaciones en la alimentación, el ejercicio y todo aquello que se considera terapia estándar no farmacológica.<sup>5-8</sup>

La elección de un medicamento hipoglucemiante debe individualizarse y dependerá de varios parámetros, como edad, peso, rapidez de corrección de la hiperglucemia, en ayunas o posprandial, enfermedades concomitantes, experiencia del médico, motivación y educación del paciente.<sup>12</sup>

Debido a que la mayor parte de los medicamentos anti-diabéticos corrigen sólo uno de los fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad y su progresión, la prescripción debe ser en el momento adecuado de la evolución. La identificación de la hiperglucemia posprandial nos ha hecho conocer y aceptar que tiene una correlación decisiva con la enfermedad cardiovascular,<sup>11</sup> por lo que su identificación y corrección es obligatoria y, si bien la modificación en la ingestión de alimentos, incluso los que tienen un índice glucémico bajo, ha dado buenos resultados, a largo plazo el porcentaje de pacientes controlados con esta estrategia disminuye en forma significativa y la introducción de un fármaco se hace necesaria.

Las meglitinidas son una nueva clase de medicamentos que cuentan con un mecanismo celular que estimula la salida endógena de insulina de la célula beta (restaurando la primera fase de su secreción) por un mecanismo diferente al de las sulfonilureas; por su duración de acción se recomienda tomarlas junto con los alimentos.

Hay estudios en los que se ha notado en forma general que su eficacia se traduce en una disminución promedio de 1% de  $A_{1c}$ , similar a lo que se observó en esta investigación; sin embargo, hay un estudio de fase II en el que la repaglinida disminuyó la  $A_{1c}$  en 1.7%,<sup>7</sup> en otro estudio pequeño con nateglinida se obtuvo una disminución de  $A_{1c}$  de 1.5%.<sup>9</sup> En otros reportes, el efecto se potenció al combinarse con sensibilizadores a la insulina, como la metformina o ciglitazona.<sup>4,9</sup> En un ensayo clínico multicéntrico que comparó la glibenclamida con la repaglinida a dosis de 0.5-4 mg en forma preprandial se obtuvo una eficacia similar.<sup>4</sup>

La nateglinida y repaglinida se han comparado en voluntarios sanos y los efectos adversos no son significativos.<sup>8</sup>

En este estudio se utilizó una dosis estándar equivalente de ambos fármacos y a pesar de que no existió diferencia, se desconoce qué pasaría si se incrementara la dosis a la máxima recomendada.

Dado que la hiperglucemia preprandial se correlacionó en forma significativa con la duración y excursión de la glucosa posprandial, y en muchos casos ésta dura más de dos horas, es necesaria la autovigilancia estricta y prolongada (no sólo a las dos horas), y un prerrequisito sería llevar la

glucosa en ayunas lo más cerca de los límites normales para recomendar el secretagogo de mayor utilidad, ya que incluso las elevaciones glucémicas transitorias y sin cambio en  $A_{1c}$  pueden ocasionar trastornos endoteliales importantes y generar el inicio del proceso ateroscleroso.<sup>12</sup>

### Conclusión

Ambos medicamentos, a las dosis utilizadas, tienen una eficacia similar para el control de la hiperglucemia en ayunas, posprandial y en  $A_{1c}$ . Asimismo, fueron bien tolerados y no se detectaron efectos adversos graves. Existe correlación entre la glucosa posprandial y en ayunas, por lo que ésta es prioridad en el tratamiento de estos pacientes, y es factible que su mayor utilidad sea como una terapia combinada. Es necesaria la vigilancia no sólo a las dos horas posprandial, sino a más tiempo (por ejemplo, a cuatro y seis horas) para otorgar y valorar el medicamento y tener un control más adecuado.

### REFERENCIAS

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, *et al.* Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. *Diabetes Care* 1998;21 (4):518-24.
- Natan MD. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9.
- Holmboe ES. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287:373-6.
- Dornhorst Anne. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001;358:709-16.
- Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2001;1:1455-67.
- Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal related dosing with facilitates glycemic control therapy naïve type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:11-15.
- Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/ troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:973-83.
- Kalbag JB, Walter YH, Nedelman JR, MacLeod JF. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001;24:73-77.
- Carroll MF, Izard A, Riboni K, Burge MR, Schade DS. Control of postprandial hyperglycemia. *Diabetes Care* 2002;25:2147-52.
- Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-7.
- DECODE Study Group, EDEG: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
- Tamez-Pérez HE. Insulinización temprana. En: Robles-Valdés C, Díaz-Salazar J, editores. *Control total de la diabetes mellitus para el médico tratante*. México: FMD 2002; pp:143-5.

## Artículo original

# Experiencia con indinavir en la práctica clínica

Juan Jacobo Ayala Gaytán,\* Eduardo Roger Zapata de la Garza,\*\* Marcelino Chávez García,\*\* Salvador Bruno Valdovinos Chávez,\*\* Mario Pérez Cristóbal\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** los esquemas combinados de terapia antirretroviral que incluyen inhibidores de proteasa suprimen la viremia del paciente infectado con VIH; sin embargo, la duración de esta supresión es variable en la práctica clínica rutinaria.

**Objetivo:** describir la experiencia obtenida en un grupo de pacientes con infección por VIH con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos junto con indinavir, en la consulta de infectología.

**Material y métodos:** estudio de una cohorte en el servicio de consulta externa de infectología, Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, NL. Se incluyeron 89 pacientes con infección por VIH tratados con un régimen que incluía indinavir, de enero de 1997 a diciembre del 2000. Se dividieron en tres grupos: A sin terapia antirretroviral previa, B sin tratamiento previo con inhibidores de proteasa y C con falla a otro inhibidor de proteasa. La variable principal fue el éxito virológico definido como una carga viral  $\leq 400$  copias/mL.

**Resultados:** a las 24 semanas había éxito virológico en 86% de los pacientes del grupo A, 71% del B y 40% del C; a las 48 semanas se mantenía la supresión virológica en 83% del grupo A, en 95% del B y en 67% del C; continuaba la misma respuesta a las 72 semanas en 87% de los pacientes del grupo A y en 86% del B. En el grupo C todos los pacientes tuvieron fracaso virológico. A las 96 semanas se mantuvo la supresión en 95% del grupo A y en 76% del grupo B. El incremento promedio de linfocitos T CD4<sup>+</sup> a las 96 semanas fue de 259 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo A y de 140 cel/mm<sup>3</sup> en el B. En el grupo C se observó un incremento de 101 cel/mm<sup>3</sup> a las 48 semanas. El 22% de los pacientes cursó con litiasis urinaria.

**Conclusiones:** en la práctica clínica rutinaria el tratamiento antirretroviral con indinavir y dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos en pacientes sin tratamiento previo o sin experiencia con inhibidores de la proteasa, resulta en supresión virológica sostenida, al menos durante dos años. Se observa un incremento sustancial en las concentraciones de CD4 en todos los grupos.

**Palabras clave:** terapia antirretroviral, indinavir, infección por VIH, inhibidores de proteasa.

### Abstract

**Background:** Antiretroviral regimens containing HIV protease inhibitors (PI) suppress viremia in HIV-infected patients, but the durability of this effect varies among patients at routine practice.

**Objective:** To describe the experience with a group of HIV-infected patients receiving indinavir, associated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) at an infectious diseases outpatient service.

**Material and methods:** A cohort study was performed in the infectious diseases outpatient service at a tertiary level hospital in Monterrey, Mexico, from January 1997 to December 2000, 89 patients with sufficient virologic follow-up data were included. Patients were divided into three groups: A) naïve patients, B) naïve to PI, C) failure to a previous regimen that included another PI. Virologic success, defined as plasma HIV-RNA levels below 400 copies/mL at the last visit, was the main outcome measure.

**Results:** There was virologic success in 86% of group A, 71% of group B, and 40% of group C at the 24 week follow-up. Success was maintained in 83% of group A, 95% of group B and 67% of group C at 48 weeks. At 72 weeks viral suppression remained in 87% of patients of group A, and in 83% of group B. At this point all patients of group C had failed, and were already changed to an alternative regime. At the 96-week follow-up, viral success was maintained in 95% of group A and 76% of patients of group B. Median increase on CD4<sup>+</sup> cell count at 96 weeks was 259 cel/mm<sup>3</sup> in group A and 140 in group B, at 48 weeks group C had a median increase of 101 cel/mm<sup>3</sup>. Nephrolithiasis was observed in 22% of patients.

**Conclusions:** At an outpatient clinical practice 95% of naïve and 76% of PI unexperienced patients, who started a regimen that included indinavir, maintained viral suppression at least during a two-year period. They showed a favorable immune outcome as determined by CD4<sup>+</sup> cell count increase. Nephrolithiasis was observed in more than one fifth of the patients.

**Key words:** indinavir, antiretroviral therapy, HIV infection, protease inhibitors.

## Introducción

En la práctica clínica cotidiana para el manejo inicial del enfermo con VIH/SIDA se utiliza la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos y un inhibidor de proteasa.<sup>1,2</sup> Con este esquema, en estudios clínicos controlados, se logra la supresión virológica a las 24 semanas, hasta en 90% de los pacientes;<sup>3</sup> sin embargo, se desconoce la duración de la respuesta a largo plazo y se reporta que del 30 al 60% de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral con un inhibidor de proteasa no mantienen la supresión virológica en la práctica clínica rutinaria,<sup>4-6</sup> debido a que difícilmente se reproduce el ambiente de vigilancia, seguimiento y monitoreo con alta tecnología en el paciente.

El indinavir es un potente inhibidor de proteasa<sup>7,8</sup> que se recomienda en los esquemas de tratamiento inicial.<sup>1,2,9</sup> En nuestro país no encontramos publicaciones sobre experiencia en su manejo a largo plazo; por lo que consideramos conveniente evaluar los resultados obtenidos a dos años con esquemas de terapia antirretroviral que incluyeran indinavir, como único inhibidor de proteasa, en el tratamiento de pacientes con infección por VIH atendidos en la práctica clínica diaria de este hospital, y que no se incluyen en protocolos de investigación.

## Material y métodos

Se revisó la base de datos electrónica previamente estructurada y los expedientes clínicos de los pacientes con infección por VIH que cumplieron los siguientes criterios de búsqueda: haber iniciado un esquema a base de indinavir con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos que se hubieran atendido de enero de 1997 a diciembre del 2000; que contaran con determinaciones de carga viral y cuenta de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (CD4) basal, y al menos cada 24 semanas durante su seguimiento; hubiesen

completado un mínimo de 24 semanas de tratamiento en el servicio de infectología de adultos del Hospital de Especialidades núm. 25 del IMSS en Monterrey, NL. En este servicio los pacientes se controlan con citas mensuales para conocer su evolución clínica, detección oportuna de episodios definitorios de SIDA e identificar efectos adversos del tratamiento. La información de los pacientes se distribuyó en tres grupos: grupo A, sin terapia antirretroviral; grupo B, sin experiencia con inhibidores de proteasa; grupo C, con falla a otro inhibidor de proteasa (predominantemente saquinavir).

La variable principal fue el éxito virológico definido como la supresión viral a un nivel menor o igual a 400 copias/mL (Amplicor/PCR Roche). Otras variables analizadas fueron el conteo de CD4 y los episodios clínicos definitorios de SIDA. También se buscó la frecuencia de episodios de litiasis urinaria.

## Análisis estadístico

Los datos se presentan en promedio, desviación estándar y proporciones. Los valores de la carga viral se transformaron a Log<sup>10</sup> antes de su análisis, los reportados como menores de 400 copias/mL se consideraron equivalentes a 400 (2.6 log copias/mL). Para las variables continuas se utilizó la prueba de ANOVA, *t* de Student y para las categóricas se utilizó chi al cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, según fuera el caso. Se consideraron significativos los valores de  $p \leq 0.05$ .

## Resultados

Ochenta y nueve pacientes reunieron las características señaladas, distribuidos de la siguiente forma:

El grupo A ( $n = 50$ ) recibió zidovudina (AZT) 300 mg cada 12 h, lamivudina (3TC) 150 mg cada 12 h e indinavir 800 mg cada 8 h, todos administrados por vía oral; el grupo B ( $n = 24$ ) inició con uno o dos nuevos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRAN), además del indinavir y el grupo C ( $n = 15$ ), además de cambiar el inhibidor de proteasa a indinavir, recibió uno o dos nuevos ITRAN a dosis convencionales.

No existieron diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta a las características demográficas, etapa clínica y concentraciones iniciales de carga viral y CD4 (cuadro 1).

## Respuesta virológica

Al analizar los datos de los grupos de acuerdo con sus respuestas a intervalos de 24 semanas, se observó que no

\* Servicio de infectología.

\*\* Servicio de medicina interna.  
Hospital Regional de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala-Gaytán. Hospital Regional de Especialidades núm. 25, Av. Fidel Velázquez y Abraham Lincoln, Col. Mitras Norte, CP 64320, Monterrey, NL, México. Tel (01-81) 8346-3860, fax (01-81) 8347-5217. E-mail: jjag50@hotmail.com  
Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

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

existieron diferencias significativas entre los primeros dos grupos, pero sí con el tercero ( $p < 0.01$ ). Después de las 48 semanas sólo se analizaron los grupos A y B sin encontrar diferencias significativas durante su seguimiento hasta la semana 96. No se continuó el análisis del grupo C debido a la falla virológica en todos los pacientes, quienes tuvieron que cambiarse a esquemas alternativos de rescate (cuadro 2).

### Respuesta inmunológica

En el grupo A hubo incremento de CD4 con respecto al basal de 259 cel/mm<sup>3</sup> (IC 95% 137-381) a las 96 semanas de seguimiento, en el grupo B fue de 140 cel/mm<sup>3</sup> (IC indinavir en la práctica clínica 95% 5 a 274) y en el grupo C, de 101 cel/mm<sup>3</sup> (IC 95% 51-253) en la semana 48 (figura 1).

### Episodios clínicos

En el grupo A ocurrió un episodio definitivo de SIDA (linfoma no Hodgkin) durante las primeras 24 semanas; no

hubo otros hechos de este tipo en el resto de los grupos, ni ocurrieron defunciones durante el periodo de seguimiento.

*Litiasis urinaria.* En 22% de los pacientes hubo manifestaciones clínicas de urolitiasis; sin embargo, ningún caso ameritó la suspensión del tratamiento.

### Discusión

El indinavir es un inhibidor de proteasa con eficacia bien documentada cuando se usa como parte del tratamiento combinado en el paciente con infección por VIH, con o sin terapia antirretroviral previa.<sup>3,8,9</sup> En las guías de tratamiento más recientes<sup>1,2</sup> se recomienda en esquemas combinados como opción de primera línea. Aunque en los estudios controlados se informa de un porcentaje significativo de pacientes con supresión sostenida en la carga viral hasta por tres años,<sup>3,10,11</sup> los resultados obtenidos en la práctica clínica cotidiana revelan que de una a dos terceras partes de los pacientes no mantienen esta respuesta.<sup>4,5,12</sup>

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes

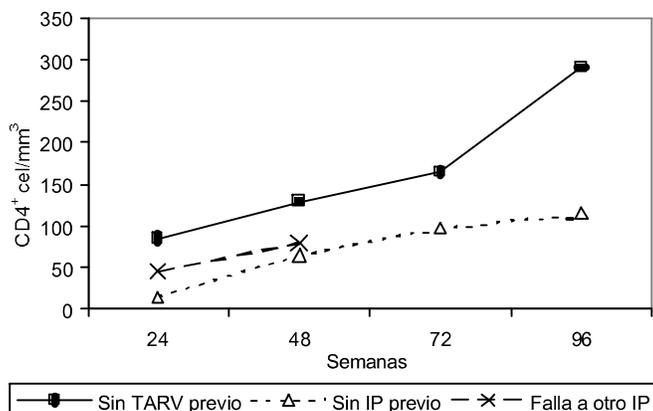
Característica	Grupo A (sin TARV)	Grupo B (sin IP)	Grupo C (falla a IP*)	p
Núm. de pacientes	50	24	15	
Hombres	44 (88%)	22 (92%)	14 (93%)	
Edad en años				
Media	36	35	34	NS
Rango	17-34	24-58	26-61	
CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )				
Media	171	217	167	NS
Rango	3-699	12-540	27-31	
ARN de VIH (log <sup>10</sup> /mL)				
Media	4.72	4.55	4.72	NS
Rango	3.15-6.18	2.60-6.04	4.15-5.38	

TARV: terapia antirretroviral; IP: inhibidor de proteasa. \* Falla a saquinavir.

**Cuadro 2.** Supresión viral  $\leq 400$  copias/mL de ARN de VIH determinadas por PCR (Amplicor-Roche®) en 89 pacientes con TARV basada en indinavir

Grupo	Periodo de tratamiento				
	Semanas	24	48	72	96
A) Sin TARV previa	50 pac	42 pac	31 pac	22 pac	
$\leq 400$ copias/mL	43 (86%)	35 (83%)	27 (87%)	20 (95%)	
B) Sin IP previo	24 pac	19 pac	14 pac	11 pac	
$\leq 400$ copias/mL	17 (71%)	18 (95%)	12 (85%)	8 (72%)	
C) Falla a otro IP	15 pac	6 pac			
$\leq 400$ copias/mL	6 (40%)	4 (67%)			

TARV: terapia antirretroviral.



**Figura 1.** Cambios en la cuenta de linfocitos T ( $CD4^+$  cel/ $mm^3$ ) en 89 pacientes con terapia antirretroviral (TARV) con indinavir. Debido a falla virológica después de la semana 48, todos los pacientes que previamente habían fallado a otro inhibidor de proteasa (IP) fueron cambiados a esquemas alternativos de rescate.

En los grupos de tratamiento en que se dividieron los pacientes de este estudio, se confirma lo sugerido por Gulick y sus colaboradores,<sup>3</sup> en el sentido de que la falla para mantener la supresión viral se debe al uso previo o secuencial de terapia antirretroviral, y no a su inicio simultáneo. El 78% de sus pacientes mantenían la carga viral no detectable a dos años; semejante al 72% de los pacientes en el grupo B de esta investigación. Sin embargo, existe diferencia cuando se compara con el grupo de pacientes que nunca habían recibido terapia antirretroviral (grupo A) en el que se mantiene carga viral no detectable en 95% durante ese tiempo.

El ejemplo más claro de la evolución de la resistencia cuando un esquema de manejo falla lo representa el grupo C, este grupo fue pequeño por lo contundente de las deficiencias a un nuevo esquema con un solo inhibidor de proteasa cuando el paciente no ha respondido a otro inhibidor de proteasa, lo que sugiere resistencia cruzada en el uso secuencial de los inhibidores.<sup>13,14</sup> En 1997 Gazzard sugirió la posibilidad de secuenciar con indinavir a los pacientes que habían fallado previamente a saquinavir, esto se refleja claramente en el grupo C, ya que en ese momento esta Institución sólo contaba con estos dos inhibidores de proteasa; sin embargo, posteriormente se identificaron resistencias cruzadas que condicionaban la falla virológica frecuente; en la actualidad se utiliza la combinación de dos inhibidores de proteasa, según las recomendaciones vigentes.

De acuerdo con Henry<sup>15</sup> la meta principal de la terapia antirretroviral es mantener a largo plazo la salud del pacien-

te, evitando los efectos adversos de los medicamentos y conservando las opciones futuras de tratamiento. Los resultados de esta investigación confirman que el esquema de la terapia antirretroviral con indinavir cumple bien el primer propósito de mantener la salud del paciente a largo plazo, ya que, como se observó, sólo ocurrió un episodio definitorio de SIDA durante todo el tiempo de manejo, y apareció en los primeros meses de haberlo iniciado. Incluso, en el grupo C no hubo ningún episodio a pesar de la falla en la supresión viral, lo que pone de manifiesto la importancia de la reconstitución inmunológica de estas terapias antirretrovirales, aunque debe señalarse que el seguimiento en este grupo fue corto. En los pacientes del estudio se observó un incremento sustancial de linfocitos  $CD4^+$  en todos los grupos, incluso en el C, a pesar de no mantener una supresión virológica completa. De acuerdo con Gulick,<sup>16</sup> un tratamiento que induce el aumento de  $CD4$  de 50 cel/mL o más por arriba de la basal, se asocia con un beneficio clínico, por lo menos a dos años de su inicio.

Las características del presente estudio no permitieron identificar de manera precisa los efectos adversos de la terapia antirretroviral; sin embargo, se considera de interés destacar la frecuencia de los cuadros de litiasis urinaria, que se encontró más alta (22%) al compararla con lo reportado en la literatura (4-19%).<sup>3,17</sup> Esto quizá se debió a las características dietéticas, genéticas y ambientales de la población, como el clima cálido y desértico de la región y la menor ingestión de líquidos, pero en ningún caso se requirió la suspensión del tratamiento.

## Conclusiones

El tratamiento antirretroviral con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos más indinavir en pacientes sin tratamiento previo o sin experiencia con inhibidores de proteasa, es un esquema de manejo eficaz en la práctica clínica cotidiana con un alto grado de supresión virológica cuando el paciente cumple seis meses de tratamiento con supresión viral sostenida durante por lo menos dos años de seguimiento.

No es conveniente el uso secuencial de inhibidores de proteasa (saquinavir o ritonavir) a indinavir, debido a que es más frecuente la falla virológica, aunque, incluso en este grupo de pacientes, se observa cierta reconstitución inmunológica.

La litiasis urinaria se manifestó con mayor frecuencia en los pacientes del estudio tal vez por las características dietéticas y climatológicas, pero, por lo general, no se requiere la suspensión del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobse DM, Katzenstein DA, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. Updated recommendations of the IAS-USA panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
2. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Washington, febrero de 2001. En <http://www.hivatis.org>
3. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, McMahon D. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
4. Haubrich R, Currier J, Forthal D, Beall G, Kemper C, Takomota J, *et al.* Low rate of maximal suppression of HIV-1 RNA in a trial of RNA monitoring in clinical practice. 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28, 1997; Toronto, Ontario. Abstract 1-128B.
5. Salit IE, Waring V. Protease inhibitors: use and effects in an HIV clinic. 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: September 28, 1997; Toronto, Ontario. Abstract 1-99.
6. Valdez H, Lederman MM, Wooley I, Walker C, Vernon L, Hise A, *et al.* Human immunodeficiency virus I, Protease inhibitors in clinical practice. Predictors of virologic outcome. *Arch Intern Med* 1999;159:1771-6.
7. Dietrich MA, Butts JD, Raasch RH. HIV-1 protease inhibitors: a review. *Infect Med* 1999;16:716-38.
8. Plosker GL, Noble S. Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs (New Zealand)* 1999;58:1165-203.
9. BHIVA Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2001;2:276-313.
10. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM. Antiretroviral therapy in adults. Update recommendations of the international AIDS society-USA panel. *JAMA* 2000;283:381-90.
11. Gullick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron J, González C, McMahon D, *et al.* Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection. *JAMA* 1998;280:35-41.
12. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, *et al.* Clinical progression and virologic failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-8.
13. Gazzard B, Moyle G. To sequence or not to sequence? *Exp Opin Invest Drugs* 1997;6:99-102.
14. Roberts NA, Craig JC, Sheldon J. Resistance and cross-resistance with saquinavir and other HIV protease inhibitors: theory and practice. *AIDS* 1998;12:453-60.
15. Henry K. The case for more cautions, patient-focused antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:306-11.
16. Gulick RM. Assessing the benefits of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132:471-3.
17. Kovach DA, Smead J. Increased incidence of indinavir-associated nephrolithiasis in warm climate. 38<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 24-27, 1998. San Diego, Abstract 1-59.

## Artículo original

# Efecto del salbutamol intravenoso vs salbutamol en micronebulizador en la hipercalemia por insuficiencia renal crónica

Jorge Mendoza Balanzario,\* José Juan Lozano Nuevo,\* David Enrique Hernández Gaeta,\*\* Leticia Lira Rivera,\* Germán Vargas Ayala,\* Leticia Rodríguez López\*

### Resumen

**Antecedentes:** el salbutamol se ha utilizado en el manejo de la hipercalemia.

**Objetivo:** determinar cuál de las presentaciones de salbutamol (intravenosa o micronebulizador) es más eficaz para la hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal crónica sin diálisis.

**Material y métodos:** sesenta y ocho pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica sin diálisis, con hipercalemia mayor de 5.5 mEq y sin síndrome urémico, se dividieron al azar en dos grupos de 34 pacientes cada uno. Al grupo A se le administró salbutamol IV (0.5 mg diluido en 100 mL de solución glucosada al 5%) durante 15 minutos. Al grupo B se le administró salbutamol en micronebulizador 2 mL de la solución para el micronebulizador en 2 mL de solución inyectable durante 15 minutos. En ambos grupos se determinaron las concentraciones séricas de potasio, la frecuencia cardíaca y la presión arterial a los 0, 60 y 120 minutos. Se evaluaron los efectos secundarios. El análisis estadístico que se usó fue la *T* pareada y no pareada. El nivel de significancia establecido fue con una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** la reducción máxima de las concentraciones séricas de potasio ocurrió a los 60 minutos posteriores a la administración de salbutamol IV (0.76 mEq  $\pm$  .26 mEq) y a los 120 minutos de administrar el salbutamol en micronebulizador (0.71 mEq  $\pm$  .11 mEq,  $p < 0.05$ ). La frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentaron más en el grupo A. El 44% (15) de los pacientes tratados con salbutamol IV manifestaron síntomas como palpitaciones y cefalea, sólo el 5% (2) de los pacientes tratados con salbutamol en micronebulizador refirieron palpitaciones. La prueba de *T* no pareada para los grupos A y B resultó de -1.528 para un valor de alfa de 0.05% con 66 grados de libertad, no significante.

**Conclusiones:** ambas vías de administración son eficaces para el manejo de la hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal crónica sin diálisis. Aunque hubo diferencias estadísticas no son de trascendencia clínica. Las diferencias encontradas fueron que el salbutamol IV es de acción más rápida y produce mayores efectos colaterales, el efecto terapéutico del salbutamol en micronebulizador es paulatino y resultó ser el tratamiento con menos efectos colaterales.

**Palabras clave:** salbutamol, hipercalemia, insuficiencia renal crónica.

### Abstract

**Background:** The salbutamol has been used in the treatment of hyperkalemia.

**Objective:** To determine which presentation of salbutamol (IV or micronebulizer) is the most effective treatment for the hyperkalemia in patients with chronic renal failure without dialysis.

**Material and methods:** Sixty eight patients with chronic renal failure without dialysis, with hyperkalemia higher than 5.5 mEq and without uremic syndrome, were divided randomly in 2 groups of 34 patients each one. To the group A was administered salbutamol IV (0.5 mg diluted in 100 mL 5% dextrose in water) over a period of 15 minutes. Group B was given salbutamol in micronebulizer (MNB) 2 mL of the solution for MNB in 2 mL of injectable solution for 15 minutes. In both groups serum levels of potassium were determined (K), as well as the heart frequency (FC) and the arterial pressure (TA) to 0, 60 and 120 minutes. Symptoms were evaluated during the administration of salbutamol. The statistical procedures used were the paired *T* and no paired *T*. The level of significance was established at  $p < 0.05$ .

**Results:** The maximal reduction in K happened 60 min later to the salbutamol administration IV (0.76 mEq  $\pm$  .26 mEq) and 120 min in the salbutamol MNB (0.71 mEq  $\pm$  .11 mEq,  $p < 0.05$ ). The FC and the TA increased more in the group A, 44% (15) of the patients who received salbutamol IV suffered from symptoms like throbs and headache, only 5% (2) of the patients who received salbutamol in MNB referred throbs. The no paired *T* test was no significant result.

**Conclusions:** Both administrations are effective for the treatment of the hyperkalemia in patients with chronic renal failure without dialysis. Although there were statistical differences, they were not of clinical transcendence. The opposing differences were that the salbutamol IV are of quicker action and it produces bigger side effects, the therapeutic effect of the salbutamol in MNB is gradual and it turned out to be the treatment with less side effects.

**Key words:** salbutamol, hyperkalemia, chronic renal failure.

Entre las modalidades existentes para el tratamiento de la hipercaliemia en pacientes con insuficiencia renal crónica se encuentran la insulina, el gluconato de calcio, el bicarbonato de sodio, los diuréticos; sin embargo, el salbutamol, un agonista  $\beta$ -2 adrenérgico, es un fármaco del que se conocen sus propiedades hipopotasémicas desde hace más de 20 años. Montoliu, en sus primeros estudios, estableció su efecto en pacientes renales crónicos, Allon lo administró conjuntamente con insulina; sin embargo, ningún estudio hasta estos momentos ha establecido si hay diferencias en cuanto a la eficacia al comparar las dos modalidades de administración de este fármaco, intravenoso y mediante micronebulizador, todavía no se dispone de información al respecto en la literatura.<sup>1</sup>

La función de las catecolaminas, en particular de la adrenalina, en la distribución del potasio es muy importante, ya que la estimulación del receptor  $\beta$ -2 adrenérgico media en la captación de potasio. Se ha observado que durante el ejercicio intenso las concentraciones de catecolaminas circulantes son altas, esto atenúa la hipercaliemia aguda que aparece mientras se realiza. Varios estudios afirman que estos efectos hipopotasémicos son mediados por la estimulación de los receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos por activación de la bomba Na-K a través de la adenosín monofosfato cíclico.<sup>2-5</sup> También se afirma que la estimulación de los receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos en los islotes pancreáticos produce incremento de las concentraciones de insulina, ésta disminuye las concentraciones de potasio a través de la activación de la bomba de Na-K, pero su mecanismo de acción no lo controla la adenosín monofosfato cíclico.<sup>6-8</sup>

En el hígado, el incremento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis produce aumento de las concentraciones de glucosa, lo que puede contribuir a la acción hipocalémica de estos fármacos a través del aumento en la secreción de insulina, que favorece la captación de potasio.<sup>9,10</sup>

\* Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán, SS DF.

\* Servicio de medicina interna, Hospital General Balbuena, DF.

Correspondencia: Dr. Jorge Mendoza Balanzario. Servicio de medicina interna. Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis s/n, esq. Bandera, Col. Santa María Ticomán, CP 07330, tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com

Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

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

Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica son muy propensos a padecer hipercaliemia. Estos enfermos tienen más de un mecanismo extrarrenal alterado (cuadro 1). Todos estos factores hacen al paciente diabético susceptible a la hipercaliemia y muchos de estos efectos son adicionales, como la insulinopenia junto con el efecto de la deficiencia de catecolaminas.

**Cuadro 1.** Factores que favorecen hipercaliemia en el paciente con diabetes mellitus

- Insulinopenia
- Neuropatía autonómica central y periférica
- Prevalencia de hipoaldosteronismo hiporreninémico

Como parte del tratamiento adecuado de estos enfermos con insuficiencia renal crónica e hipercaliemia se debe establecer la hemodiálisis urgente para retirar el potasio del organismo. La diálisis peritoneal es otro procedimiento para corregir la hipercaliemia, pero su eficacia con respecto a la hemodiálisis es sólo de entre 15 y 20%; sin embargo, ante el retraso inevitable para establecer estas modalidades deben iniciarse algunas medidas farmacológicas temporales, lo antes posible.

Se ha reportado que la administración de salbutamol a dosis de 0.5 mg por vía intravenosa disminuye la concentración de potasio sérico por lo menos 1.1 mmol/L en promedio, en los pacientes con hipercaliemia e insuficiencia renal aguda o crónica. Este efecto aparece durante los primeros 30 minutos y persiste, por lo menos, durante cuatro horas.<sup>11,12</sup>

Los agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos tienen otra modalidad de administración, en nebulizador, cuyo efecto se demostró en un estudio de Allon, el que incluyó a pacientes renales en hemodiálisis que coincidieron en sus resultados con Montoliu, quien realizó estudios similares posteriormente.<sup>11</sup>

Allon comparó los efectos de la disminución en las concentraciones de potasio por medio de la administración de salbutamol en nebulizador y de la insulina intravenosa en pacientes con hemodiálisis. La acción de la insulina ocurrió en los primeros 40 minutos y el efecto del salbutamol en nebulizador se observó durante los primeros 30 minutos, la adición del salbutamol en nebulizador a la terapia de insulina no sólo tiene un efecto aditivo, sino que puede prevenir la hipoglucemia que provoca su uso.<sup>6-8,14</sup>

Por lo comentado, el salbutamol es, al parecer, un tratamiento fácil, accesible y eficaz en pacientes con insuficiencia renal crónica y produce escasos efectos colaterales.

El estudio que aquí se reporta se realizó para comparar ambas formas de administración, intravenosa y en micronebulizador; se determinó la ventaja de cada vía, sus tiempos de acción y sus efectos colaterales concomitantes para establecer cuál es más eficaz.

### Material y métodos

Se seleccionaron 68 pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica sin tratamiento de diálisis peritoneal, ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General de Ticomán, que se dividieron en forma aleatoria en dos grupos, cada uno de 34 pacientes. Al primer grupo se le administró salbutamol por vía intravenosa, una ampolla de 0.5 mg diluido en 100 mL de solución glucosada al 5%, la cual se infundiría durante 15 minutos. El segundo grupo recibió el salbutamol en micronebulización (2 mL de la solución para nebulizador equivalen a 10 mg de salbutamol) durante 15 minutos; es decir 10 mg diluido en 2 mL de solución inyectable inhalado por mascarilla. En todos los pacientes se determinaron las concentraciones séricas de potasio, presión arterial y frecuencia cardiaca antes del tratamiento, a los 60 y 120 minutos se examinó a cada paciente y se les interrogó acerca de los efectos secundarios de la administración del fármaco.

La hipercaliemia se definió como concentraciones séricas de potasio por arriba de 5.5 mEq/dL.

No se incluyeron pacientes con las siguientes características: con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal, con insuficiencia renal crónica y concentraciones de potasio sérico mayores de 7 mEq/dL, enfermos con insuficiencia renal crónica y complicaciones agregadas, como edema agudo pulmonar, neumonitis urémica, crisis hipertensiva, cardiopatía isquémica, encefalopatía urémica o insuficiencia respiratoria.

El análisis estadístico se realizó con la prueba de *T* pareada, los resultados se expresan como valores de desviación estándar en la tabla comparativa. El nivel de significancia se estableció con una  $p < 0.05$ .

El presente estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki, los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de incluirse.

### Resultados

Las características de los pacientes se muestran en el cuadro 2.

En el grupo 1 se encontró una reducción de 0.76 mEq de potasio a los 60 minutos de administrada la infusión de

salbutamol intravenoso y a los 120 minutos la reducción fue de 0.70 mEq de potasio. Mientras que en el segundo grupo se obtuvo una reducción de 0.69 mEq de potasio a los 60 minutos y de  $0.71 \pm .11$  mEq a los 120 minutos de recibir el salbutamol en micronebulizador.

**Cuadro 2.** Características de los pacientes

Edad	23 a 78 años
Sexo	38 hombres, 30 mujeres
Diabetes mellitus	39
Hipertensión arterial	7
Riñón poliúístico	5
Nefropatía tubulointersticial	3
Glomerulopatía primaria	1
Hipoplasia renal bilateral	1
Nefropatía obstructiva	1
Desconocidas	11

La máxima disminución de las concentraciones séricas de potasio después de administrar salbutamol intravenoso en infusión tuvo un rango de entre 0.4 a 1.1 mEq (promedio  $0.76 \pm .26$  mEq) que no fue diferente de la observada después de aplicar el salbutamol en micronebulizador, que fue de 0.5 a 0.9 mEq (promedio  $0.71 \pm .11$  mEq).

La reducción máxima de las concentraciones séricas de potasio ocurrió a los 60 minutos de administrado el salbutamol intravenoso en infusión y a los 120 minutos después de aplicar el salbutamol en micronebulizador (figura 1).

La frecuencia cardiaca sufrió un incremento de  $10 \pm 4$  latidos posterior a la administración del salbutamol intravenoso, a diferencia de  $3 \pm 2$  latidos luego de aplicar el micronebulizador. Mientras que la presión arterial sistólica se elevó en promedio  $9 \pm 3$  mmHg y la presión arterial diastólica aumentó en promedio  $4 \pm 2$  mmHg posterior a la administración del salbutamol intravenoso. Las presiones sistólica y diastólica de los pacientes tratados con salbutamol en micronebulizador se incrementaron en promedio  $3 \pm 2$  mmHg.

Los efectos secundarios referidos por los pacientes tratados con salbutamol intravenoso fueron: cefalea, mareo y palpitations (15 pacientes), síntomas que remitieron al suspenderse el tratamiento. Sólo dos pacientes tratados con micronebulizador refirieron palpitations durante su aplicación, que desaparecieron al suspenderlo.

### Discusión

Este estudio muestra claramente que el salbutamol en infusión intravenosa y el salbutamol en micronebulizador son

tratamientos eficaces para disminuir las concentraciones de potasio sérico en pacientes con insuficiencia renal crónica e hipercalemia sin diálisis.

La administración de salbutamol intravenoso en infusión produce un descenso más rápido de las concentraciones séricas de potasio y su efecto se mantiene incluso por dos horas como se verifica en este estudio; sin embargo, hay que mencionar que esta modalidad de tratamiento produjo elevación de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en forma importante.

Estos efectos tienen que tomarse en cuenta, sobre todo, en los pacientes con hipertensión arterial sistémica sin control y/o enfermedad cardíaca isquémica de base. Los efectos secundarios cardiovasculares del salbutamol se explican, en parte, por su falta de selectividad sobre los receptores  $\beta$ -2.

En relación con el tratamiento con salbutamol en micronebulizador, el tiempo de inicio de su efecto sobre el potasio es parecido al del salbutamol en infusión, pero el descenso de las concentraciones séricas de potasio es más paulatino, aunque origina menor incidencia de efectos colaterales.

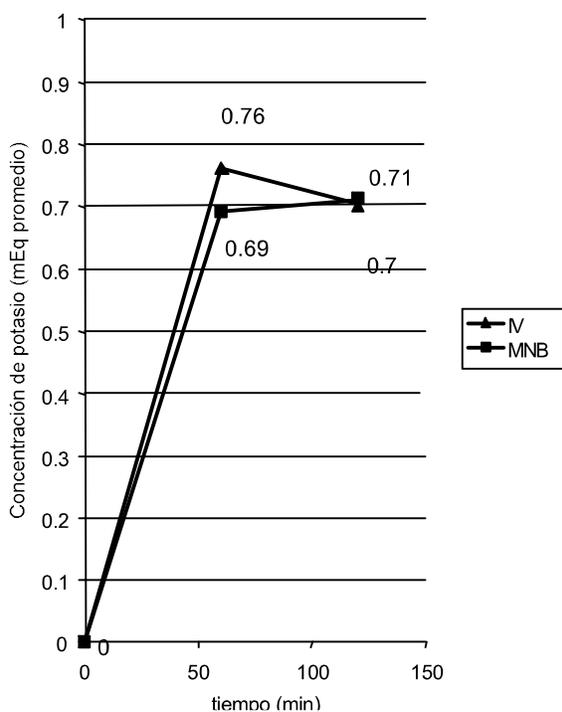


Figura 1. Tiempo vs concentración de potasio.

## Conclusiones

Ambas formas de administración son eficaces en el tratamiento inicial de la hipercalemia en pacientes con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis peritoneal. El salbutamol intravenoso en infusión es la forma más apropiada para los pacientes en quienes la hipercalemia grave amenaza la vida y requiere un rápido descenso del catión, aunque debe usarse con precaución en enfermos con problemas cardiovasculares. Por otra parte, el salbutamol en micronebulizador parece más adecuado para pacientes con hipercalemia y problemas cardiovasculares concomitantes, como cardiopatía isquémica y/o hipertensión arterial sistémica sin control.

## REFERENCIAS

- Allon MM. Treatment and prevention of hiperkalemia in end stage renal disease. *Kidney Int* 1993;43:1197-209.
- Salem MM. Extrarrenal potassium tolerance in CRF: Implications for treatment of acute hiperkalemia. *Am J Kidney Disease* 1991;18:421-40.
- Clausen TE. Regulation of Na-K pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989;35:1-13.
- Len XR. Treatment of hiperkalemia in renal failure: salbutamol vs insulina. *Nephrol Dial Transplant* 1989;89:228-32.
- Brown MR. Hipokalemia from Beta-2 receptor stimulation by circulation epinephrine. *N Engl J Med* 1993;339:1414-9.
- Allon MM. Albuterol and insulin for treatment of hiperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1990;38:426-9.
- Allon MM. Nebulized albuterol for acute hiperkalemia in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1989;384:508-13.
- Allon MM. Effect of bicarbonate administration of plasma potassium in dialysis patients: interaction with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 1996;147:713-7.
- Montoliu JL. Treatment of hiperkalemia in renal failure with salbutamol inhalation. *J Intern Med* 1991;35:1-13.
- Kurtzman NA. A patient with hiperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1990;333:333-40.
- Montoliu JL. Potassium lowering effects of albuterol for hiperkalemia in renal failure. *Arch Intern Med* 1990;147:713-7.
- Murdoch IG. Treatment of hiperkalemia with salbutamol IV. *Arch Dis Child* 1991;66:527-9.
- Sally MB. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. *Clin Toxicol* 1996;33:295-310.
- Allon MM. Effect of albuterol treatment on subsequent dialytic potassium removal. *Am J Kidney Dis* 1995;333:333-40.
- Mejía-Arangure JM. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-91.
- Hung-Hsiang L, Shoooh-Shan C, Shin-Chun W, *et al*. Hypokalemic effects of intravenous infusion or nebulization of salbutamol in patients with chronic renal failure: Comparative study. *Am J Kidney Disease* 1994;23:266-71.

## Artículo original

# Frecuencia del evento centinela en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres

Alva Leticia López López,\* Silvia García Martínez,\*\* Asisclo de Jesús Villagómez\*\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** en la atención de enfermería del paciente en estado crítico, el evento centinela es un indicador de la calidad de la atención que se le proporciona a éste en la unidad de cuidados intensivos.

**Objetivo:** investigar la frecuencia del evento centinela en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres, durante el periodo enero-diciembre del año 2001.

**Material y método:** estudio retrospectivo y descriptivo realizado con 220 pacientes atendidos en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres.

**Resultados:** se estudiaron 220 pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva con monitoreo invasor, de los cuales en 25 (11.3%) se reportó evento centinela. Los eventos centinela de mayor incidencia fueron: desplazamiento de sondas nasogástricas o nasoyeyunales en 9 pacientes (36%), movilización o retiro accidental del catéter arterial en 9 casos (36%), retiro del acceso venoso central en 3 casos (12%) y de igual porcentaje del catéter vesical en 3 casos (12%).

**Conclusión:** si bien la tasa de evento centinela encontrada en la Clínica Londres es congruente con la reportada en la literatura para terapias de alto rendimiento, se implantarán programas para mejorar la calidad y disminuir este evento.

**Palabras clave:** evento centinela, unidad de terapia intensiva, frecuencia, Clínica Londres.

### Introducción

Como consecuencia del aumento en la esperanza de vida de los pacientes y del mayor número de enfermedades concomi-

\* Enfermera general adscrita a la unidad de terapia intensiva.

\*\* Coordinadora de enfermería del área crítica.

\*\*\* Jefe de terapia intensiva.  
Clínica Londres. México, DF.

Correspondencia: Alva Leticia López López. Durango 50, 3<sup>er</sup> piso. Col. Roma. 06700 México, DF.

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

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

### Abstract

**Background:** In the infirmary care to critically ill patients sentinel event is an indicator of care quality given to the patient at a intensive care unit.

**Objective:** To investigate the frequency of sentinel event in the intensive care unit of Clinica Londres, from January to December, 2001.

**Material and method:** A retrospective and descriptive study included 220 patients cared at the intensive care unit of Clinica Londres.

**Results:** 220 in-patients in the intensive care unit with invasive monitoring were studied. Out of them sentinel event was reported in 25 (11.3%). The most frequent sentinel events were: displacement of nasogastric or nasojejunal tubes in 9 patients (36%), accidental movement of retirement of arterial catheter in 9 cases (36%), and retirement of central venous access and that of vesical catheter in 3 cases (12%) each one.

**Conclusion:** Even when sentinel event's rate found in Clinica Londres agrees with that reported in literature for high-performance therapies, programs for improving quality will be implemented in order to diminish this event.

**Key words:** sentinel event, intensive care unit, frequency, Clinica Londres.

tantes con la inmunosupresión, así como de la prescripción de fármacos inmunosupresores y la mejoría en la supervivencia de algunos padecimientos, vivimos un incremento constante de pacientes con padecimientos muy graves que requieren ser tratados y, en ocasiones, permanentemente monitoreados en las unidades de terapia intensiva. En éstas, el personal de enfermería debe contar con una preparación especial, sobre todo para la aplicación de técnicas avanzadas de atención a este grupo de enfermos.<sup>1,2,3</sup>

Como consecuencia de este entorno tan tecnificado, es fácil que el paciente se "pierda" entre tanta máquina y que el personal atienda más a los aparatos y gráficas. Por con-

siguiente, el personal de enfermería debe hacer todo lo posible por atender al paciente y a sus familiares como seres humanos, afrontar la gravedad de la enfermedad y poner adecuadamente en práctica la compleja tecnología que hoy se dispone en esas unidades. La enfermera de cuidados críticos debe tener como objetivo principal restaurar la estabilidad psicológica y fisiológica del paciente en estado grave.<sup>4</sup>

Debido a la inestabilidad de sus padecimientos, los pacientes de la unidad de terapia intensiva son objeto de monitorización hemodinámica invasora. Para esto, es necesario contar con material y equipo que permitan la correcta estabilización y manejo del paciente en diferentes situaciones: reanimación o intubación, colocación de accesos venosos, sistemas de sujeción para la inmovilización de tubos, sondas o sistemas de drenaje, líquidos para el manejo de grandes volúmenes hídricos, así como diversos medicamentos de soporte para mantener la sedación, relajación o la estabilidad hemodinámica, entre otros.

En ocasiones, los pacientes en estado crítico requieren ser trasladados dentro o fuera del hospital para efectuarles estudios de diagnóstico, aplicación de terapias o, simplemente, para interconsultas. Para esto se requiere contar con un equipo humano capacitado y organizado para el cuidado del paciente, equipos de monitoreo y vigilancia de los sistemas de drenaje, tubos y sondas, para evitar su salida accidental.

En consecuencia, los eventos centinela (desplazamiento o salida fortuita o iatrogénica de sondas, catéteres, tubos y drenajes) se consideran un índice de calidad en la atención al paciente en la unidad de terapia intensiva; además, pueden ser un predictor de la morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico.

La mayor parte de las veces, el surgimiento de un evento centinela se relaciona con la estancia hospitalaria, la morbilidad, en ocasiones la mortalidad y, por supuesto, el mayor uso de recursos económicos del paciente.

### Justificación

El proceso de atención al paciente en estado crítico es complejo, debido a la asignación de una gran cantidad de recursos humanos y materiales de elevada calidad. En las unidades de terapia intensiva se requiere la aplicación de diversos procedimientos que permitan monitorear o ayudar al enfermo para evitar el daño establecido en algún órgano, revertirlo o evitar su progresión. Ejemplos de lo anterior son la hemodiálisis y el manejo de la ventilación mecánica, procedimiento este último que además de la colocación de un tubo

endotraqueal requiere el uso de diferentes dispositivos invasores para el control de ingresos y egresos de distintos líquidos corporales y constantes reportes hemodinámicos.

La permanencia prolongada en cama, la inmovilidad, el uso de gran cantidad de dispositivos, la aplicación de técnicas inadecuadas de sujeción y el traslado de los pacientes son lecciones difíciles de aprender para comprender las consecuencias que sobrevienen cuando se carece de experiencia o se desconocen los procedimientos correctos. En la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres, para la correcta aplicación de dispositivos de mantenimiento vital, se ha vuelto necesario identificar los factores que influyen en la incidencia de los eventos centinela.

El tratamiento de enfermería del paciente en estado crítico comienza con una valoración exhaustiva, puesto que suele estar conectado a numerosos tubos y monitores. Por todo esto, debe considerarse al paciente como un todo y no como un conjunto de datos y elementos de información.

### Objetivo

Dar a conocer la incidencia de eventos centinela en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres.

### Material y método

*Diseño del estudio:* retrospectivo y descriptivo.

*Universo de trabajo:* 220 pacientes atendidos en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres.

*Variable independiente:* sondas, catéteres, tubos y drenajes.

*Variable dependiente:* evento centinela (extubación no programada, desplazamientos de sondas, catéteres, tubos y drenajes).

*Variables independientes:* catéter Arrow 2 y 3; Lumen de 20 cm de longitud, 7 French, poliuretano, radiopaco. Catéter de punción arterial Insyte números 20 o 22, vialon radiopaco 60 mL/min. Sondas Foley Silastic calibres números 16 y 18. Sonda de nutrición enteral (SNY) Flexiflo calibre números 8 y 12 de 114 cm de poliuretano grado médico. Sonda Levin (SNG, SOG) calibre 18 French, diámetro de 6 mm, largo 125 cm. Drenaje pleural transitorio números 28 y 30 French de material PVC. Cánula endotraqueal calibre 28, número 7; calibre 30 número 7.5; calibre 32, número 8; calibre 34, número 8.5; calibre 36, número 9. Material PVC, drenajes Penrose ½, ¼.

*Selección de la muestra:* 25 pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres en quienes se reportó evento centinela.

*Criterios de inclusión:* pacientes atendidos en la unidad de terapia intensiva con sondas, catéteres, tubos y drenajes, durante el periodo de enero a diciembre del 2001 y con reporte de evento centinela en el sistema de registro.

*Análisis estadístico:* se utilizó el método de estadística descriptiva con valores absolutos, frecuencia y porcentajes.

## Resultados

Se estudiaron 220 pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva, con monitoreo invasor (sondas, catéteres, tubos y drenajes). Del grupo de estudio, en 25 pacientes (11.3%) se reportó evento centinela. Los eventos centinela de mayor incidencia fueron: el desplazamiento de las sondas nasogástricas o nasoyeyunales en nueve pacientes (36%), movilización o retiro accidental del catéter arterial en nueve casos (36%), retiro del acceso venoso central en tres casos (12%) e igual porcentaje del catéter vesical en tres casos (12%). Se reportó una incidencia mínima de la sonda pleural transitoria, pues sólo sucedió en un paciente (4%).

**Cuadro 1.** Reporte de eventos centinela

	Frecuencia	%
Sonda pleural transitoria	1	4.0
Catéter venoso central	3	12.0
Catéter arterial	9	36.0
Sonda Foley	3	12.0
Sonda nasogástrica o nasoyeyunal	9	36.0
Total	25	100

**Fuente.** Sistema de registro de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres, 2001.

## Discusión

El uso de catéteres venosos, arteriales, sondas, tubos y drenajes implica la atención del enfermo en estado crítico y la necesidad de movilización constante para evitar escaras de decúbito. Cuando es necesario trasladar al paciente para recibir algún tratamiento (como en el caso de ventilación en decúbito prono) todo debe sujetarse de manera apropiada para evitar el surgimiento de un evento centinela. La prevalencia de 11.3% casos de eventos centinela en nuestros 220 pacientes nos coloca dentro de los rangos aceptables para las unidades de cuidados intensivos de alto rendimiento. Ninguno de los eventos centinela reportados en nuestros enfermos tuvo alguna consecuencia

grave; ningún evento estuvo relacionado con la cánula endotraqueal, lo que implica una apropiada fijación de ésta y el cuidado adecuado del tubo traqueal durante el traslado de los enfermos.

La incidencia de eventos centinela en un servicio de terapia intensiva es inversamente proporcional a la calidad de los cuidados de enfermería. En nuestro caso podemos considerar que los resultados son muy aceptables; sin embargo, nuestro propósito sigue siendo mejorar la calidad y reducir aún más el número de eventos centinela. Ésta es la razón por la que nos estamos esforzando para abatir los eventos relacionados con el cuidado de las sondas nasogástricas o nasoyeyunales, puesto que toda unidad de terapia intensiva debe contar con programas de mejora continua en la calidad de la atención orientados a reducir al mínimo los eventos centinela.

## Conclusiones

Los pacientes que requieren ser atendidos en unidades de terapia intensiva están expuestos a factores estresantes fisiológicos y psicológicos que les provocan impotencia, desesperación, miedo, ansiedad, alteración del concepto de sí mismo y despersonalización. Los eventos centinela, derivados de las técnicas invasoras, pueden limitarse si se tiene una vigilancia estrecha de los catéteres, sondas, tubos y drenajes. Los reportes de evento centinela se determinan como indicadores de la calidad en la atención al paciente en estado crítico. La incidencia de eventos centinela se reduce por medio de la atención de enfermería con mejoras en la valoración constante, intensiva y multidisciplinaria para prevenir complicaciones y lograr mantener respuestas óptimas mediante técnicas de sujeción, movilización y traslado.

La experiencia acumulada en el manejo del paciente en estado crítico en la unidad de terapia intensiva de la Clínica Londres propicia antecedentes de atención de calidad debido a la baja incidencia de desplazamientos de catéteres, sondas, tubos o drenajes.

## REFERENCIAS

1. Beare M. Principios y práctica de enfermería médico-quirúrgica. Tomo IV. Barcelona: Mosby-Doyma, 1995.
2. Enfermería de cuidados críticos y de urgencias. Barcelona: Doyma, 1991.
3. Decisiones en enfermería de cuidados críticos. Barcelona: Doyma, 1998.
4. Blumer J. Cuidados intensivos. 3ª ed. Barcelona: Mosby, 1993;pp:17-28.

## Artículo de revisión

# Tumores del mediastino: un reto para el internista

José A. Villalobos Silva,\* Tania García Zenón,\*\* Martín A. Herrera Cornejo\*\*\*

### Resumen

El compartimiento del mediastino puede ser asiento de diversos tumores de origen congénito, infeccioso, benigno o maligno. Por lo general son asintomáticos, pero cuando hay síntomas éstos se deben a la compresión de las estructuras adyacentes o a los efectos endocrinos sistémicos. En este artículo se revisa la literatura relacionada con los tumores del mediastino.

**Palabras clave:** tumores del mediastino, diagnóstico, tratamiento.

### Concepto

El mediastino es el espacio torácico irregular delimitado por los pulmones con sus pleuras viscerales, la porción central del diafragma, la abertura cervicotorácica, la columna vertebral dorsal, las costillas adyacentes y el esternón. Ahí se alojan estructuras vitales y es el sitio de una gran variedad de lesiones ocupantes.

Se divide en: anterosuperior 55%, medio 20% y posterior 25%.

### Generalidades

Los tumores primarios del mediastino son un grupo heterogéneo de neoplasias, padecimientos congénitos e inflamatorios, el 60% son lesiones resecables quirúrgicamente, alrededor del 40% son asintomáticos y se descubren por otros motivos, en general, porque producen compresión y desplazamiento, lo que origina cuatro tipos de síndromes clínicos.<sup>1</sup>

\* Residente de cuarto año de medicina interna.

\*\* Residente de tercer año de medicina interna.

\*\*\* Jefe del servicio de medicina interna.  
Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. José A. Villalobos Silva. Servicio de medicina interna, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

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

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

### Abstract

The mediastinum compartment could be place of some tumors from congenital, infectious, benign or malignant origin. They are generally non symptomatic, if symptoms appear, they are due to compression of the adjacent structures or to systemic endocrine effects. This article offers a review of literature about mediastinum tumors.

**Key words:** mediastinum tumors, diagnosis, treatment.

• *Síndrome mediastínico superior:* afecta la vena cava superior, dificulta o impide el retorno de la sangre al corazón. Los síntomas más frecuentes son edema en esclavina, congestión facial y aparición de circulación colateral.

• *Síndrome mediastínico medio:* compresión traqueo-bronquial y del nervio recurrente que produce disnea, sofocación y disfonía.

• *Síndrome mediastínico inferior:* compresión de la vena cava inferior con hepatoesplenomegalia congestiva y circulación colateral.

• *Síndrome mediastínico posterior:* afectación del simpático cérvico-dorsal que conlleva síndrome de Horner, dorsalgia y disfagia. En ocasiones, mielopatía compresiva.

Sin embargo, los tumores mediastinales por alteraciones humorales diversas producen síndromes sistémicos, como: miastenia gravis, hipogammaglobulinemia y enfermedades autoinmunitarias en los timomas, síndrome de Cushing en el carcinoide tímico, hipogluceemia y ginecomastia en los tumores germinales, osteoartropatía hipertrófica en los neurógenos, hipertensión en el feocromocitoma, hipercalcemia en linfomas y adenomas paratiroideos.<sup>2</sup>

### Exámenes de laboratorio

• Perfil bioquímico, incluidos el perfil hepático, FA y LDH, con gran sospecha de un linfoma con afectación ósea.

• Calcio y fósforo en linfoma y adenoma paratiroideo.

• Cuantificación de inmunoglobulinas en el timoma.

• Marcadores tumorales en tumores germinales y predominantemente alfa-fetoproteína (AFP) y BhCG, ácido

vanilmandélico o catecolaminas en orina de 24 horas en el feocromocitoma.

- Hemograma con diferencial para valorar citopenias en los timomas.

**Técnicas de imagen**

- Radiología convencional: es el medio diagnóstico inicial más importante, en proyecciones posteroanterior y lateral permite asignar la mayor parte de las masas a un determinado compartimiento mediastínico.

- Tomografía axial computada: permite una identificación mucho más precisa del tamaño, densidad, adenopatías, afectación de estructuras vecinas, etc. Así como la aproximación a la naturaleza de las lesiones.

- Ecografía: útil en masas cardíacas y vasculares. Las ventajas de la ecografía transesofágica sobre la convencional ya se han publicado.

- Resonancia magnética: tiene ventajas sobre la tomografía axial computada, pues define de forma más precisa la infiltración del tejido graso, de los vasos y, en el caso de tumores del mediastino posterior, la afectación de estructuras neurales, incluida la médula espinal. Es el medio diagnóstico de elección si se sospecha mielopatía compresiva o por infiltración.<sup>3</sup>

- Tomografía de emisión de positrones: es una técnica novedosa, excelente para detectar tumores malignos cerebrales, en el cuello, el mediastino, etc. Se basa en la detección de áreas con un metabolismo muy aumentado respecto a los tejidos normales, para ello se inyecta un

análogo de la glucosa (F-18 desoxiglucosa) que capta las células neoplásicas a mayor velocidad.

- Gammagrafía: puede ser de utilidad cuando se sospecha enfermedad tiroidea, timo ectópico o feocromocitoma.

**Procedimientos invasores**

- Biopsia: si existen adenopatías accesibles es primordial y tiene mayor sensibilidad diagnóstica que la aspiración con aguja fina (figura 1).

- Broncoscopia: está indicada si la sospecha del tumor es pulmonar con infiltración al mediastino. También puede realizarse la aspiración transbronquial de los ganglios linfáticos paratraqueales.<sup>4</sup>

- Mediastinoscopia: la supraesternal permite acceder al mediastino anterior y puede complementarse con mediastinoscopia anterior a través de una incisión en el segundo espacio intercostal izquierdo.

- Toracotomía: se realiza cuando existe indicación diagnóstica y terapéutica simultánea.<sup>5</sup>

**Clasificación**

Existen numerosas clasificaciones, la primera y más importante es diferenciar los tumores primarios derivados de estructuras anatómicas situadas en el propio mediastino, de los secundarios por extensión metastásica de neoplasias de otros lugares. En cuanto a los primarios, una de las clasificaciones más aceptadas y aún vigentes es la de Voriety y Coury (1958, cuadro 1).

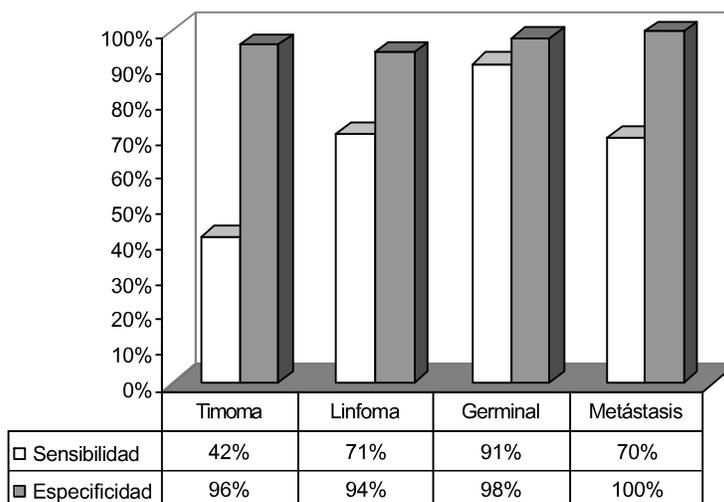


Figura 1. Gráfica de biopsia transtorácica para diagnóstico de tumores en el mediastino anterior.

## Tumores del mediastino anterior

### Timoma maligno

#### Generalidades

Son los más frecuentes del mediastino anterior en adultos y representan el 30% de todos los tumores mediastínicos. Su máxima incidencia es en la quinta y sexta décadas de la vida, son raros antes de los 20 años de edad y en la edad pediátrica suponen un 10% de los tumores. No hay predominio por algún género.

El 90% de todos los timomas se encuentra en el mediastino anterior y 10% son ectópicos, por lo general a nivel cervical. Son de crecimiento lento y rara vez hay metástasis, provocan la muerte por problemas cardiorrespiratorios.

Derivan de elementos epiteliales del timo, aunque puede existir un predominio celular linfocítico y encontrarse rodeado por una cápsula fibrosa. En la actualidad no se discute si los timomas y los carcinomas tímicos son situaciones clínicas distintas. Desde el punto de vista histológico se agrupan en cuatro estadios:

I. Tumores completamente encapsulados.

II. Tumores con invasión macroscópica del tejido graso adyacente o de la pleura mediastínica.

III. Tumores con invasión macroscópica del pericardio, los grandes vasos o el pulmón.

IV. Tumores con diseminación pleural, pericárdica o metástasis linfática o hematogena.

1. No invasor. En la enfermedad no invasora (etapa I) el tumor está limitado a la glándula tímica y no afecta otros tejidos. Todas las células tumorales permanecen dentro de una cápsula fibrosa que rodea al tumor.

2. Invasor. Es la enfermedad localmente invasora (etapa II). El tumor traspasa la cápsula e invade el tejido adiposo o la pleura. En el timoma maligno invasor extenso (etapa III y IVa), el tumor se disemina contiguamente de la glándula del timo para complicar otros órganos del tórax. No es común que se propague a los órganos del abdomen o tenga una expansión embólica metastásica (etapa IVb).<sup>5-7</sup>

#### Manifestaciones clínicas

En general, los tumores son asintomáticos en los primeros estadios (59%), en otros casos los síntomas se vinculan con el crecimiento y la compresión de otras estructuras. Los datos clínicos más frecuentes, hasta en 70% de los casos, son los llamados síndromes sistémicos relacionados con timoma y se deben a fenómenos inmunológicos y endocrinos (cuadro 2).

La miastenia gravis es de interés especial puesto que se encuentra entre 10 y 40% de los casos. Se distingue por debilidad y fatiga músculo-esquelética que se incrementa con el ejercicio.

La aplasia de eritrocitos se diagnostica en 5% de los pacientes con timoma, casi siempre mayores de 40 años de edad. En una tercera parte de los casos hay citopenias de las otras series.

#### Diagnóstico

La correlación es clínica por el síndrome mediastínico superior con los síndromes sistémicos. Desde la perspectiva de la radiología, la mayor parte de los timomas se visualizan cerca del punto de unión con los grandes vasos. La radiografía simple de tórax permite una primera aproximación

**Cuadro 1.** Subdivisión del mediastino y diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes

	<i>Anterosuperior</i> Adultos 55% Niños 26%	<i>Medio</i> Adultos 20% Niños 11%	<i>Posterior</i> Adultos 25% Niños 63%
Anomalías congénitas y vasculares	Tiroides ectópico, quiste pericárdico.	Conducto torácico, quiste broncogénico y pericárdico	Tiroides ectópico, meningocele, conducto torácico
Inflamación e infección	Aneurisma, ectasia de subclavia Linfadenopatía benigna	Linfadenopatía de sarcoidosis e infección por VIH	Absceso paravertebral
Tumores benignos	Adenoma de paratiroides, lipoma, hemangioma, condroma, paraganglioma del cuerpo carotídeo, mixoma	Angioma, lipoma	Paraganglioma, tumores neurógenos, mixoma, condroma, lipoma
Tumores malignos	Timoma (30%), linfoma (20%), germinales (18%), carcinoma de tiroides, cáncer broncogénico, metástasis, rabdomiosarcoma, carcinoide tímico	Linfoma (21%), cáncer broncogénico, cáncer de tráquea, tumores neurógenos derivados del nervio vago o frénico	Tumores neurogénicos (53%), linfomas, feocromocitomas, cáncer de pulmón, cáncer de esófago

**Cuadro 2.** Síndromes sistémicos vinculados con timoma

<i>Patogenia</i>	<i>Principales síntomas</i>
Autoinmunitarios	Miastenia gravis 40%, lupus eritematoso, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, sarcoidosis, tiroiditis, esclerodermia
Hematológicos	Aplasia de glóbulos rojos, hipogammaglobulinemia, anemia perniciosa, citopenias
Endocrinos	Hipertiroidismo, enfermedad de Addison, panhipopituitarismo

topográfica al considerar sus bordes y el desplazamiento de otras estructuras. Sólo en 5%, el timoma se ubica en el mediastino medio o posterior, la tomografía brinda una mejor definición de los límites.<sup>8,9</sup>

### **Tratamiento**

a) *Intervención quirúrgica:* la exéresis completa del tumor con su cápsula es el tratamiento de elección, aunque por lo común, se realiza por toracotomía abierta. Se están desarrollando técnicas de resección por videotoroscopia. El parámetro más importante para la supervivencia es alcanzar la resección completa; con operación el pronóstico es del 82% de supervivencia a siete años, 70% con resección incompleta y 26% en los que sólo se realiza biopsia. La cirugía citorreductora es una posibilidad controvertida.

b) *Radioterapia:* es habitual recomendar radioterapia después de la resección quirúrgica, haya sido completa o no, en especial para los pacientes en etapas III y IVa, los ensayos clínicos retrospectivos muestran una mejor supervivencia cuando se agrega la radioterapia posoperatoria. Cuando el tumor es inoperable (etapas III y IV, con obstrucción de la vena cava, complicación pleural, infiltración a grandes vasos y conducto torácico) se ha demostrado un control local de la enfermedad entre 60 y 90% de los pacientes con tumor microscópico residual, después de la biopsia o intento de resección.

c) *Quimioterapia:* sólo algunos ensayos clínicos de fase II han evaluado la función de la quimioterapia en un número apropiado de pacientes; sin embargo, se ha observado que la quimioterapia de combinación produce remisiones parciales y completas, algunas de estas últimas se han confirmado patológicamente en intervenciones quirúrgicas posteriores. En una serie de 30 pacientes con tumores en etapa IV, el régimen PAC (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida) logró una tasa de respuesta del 50%, incluso tres remisiones completas. La duración media de respuesta fue a 12 meses y la supervivencia a cinco años, del 32%.

### **Pronóstico**

Aunque siempre se ha considerado la miastenia como un factor de mal pronóstico, en la actualidad existe un porcentaje de supervivencia que se menciona en el cuadro 3.

**Cuadro 3.** Supervivencia en pacientes con miastenia gravis

	<i>5 años (%)</i>	<i>7 años (%)</i>
Estadio 1	89-95	78-90
Estadio 2	70-80	21-80
Estadio 3	50-60	30-40

### **Carcinoma tímico**

Es una neoplasia muy rara que representa menos del 10% de las neoplasias del timo. En algunos carcinomas tímicos se ha descrito una traslocación cromosómica t(15:19), con características histológicas que indican malignidad. Su comportamiento es sumamente invasivo y su pronóstico malo. Desde el punto de vista clínico, manifiesta invasión local y diseminación a distancia, principalmente en los indiferenciados.

El tratamiento es multidisciplinario, la resección quirúrgica se realiza en pocos casos ya que en la mayoría existe metástasis. La radioterapia está indicada para todos los pacientes, aún en los que se presume la resección completa. La utilidad de la quimioterapia no está definida y en la actualidad se discute el valor de la quimioterapia neoadyuvante.<sup>10</sup>

### **Carcinoide tímico**

Es extremadamente raro y en la literatura sólo se tiene el reporte de 200 casos, con predominio del sexo masculino. El origen es neuroendocrino con características de captación de precursores aminados y descarboxilados, muy agresivo con diseminación local y a los ganglios regionales.

Con frecuencia, se asocia con los síndromes sistémicos, principalmente el de Cushing, el tratamiento es quirúrgico con alta probabilidad de recidiva, si es irreseccable se utiliza radioterapia, intervención quirúrgica citorreductora; la última tiene un papel limitado.

### **Tumores de células germinales**

Los tumores de células germinales (teratomas, seminomas y no seminomatosos) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas, el sitio más frecuente de estos tumores es el anterosuperior.

Los teratomas maduros representan aproximadamente entre 60 y 70% de los tumores de células germinales en el mediastino, ocurren con frecuencia en niños y adultos jóvenes, son habitualmente silenciosos, pero a largo plazo provocan compresión, disnea, tos y dolor; la eliminación de pelos en la expectoración (tricoptisis) es un signo patognomónico de rotura del teratoma en un bronquio pulmonar. En 26% de las radiografías de tórax se encuentran calcificaciones y en la tomografía axial computada se observan múltiples lóbulos quísticos de diferente densidad. El tratamiento es quirúrgico.

Los seminomas representan 40% de los tumores malignos en el mediastino, afectan a individuos entre la cuarta y quinta década de la vida; cerca del 10% de los seminomas puros tienen elevación de beta-hGC pero nunca de la AFP. Las calcificaciones son raras y su tratamiento es controvertido. Cuando son pequeños se extirpan y se aplica radioterapia; y cuando el tumor es grande y avanzado se inicia con quimioterapia y con resección quirúrgica si existe remanente residual, la supervivencia a cinco años es entre 60 y 80%.<sup>11,12</sup>

#### **Cuadro 4.** Tumores no seminomatosos

- Tumor del seno endodérmico: es un tumor mixto de gran malignidad sensible al marcador tumoral (AFP).
- Coriocarcinoma: sus principales características son ser extremadamente raro en esta localización y sensible a beta-hGC y con ginecomastia secundaria.
- Carcinoma embrionario: tumor mixto con marcadores elevados que provoca metástasis histológicas diferentes.

Los tumores no seminomatosos se incluyen en el cuadro 4. En adultos jóvenes predominan los marcadores LDH, AFP y beta-hGC que por lo común son positivos en series de pacientes con tumores de células germinales extragonadales. En 71% se elevó la AFP, 54% la beta-hGC. Desde el punto de vista radiológico son tumores grandes e irregulares con extensión central, áreas de necrosis o hemorrágicas, invasión de las estructuras vecinas que incluyen la pared torácica, los ganglios linfáticos y la pleura o el pericardio, que originan derrames.

### **Linfomas**

Tanto los linfomas como la enfermedad de Hodgkin representan, en conjunto, el 25% de los tumores del mediastino y ocupan el segundo lugar en frecuencia de lesiones del mediastino anterior.

Los síntomas principales son: compresión de la vena cava, dolor torácico y disnea, síntomas B (fiebre, diaforesis, pérdida de peso, prurito). Los tipos más frecuentes son:

1. Esclerosis nodular
2. Linfoma de células B primario del mediastino
3. Linfoma linfoblástico T con leucemias

Un estudio con buena aproximación diagnóstica es la radiografía simple, donde el aspecto nodular del contorno es muy característico, la tomografía axial computada e imagen de resonancia magnética aportan una mayor información para el diagnóstico y extensión del tumor. El tratamiento depende del tipo histológico y del índice pronóstico internacional.

### **Tumores del mediastino posterior**

El 25% de los tumores del mediastino abarcan el compartimiento posterior y son principalmente de estirpe neurógena. Se clasifican según su histología y su malignidad, los ganglioneuromas y los neuroblastomas son, por lo común, tumores pediátricos, mientras que el resto de los tumores suelen aparecer en la edad adulta.

En general son asintomáticos, cuando hay síntomas, el más frecuente es el dolor y aparece en 20% de los pacientes. Por la situación anatómica del mediastino posterior es raro que curse con disnea, disfagia, etc., como en los tumores del mediastino anterior.<sup>13,14</sup>

El diagnóstico clínico es complejo por falta de paralelismo entre el tumor y sus síntomas; sin embargo, la radiografía muestra un ensanchamiento mediastinal posterior en la placa lateral de tórax. La tomografía axial computada y la imagen de resonancia magnética son muy útiles en el diagnóstico y estudio de la extensión tumoral (cuadro 5).

### **Tumores cardiacos**

Los tumores cardiacos primarios son muy raros, su incidencia es de 1 por cada 10,000 habitantes. Deben tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial en las enfermedades del mediastino.

### **Mixoma**

Representan más de 50% de los tumores primarios del corazón, con mayor incidencia en el sexo femenino y más frecuencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida, 80%

es tumor único en la aurícula izquierda y macroscópicamente se visualiza como una tumoración pedunculada.<sup>15</sup>

#### Cuadro 5. Tumores del mediastino posterior

Neurinoma	Tumor benigno de crecimiento lento, originado de un nervio raquídeo, por lo común asintomático durante largo tiempo y asociado con frecuencia a la enfermedad de Von Recklinghausen. El tratamiento es quirúrgico y su pronóstico es muy bueno.
Schwannoma maligno	Tumor maligno de crecimiento lento, evoluciona a partir de un nervio periférico o neurofibroma. Es agresivo, con infiltración a estructuras vecinas, con supervivencia a cinco años del 75%, si se vincula con neurofibromatosis es del 15-30%.
Neuroblastoma	Procedente de ganglios del sistema nervioso simpático, es frecuente en niños. En los adultos es raro, se acompaña de secreción de catecolaminas. Su diagnóstico es mediante la excreción de ácido vanilmandélico, su tratamiento es multidisciplinario.
Paraganglioma	Hereditario-familiares y producen un cuadro típico de crisis hipertensivas por hiperproducción de catecolaminas, su tratamiento es quirúrgico.

#### Rabdomioma

Son tumores frecuentes en la edad pediátrica con esclerosis tuberosa, derivan del músculo cardíaco y, aunque desde el punto de vista histológico son benignos, su pronóstico es malo, con una supervivencia de cinco años del 15%.<sup>16,17</sup>

#### Angiosarcoma

Son los más frecuentes. El 80% se asientan en cavidades derechas y tienen mayor incidencia en varones. Desde el punto de vista clínico se distingue por obstrucción intracardiaca, embolia (común en los mixomas auriculares, que simulan un cuadro de endocarditis infecciosa) y síndrome constitucional.

Las manifestaciones cardíacas las condiciona el tamaño, localización y movilidad del tumor. El diagnóstico es complejo ya que la clínica no arroja muchos datos para sospechar un tumor intracardiaco, la radiografía y la tomografía axial computada no aportan muchos datos, la ecocardiografía transtorácica permite detectar tumores desde 0.5 cm de tamaño.

El tratamiento de los tumores benignos es la extirpación quirúrgica y en los tumores malignos el tratamiento es paliativo con radioterapia y quimioterapia.<sup>18-20</sup>

#### REFERENCIAS

- Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's lymphomas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;pp:2165-220.
- Shikano T, Arioka H, Kobayashi RK, *et al.* Acutelymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma with mediastinal mass-a study of 23 children; different disorders or different stages? *Leuk Lymphoma* 1994;13:161-7.
- Khouri MB, Godwin JD, Halvorsen R, *et al.* Role of chest CT in non-Hodgkin lymphoma. *Radiology* 1986;158:659-62.
- Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;pp:2145-65.
- Snyder ME, Luck SR, Hernandez R, *et al.* Diagnostic dilemmas of mediastinal cysts. *J Pediatr Surg* 1985;20:810-5.
- Sirivella S, Ford WB, Zikria EA, *et al.* Foregut cysts of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:776-82.
- Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC. Benign developmental cysts of the mediastinum. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:136-9.
- Reed JC, Sobonya RE. Morphologic analysis of foregut cysts in the thorax. *Am J Roentgenol* 1974;120:851-60.
- Kirwan WO, Walbaum PR, McCormack RJM. Cystic intrathoracic derivatives of the foregut and their complications. *Thorax* 1973;28:424-8.
- DiLorenzo M, Colin PP, Vaillancourt R, *et al.* Bronchogenic cysts. *J Pediatr Surg* 1989;24:988-91.
- Fallon M, Gordon RG, Lendrum AC. Mediastinal cysts of foregut origin associated with vertebral abnormalities. *Br J Surg* 1954; 41:520-33.
- St-Georges R, Deslauriers J, Duranceau A, *et al.* Clinical spectrum of bronchogenic cysts of the mediastinum and lung in the adult. *Ann Thorac Surg* 1991;52:6-13.
- Ramenofsky ML, Leape LL, McCauley RGK. Bronchogenic cyst. *J Pediatr Surg* 1979;14:219-24.
- Coselli MP, de Ipolyi P, Bloss RS, *et al.* Bronchogenic cysts above and below the diaphragm: report of eight cases. *Ann Thorac Surg* 1987;44:491-4.
- O'Neill JA. Foregut duplications. In: Fallis JC, Filler RM, Lemoine G, editors. Current topics in general thoracic surgery: an international series. New York: Elsevier, 1991;pp:121-3.
- Abell MR. Mediastinal cysts. *Arch Pathol* 1956;61:360-79.
- Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, *et al.* Surgical treatment of mediastinal tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;62:379-91.
- Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, *et al.* Primary mediastinal masses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:67-72.
- Davidson KG, Walbaum PR, McCormack RJM. Intrathoracic neural tumors. *Thorax* 1978;33:359-67.
- Reed JC, Kagan-Hallett K, Feigin DS. Neural tumors of the thorax: subject review from the AFIP. *Radiology* 1978;126:9-17.

## Artículo de revisión

# Manejo actual de la cetoacidosis diabética

Alfredo Cabrera Rayo,\* Óscar Martínez Olazo,\* Ricardo Juárez Ocaña\*\*

### Resumen

La cetoacidosis diabética es resultado de la falta absoluta o relativa de insulina, que aunada al incremento sérico de hormonas contrarreguladoras conduce a la aparición de hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica. El presente trabajo revisa en forma práctica los factores de riesgo más relevantes, la fisiopatología y los criterios diagnósticos actualizados. El enfoque terapéutico propone la hidratación como piedra angular, la infusión continua de insulina a dosis bajas y la reposición de electrolitos y bicarbonato de acuerdo con los conceptos de la medicina basada en la evidencia. También se identifican las complicaciones más frecuentes y los criterios para el ingreso de estos pacientes a la unidad de cuidados intensivos.

**Palabras clave:** cetoacidosis, diabetes mellitus, tratamiento.

### Introducción

En la actualidad, la diabetes mellitus se considera un problema de salud pública grave.<sup>1</sup> Existen 200 millones de diabéticos en el mundo aproximadamente, con una prevalencia calculada en 5%.<sup>2</sup> En Estados Unidos el número de egresos hospitalarios con diagnóstico de diabetes mellitus descompensada fue de 2,925,000 entre 1989 y 1991; de éstos, 3.4% (casi 100,000 pacientes) tuvieron diagnóstico de cetoacidosis diabética.<sup>3</sup>

Desde la descripción original de Dreschfeld en 1886 hasta el advenimiento de la insulina en 1922, la mortalidad por cetoacidosis diabética era de casi 100%. A partir de entonces, la curva es descendente y en la actualidad se encuentra entre 5 y 10%. La mortalidad se relaciona directamente con la edad, la gravedad de la acidosis, la intensidad del des-

\* Médico internista e intensivista.

\*\* Médico internista. Jefe del servicio. Servicio de Urgencias Adultos. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Servicio de Urgencias Adultos. Hospital Regional 1º de Octubre. Avenida Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

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

### Abstract

Diabetic ketoacidosis is developed as a consequence of a relative or absolute deficiency of insuline, in combination with an excess of counterregulatory hormones. This paper presents a list of common precipitating factors, pathogenesis and diagnostic criteria. The therapeutic approach proposes fluid therapy like angular stone, continuous infusion of insulin to low dose and intravenous replacement of electrolytes and bicarbonate according to medicine concepts based on evidence. This document identifies complications and criteria for admission to intensive care unit.

**Key words:** ketoacidosis, diabetes mellitus, treatment.

equilibrio hidroelectrolítico y el retraso de la atención médica adecuada.<sup>4</sup>

### Factores desencadenantes

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda y grave que surge con más frecuencia en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente; sin embargo, también los enfermos insulino independientes son susceptibles en algunas situaciones.

Numerosos estudios muestran que los episodios de cetoacidosis diabética son más frecuentes en pacientes con ciertos factores de riesgo, que incluyen pobre vigilancia de la glucosa sérica, concentraciones elevadas de hemoglobina glucosilada (Hb A<sub>1c</sub>) y omisión en la administración de insulina o hipoglucemiantes orales; además de otros factores desencadenantes (cuadro 1), entre los que sobresalen los procesos infecciosos (30-39%) que con frecuencia se localizan en las vías urinarias, la piel o el árbol respiratorio. Aunque menos frecuentes, se deben considerar como causa de descompensación la colecistitis, apendicitis, diverticulitis, absceso dentario o perirrectal.<sup>5-7</sup> La segunda causa de descompensación suelen ser los errores en el tratamiento, ya sea por omisión, dosis insuficiente de insulina, mal funcionamiento de la bomba de infusión continua de insulina u oclusión de los sistemas inyectores de insulina (20-40%).<sup>8</sup>

**Cuadro 1.** Factores desencadenantes

<i>Factor</i>	<i>%</i>	<i>Comentario</i>
Infecciones	30-50	Los sitios más frecuentes de infección son el tracto urinario y el sistema respiratorio
Hipoglucemiantes	10-30	La omisión del tratamiento o la terapia insuficiente representan el mayor porcentaje en este rubro.
Diabetes mellitus de diagnóstico reciente	5-30	En algunas series con criterios menos estrictos ( $\text{HCO}_3^- < 21 \text{ mmol/L}$ ) se estableció diagnóstico de cetoacidosis hasta en 39%.
Infarto del miocardio, episodio vascular cerebral, pancreatitis aguda, fármacos, embarazo, factores psicológicos, intervención quirúrgica	2-10	El infarto agudo del miocardio es causa de cetoacidosis diabética en 5% de los casos. La cetoacidosis diabética grave durante el embarazo se asocia con una tasa de mortalidad fetal cercana al 65%. Otros factores aumentan el riesgo de aparición de cetoacidosis diabética.
Idiopático	2-25	El acontecimiento desencadenante no siempre se reconoce a pesar de estudios completos.

La cetoacidosis, como primera manifestación de la diabetes de comienzo reciente, es la tercera causa de aparición de este padecimiento (20-30%).<sup>9</sup> El infarto agudo del miocardio puede desencadenar cetoacidosis diabética, ya que la activación del sistema simpático y la descarga adrenérgica que lo acompaña producen lipólisis, glicólisis, hiperglucemia y cetogénesis. Con frecuencia, en la práctica médica se utilizan fármacos con capacidad de afectar el control de glucosa, entre ellos los betabloqueadores, agonistas beta, glucocorticoides, fenitoína y diuréticos, por mencionar algunos.<sup>10</sup> Otras afecciones que precipitan o predisponen la cetoacidosis diabética incluyen a la enfermedad vascular cerebral, enfermedades psiquiátricas, pancreatitis aguda, embarazo y etapas posquirúrgicas. Incluso en 25% de los casos no se puede establecer la causa de la descompensación, aun con la búsqueda sistematizada.<sup>11,12</sup>

### **Fisiopatología**

La cetoacidosis diabética se distingue por alteraciones en el metabolismo de los lípidos, las proteínas y los carbohidratos como consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina relacionada con la liberación de hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona de crecimiento). Esto incrementa la producción hepática de glucosa y cuerpos cetónicos que, aunado a la pobre utilización de estos sustratos por los tejidos periféricos, deriva en hiperglucemia, hipercetonemia, deshidratación, diuresis osmótica y acidosis metabólica.

### **Hiperglucemia**

En el hígado, mientras la falta de insulina causa un incremento en la glucogenólisis y gluconeogénesis, las hormo-

nas contrarreguladoras, como el glucagón y las catecolaminas, inhiben la formación de fructosa 2,6-difosfato lo que evita la glucólisis y eleva más la gluconeogénesis. Este aumento en la producción hepática de glucosa, junto con la disminución en su captación periférica, son los responsables de la hiperglucemia como manifestación principal de la cetoacidosis diabética.<sup>11</sup>

### **Hipercetonemia**

Desde el punto de vista fisiológico, la enzima acetil CoA carboxilasa interviene en la conversión de acetil coenzima A transformándola en malonil coenzima A que, a su vez, inhibe la enzima carnitina palmitoilaciltransferasa I (CPT I), necesaria para transportar ácidos grasos libres al interior de la mitocondria hepática para su oxidación, evitando la acumulación de ácidos grasos libres mitocondriales y con ello la formación de cuerpos cetónicos; sin embargo, la falta de insulina produce una estimulación directa de la CPT I y el aumento en la concentración sérica de glucagón inhibe la formación de malonil CoA, incrementando la formación de CPT I, el transporte de ácidos grasos libres a la mitocondria y la oxidación beta de los mismos, lo que resulta en un incremento de cuerpos cetónicos, principalmente acetato y beta hidroxibutirato.<sup>12</sup>

### **Acidosis metabólica**

Los cuerpos cetónicos son ácidos orgánicos fuertes que se disocian por completo a pH fisiológico. El incremento en la concentración de hidrogeniones ( $\text{H}^+ = \text{PaCO}_2/\text{HCO}_3^- \times 24$  [normal 35-40]) generada por los mecanismos mencionados, supera con facilidad la capacidad buffer de los líquidos orgánicos, originando la acidosis metabólica responsable, en

gran parte, de las características clínicas observadas.<sup>13</sup> El cuadro 2 menciona los efectos sistémicos de la acidosis metabólica.

**Cuadro 2.** Efectos sistémicos de la acidosis metabólica

Aparato o sistema	Síntoma o signo
Nervioso central	Al inicio se manifiesta con fatiga, debilidad y letargia, después con somnolencia, estupor, coma y muerte por edema cerebral.
Cardiovascular	La acidosis ocasiona vasodilatación periférica con vasoconstricción paradójica. Al disminuir el pH por debajo de 7.10 hay depresión miocárdica, reducción del gasto cardíaco y del espacio extracelular, hipotensión arterial sistémica y disminución del umbral para arritmias cardíacas con incremento en la morbilidad y mortalidad.
Pulmonar	Inicialmente se estimula la respiración para disminuir PaCO <sub>2</sub> y mejorar la caída del pH arterial, por lo que el flujo del volumen respiratorio se eleva manifestándose como respiración de Kussmaul.
Renal	Se observa una disminución del índice de filtrado glomerular en relación directa con la caída del bicarbonato sérico.

**Desequilibrio hidroelectrolítico**

La causa principal de las alteraciones hidroelectrolíticas es la diuresis osmótica. Como consecuencia, se elimina cloruro de sodio, potasio y una cantidad de agua equivalente al 10% del peso corporal. Durante la hiperglucemia la glucosa queda confinada al espacio extracelular transformándose en un osmol capaz de desplazar agua del compartimiento intracelular al extracelular. Inicialmente se muestra depleción del volumen intracelular y expansión del extracelular, después la diuresis osmótica provoca pérdida de líquido, básicamente del espacio extracelular, con lo que, al final, las pérdidas hídricas de ambos compartimientos son semejantes. Se calcula que entre diuresis osmótica, hiperventilación, vómitos y fiebre (cuando existe) el déficit hídrico es de 5 a 12 litros.<sup>14</sup> Esta deficiencia se calcula con las siguientes fórmulas:

- 1) Agua corporal total (ACT) = 0.6 X kilogramo de peso corporal
- 2) Agua corporal deseada (ACD) = sodio medido X ACT/sodio normal
- 3) Déficit de líquidos (DL) = ACT – ACD

Debido al desplazamiento osmótico del agua al espacio extracelular la concentración inicial de sodio es normal

o baja, en estas circunstancias se debe corregir agregando 1.6 mEq a la cifra reportada de sodio por cada 100 mg de glucosa que exceda de 100 mg/dL. Las pérdidas de sodio comprenden entre 7 y 10 mEq/kg y la mayor parte de las veces son por vía renal.

El incremento en la osmolaridad sérica, la acidosis metabólica y la degradación de proteínas intracelulares promueven que el potasio intracelular salga al espacio extracelular, con lo que al inicio podría observarse hipercaliemia; sin embargo, la diuresis osmótica como consecuencia de la hiperglucemia provoca una depleción profunda que alcanza entre 5 y 10 mEq/dL.<sup>15</sup>

Otros minerales que suelen perderse durante la fase poliúrica de la cetoacidosis son fosfato y magnesio, cuya reposición se hará de acuerdo con la concentración sérica y las repercusiones sistémicas que pudieran manifestar.

**Diagnóstico**

Se sospecha en un individuo con antecedentes de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, náuseas, vómito, dolor abdominal, astenia, adinamia y disminución progresiva del estado de alerta. Los signos característicos incluyen deshidratación, taquicardia, hipotensión arterial, respiración de Kussmaul y olor a cetonas.

Cuando hay sospecha de cetoacidosis diabética los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir: química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial así como tira reactiva en busca de cetonas en orina. Con algunos de los resultados se calcula la osmolaridad sérica y la brecha aniónica. Las fórmulas son:

- 1) Osmolaridad sérica (mOsm/L) = [(sodio + potasio)2] + (glucosa/18) + (BUN/2.8)
- 2) Osmolaridad sérica efectiva o tonicidad (mOsm/L) = [(sodio + potasio)2] + (glucosa/18)
- 3) Brecha aniónica = (sodio + potasio) – (cloro + bicarbonato)

Una vez que el paciente ingresa a la sala de urgencias bastan sólo algunos minutos para establecer el diagnóstico apoyado en los criterios recomendados internacionalmente:<sup>16</sup>

- 1) Glucosa sanguínea mayor de 250 mg/dL
- 2) pH menor de 7.30
- 3) Bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) menor de 15 mEq/L
- 4) Cetonas en orina mayor de 3+
- 5) Cetonas en suero positivas con dilución 1:2.

**Tratamiento**

La base del tratamiento es la corrección de la tríada fisiopatológica, esto es, manejo hiroelectrolítico en forma

racional, administración de insulina de acuerdo con los requerimientos y reversión de la acidosis metabólica.

Los cuidados generales incluyen: protección de la vía aérea en pacientes con deterioro neurológico, instalación de sonda vesical si se considera prudente, colocación de un catéter venoso central, vigilancia cardíaca continua, evaluación de la saturación de oxígeno mediante oximetría de pulso, además de valoración clínica cuantas veces sea necesario.

### **Manejo de líquidos**

Los beneficios de la restitución hidroelectrolítica comprenden: 1) disminución en las concentraciones sanguíneas de hormonas contrarreguladoras, 2) reducción de la glucosa sérica en 20%, 3) expansión del volumen extracelular y 4) restitución del volumen intravascular. El volumen de infusión recomendado es de 1,000 mL/h de solución salina isotónica las dos primeras horas en los pacientes jóvenes con función cardiopulmonar normal. En pacientes ancianos o con enfermedades cardiopulmonares importantes es preferible, posterior a la colocación de un catéter venoso central, administrar de 250 a 500 mL de solución salina por hora con medición posterior a la colocación del catéter, si el incremento es de 2 cm de agua se puede continuar al mismo ritmo de infusión, pero si es igual o mayor de 4 cm de agua, el riesgo de congestión pulmonar es inminente y se deben detener las cargas rápidas.

Los primeros dos litros aportados son de soluciones salinas isotónicas (cloruro de sodio al 0.9%) seguidas por soluciones hipotónicas al 0.45%, si el sodio sérico se incrementa por arriba de 155 mmol/L o se nota hipercloremia. Una vez que la glucosa sérica disminuye por debajo de 250 mg/dL se administran soluciones con glucosa al 5%, lo que permite continuar con la insulina hasta que se resuelva la acidosis y cetonemia, además de prevenir la hipoglucemia iatrogénica.<sup>17</sup>

### **Insulinoterapia**

La insulina administrada en forma continua y a dosis baja disminuye la hiperglucemia, acidosis metabólica, formación de cuerpos cetónicos, lipólisis; además, inhibe la gluconeogénesis.<sup>18</sup> La dosis inicial es de 0.1 unidad por kilogramo de peso por hora, con registro capilar de glucosa cada hora y ajuste de la dosis de infusión al momento, manteniendo un ritmo de disminución sérica de glucosa entre 50 y 100 mg/dL/h. Se recomienda usar un bolo de 10 unidades por vía

intravenosa cuando, después de la primera hora de infusión, la hiperglucemia se mantiene en las cifras basales o incluso mayores; no se debe olvidar que la búsqueda del factor desencadenante y su tratamiento específico es vital para conseguir un control más rápido.

La infusión de insulina no debe retirarse hasta que la acidosis metabólica y la cetonemia se controlen y se corrobore por el bicarbonato sérico mayor de 15 mEq/L. Una vez alcanzado este control se hace la transición de insulina rápida intravenosa a insulina de acción intermedia por vía subcutánea. Es importante recordar que la infusión de insulina se continúa durante 30 a 60 minutos después de la administración del primer bolo subcutáneo, para evitar un nuevo episodio de cetoacidosis.

### **Administración de bicarbonato**

Las complicaciones sistémicas atribuidas a la acidosis profunda incluyen: alteraciones en el sistema nervioso central, cardiovascular, pulmonar, renal y metabólico. Sin embargo, la administración de bicarbonato de sodio de manera imprudente deteriora la hipocaliemia, produce acidosis paradójica en el sistema nervioso central, empeora la acidosis intracelular por incremento en la producción de dióxido de carbono y prolonga el metabolismo de cetonaiones.<sup>19</sup>

Cuando la acidosis metabólica es grave (pH < 7.0 o bicarbonato sérico menor de 5 mEq/L) está justificado el uso de bicarbonato de sodio.<sup>20</sup> Se administran 44 a 88 mEq de bicarbonato de sodio (uno a dos frascos) en un litro de solución salina al 0.45% durante una hora, repitiendo la dosis cada dos horas hasta alcanzar un pH igual o mayor de 7.0, o el bicarbonato por arriba de 10 mEq. Otra forma de reposición de bicarbonato es mediante alguna de las siguientes fórmulas:

1. Déficit de bicarbonato = (peso en kg X 0.4) X (HCO<sub>3</sub> blanco - HCO<sub>3</sub> real). Se administra la mitad en tres horas diluida en 1,000 mL de solución hipotónica.

2. Déficit de base X kg de peso X 0.3/3. Este resultado refiere la cantidad de bicarbonato necesario en miliequivalentes para corregir la acidosis metabólica. Se administra en forma lenta y diluida.

### **Reposición de potasio, fosfato, magnesio y calcio**

Durante la fase aguda de reanimación, la concentración sérica de potasio disminuye debido al retorno de este mineral al espacio intracelular mediado por la insulina. Intervienen tam-

bién la expansión volumétrica y la resolución de la acidemia. El objetivo de la reposición es mantener la concentración sérica entre 4 y 5 mEq/L; sin embargo, para evitar iatrogenia se deben recordar dos puntos importantes: 1) la infusión de insulina no debe iniciarse hasta conocer la concentración de potasio para evitar hipocaliemia y 2) no reponer el potasio en casos de oliguria-anuria. En el cuadro 3 se describe la recomendación de Ennis y Kreisberg para la reposición de potasio.<sup>21</sup>

**Cuadro 3.** Guía para reposición de potasio

Concentración sérica (mEq/L)	Recomendación
> 5	No administrar potasio
4-5	Administrar 20 mEq/L
3-4	Administrar 30-40 mEq/L
< 3	40-60 mEq/L

La diuresis osmótica por hiperglucemia contribuye al déficit de fósforo, magnesio y calcio; sin embargo, su reposición aguda no ha demostrado, en la mayor parte de los estudios aleatorios, beneficios clínicos. Fisher y Kitabchi, en un estudio prospectivo con asignación al azar, señalan que algunos pacientes con anemia, insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía o concentraciones séricas de fosfato menores de 1.0 mg/dL tienen propensión a sufrir mayor deterioro por hipofosfatemia y disminución del 2,3 DPG eritrocitario, por lo que deben recibir restitución de fosfato a las concentraciones normales. Se recomienda que en la reposición de potasio se administren dos tercios de este mineral en forma de cloruro y un tercio en fosfato.<sup>22</sup>

**Cuadro 4.** Complicaciones del tratamiento

Edema cerebral	Aparece entre las 24 y 48 horas posteriores al manejo. Se debe a la disminución brusca en la concentración sérica de glucosa, sobrecarga con líquidos hipotónicos y/o de bicarbonato de sodio.
Sobrecarga de volumen circulatorio	Se observa primordialmente en pacientes con alteraciones cardiacas previas, ancianos o una reposición excesiva de líquidos.
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	Ésta es una complicación rara, pero potencialmente mortal, por lo que se recomienda el uso de oximetría de pulso como parte de la vigilancia.
Tromboembolismo pulmonar	La cetoacidosis diabética es un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se recomienda el uso profiláctico de heparina.
Dilatación gástrica aguda	Es posible que la cetoacidosis diabética exacerbe la gastroparesia diabética, de tal forma que aunada al deterioro neurológico de los pacientes graves cause broncoaspiración y muerte.
Hipoglucemia	La administración de dosis altas de insulina o la falta de reposición de glucosa en el momento adecuado son las principales causas.
Acidosis hiperclorémica	El abuso en la administración de soluciones con cloruro de sodio, la expansión volumétrica con líquidos sin bicarbonato y el paso de bicarbonato de sodio al interior de la célula durante la corrección de la cetoacidosis diabética contribuyen a su aparición.

En los casos de hipomagnesia menor de 1.8 mEq/L la reposición de magnesio se logra mediante la infusión de 1 g de sulfato de magnesio por hora diluido en solución salina al 0.45%. Para la hipocalcemia sintomática se administran 1 a 2 g de gluconato de calcio diluido y administrado con vigilancia electrocardiográfica en un periodo de 10 minutos.

### **Criterios de ingreso a la sala de terapia intensiva**

La diabetes grave descompensada debe manejarse en la sala de terapia intensiva bajo las siguientes circunstancias:

- Inestabilidad hemodinámica que amerite la administración de aminas vasoactivas
- Insuficiencia ventilatoria grave con necesidad de ventilación mecánica
- Disminución progresiva del estado de alerta
- Distensión abdominal
- Infusión de insulina que no pueda manejarse en la sala general
- Necesidad de vigilancia hemodinámica invasiva
- Vigilancia metabólica que no pueda realizarse en la sala general.

### **Complicaciones del tratamiento**

Las principales complicaciones se listan en el cuadro 4; por lo general, incluyen procesos neurológicos, cardiovasculares, pulmonares, renales, metabólicos e infecciosos que afectan adversamente el pronóstico de estos pacientes.

### **Conclusiones**

La cetoacidosis diabética se distingue por una alteración profunda en el metabolismo de los carbohidratos, las pro-

teínas y los lípidos como resultado de falta de insulina e incremento concomitante de hormonas contrarreguladoras. El enfoque terapéutico consiste en rehidratación razonada, infusión endovenosa continua de insulina en dosis bajas, reposición de electrolitos y bicarbonato según los criterios establecidos y el conocimiento de las complicaciones propias de la enfermedad o como resultado del tratamiento establecido. El ingreso a la sala de terapia intensiva está indicado en los casos de deterioro neurológico, metabólico, cardiopulmonar o algunos signos de dilatación gástrica, siempre y cuando el cuidado clínico y la vigilancia metabólica no puedan realizarse en forma confiable en la sala general de medicina interna.

#### REFERENCIAS

1. Axelrod L. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinologist* 1992;2:375-83.
2. Cruz-Carranza G, Fuentes-Allen JL. Diabetes e infección. En: Ariza CR, Frati AC, editores. *Diabetes mellitus. Temas de medicina interna*, AMIM. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993;1(4)pp:949.
3. Portuese E. Mortality in insulin-dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group, editors. *Diabetes in America*. NIH 1995;pp:221-32.
4. Ellemann K, Soerensen JN, Pedersen L, *et al.* Epidemiology and treatment of diabetic ketoacidosis in a community population. *Diabetes Care* 1994;7: 528-32.
5. Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:181-207.
6. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete MD, *et al.* Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;157:669-75.
7. Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1995;345:767-72.
8. Umpierrez GE, Khajavi M, Kibatchi AE. Review: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* 1996; 311:225-33.
9. Lavis VR, D'SouzaD, Brown SD. Decompensate diabetes: New features of an old problem. *Circulation* 1994;90:3108-12.
10. Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;21:415-32.
11. Kovac SM. Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. *Diabetes Care* 1997;20:36-44.
12. Herman WH. Glycaemia control in diabetes. *MNJ* 1999;319:104-6.
13. DeFronzo R, Matsuda M, Barret EJ. Diabetic ketoacidosis: A combined metabolic nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994;2:209-38.
14. Delaney MF, Zisman A. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:683-705.
15. Moulik PK. Misleading electrocardiographic results in patients with hiperkalemia and diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 2002;325:1346-7.
16. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Isselbacher, Harrison. *Principios de medicina interna*. 15ª ed. México: McGraw-Hill, 2002;pp:2467-500.
17. Kibatchi. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995;79:9-16.
18. Heber RL. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-82.
19. Mandrup-Poulsen T. Diabetes. *Br Med J* 1998;316:1221-5.
20. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. *Crit Care Clin* 2001;17:75-106.
21. Ennis ED, Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar syndrome. En: LeRoith D. *Diabetes mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996;pp:276-86.
22. Schreiber M, Kamel K. Ketoacidosis. *Diabetes Rev* 1994;2:98-114.

## Artículo de revisión

# Disfunción endotelial e hipertensión arterial

Graciela E. Alexanderson Rosas,\* Óscar Rosas Carrasco,\*\* Antonio González Chávez,\* Juliana Estévez Jiménez,\*\*\*,\*\*\*\* Antonio Orozco Mendoza\*\*\*\*

### Resumen

Uno de los mecanismos principales de la fisiopatología de la hipertensión arterial es la disfunción endotelial. El equilibrio de ésta se altera por la concurrencia de varios sucesos, como la vasoconstricción, la vasodilatación, los factores procoagulantes y anticoagulantes, los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, y los estimuladores e inhibidores del crecimiento celular. La base de la activación es el sistema renina-angiotensina, el estrés oxidativo y el estrés de rozamiento. La mayoría de los investigadores ha comprobado que la disfunción endotelial coexiste en la mayoría de los pacientes hipertensos, aunque algunos estudios demuestran que ésta puede estar presente mucho antes que la elevación de las cifras tensionales, cuando prevalece junto con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, concomitantes con otras enfermedades, como la dislipidemia, la diabetes y la obesidad, que forman parte del síndrome metabólico. Esta situación conduce a que la hipertensión arterial se considere un factor independiente de riesgo cardiovascular que comparte con la disfunción endotelial su etiopatogenia y que da lugar a la aparición temprana de aterosclerosis. El tratamiento oportuno con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina I y otros, ha demostrado mejoría de la disfunción endotelial y, por lo tanto, disminución de la morbilidad y mortalidad relacionada con esta enfermedad.

**Palabras clave:** disfunción endotelial, hipertensión arterial, síndrome metabólico, estrés oxidativo, angiotensina II, óxido nítrico, aterosclerosis, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor I de angiotensina AT<sub>1</sub>.

- \* Servicio de medicina interna, Unidad 108.  
 \*\* Residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna. Hospital General de México.  
 \*\*\* Servicio de pediatría. Hospital Central de Alta Especialidad, PEMEX Azcapotzalco.  
 \*\*\*\* Servicio médico. Honorable Cámara de Diputados.

Correspondencia: Dra. Graciela E. Alexanderson Rosas. Servicio de medicina interna. Unidad 108. Hospital General de México. Dr. Balmis núm. 148, Col. Doctores, CP 06720, México, DF. Tel.: 5588-0100 ext. 1050. E-mail: gralexanderson@aol.com, oscar-rosas@terra.com  
 Recibido: marzo, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

### Abstract

The main mechanism implicated in the essential hypertension is the endothelium dysfunction. Several mechanisms inside the endothelial dysfunction break the equilibrium among vasoconstriction, vasodilatation, prothrombotic, anticoagulants, proinflammatory and anti-inflammatory factors, such as inhibitory and stimulatory factors of the cellular growth, based on the activation of the renina-angiotensina system, oxidative stress and shear stress. There is growing evidence that endothelial dysfunction is present in the majority of the hypertensive patients even though some studies proved that the endothelial dysfunction can appear before of the rises of the tensional data, when is associated with insulin resistance and hyperinsulinaemia, associated with dislipidemia, diabetes and obesity; conforming the metabolic system. Therefore, high blood pressure is considered an independent factor of cardiovascular that shares its pathophysiology with endothelial dysfunction, leading to early atherosclerosis. The early treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor I antagonist and others has improved endothelium dysfunction diminishing morbidity and mortality associated with this disease.

**Key words:** endothelial dysfunction, high blood pressure, metabolic syndrome, oxidative stress, angiotensin II, nitric oxide, atherosclerosis, renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin receptor I antagonist AT<sub>1</sub>.

### Introducción

El endotelio vascular es un órgano distribuido en todo el organismo con multiplicidad de funciones físicas, bioquímicas y hormonales, como barrera de contención, regulador del flujo y de la migración celular, así como modulador del tono vascular local, expresión de factores de crecimiento y de hormonas locales responsables de influir en procesos como el estrés oxidativo, la inflamación, la respuesta inmunitaria, la trombosis, la remodelación vascular y la apoptosis; todo esto en íntima relación con el exacto equilibrio de la salud cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular debe concebirse en su conjunto como resultado de la disfunción endotelial, misma

que, a su vez, está condicionada por un sustrato genético que puede ver favorecida su expresión con ciertos estilos de vida que lo exponen a agentes ambientales que permiten la aparición de la enfermedad cardiovascular y sus graves complicaciones. Uno de estos factores de riesgo cardiovascular es la hipertensión arterial, misma que en numerosos estudios se ha encontrado relacionada de manera muy estrecha con la disfunción endotelial.

### **El endotelio**

Algunas características de la función normal del endotelio son decisivas para la adecuada comprensión de la disfunción endotelial. Desde hace varios años quedó establecido que el endotelio no es sólo una barrera física que separa la sangre circulante de la pared vascular, sino que también actúa como la más extensa glándula endocrina y paracrina del cuerpo. Las células endoteliales, además de cumplir sus funciones de soporte de los vasos sanguíneos y de regulación del transporte de macromoléculas y otras sustancias entre el plasma y el intersticio, también producen una serie de moléculas biológicamente activas que al ser liberadas producen una variedad de estímulos fisiológicos.<sup>1</sup>

Furchgott y Zawadzki,<sup>2</sup> en el año de 1980, demostraron la importancia decisiva del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial, y comprobaron que diversas sustancias vasoactivas, como la acetilcolina, requieren de la integridad anatómica y funcional del endotelio vascular para producir su efecto sobre el músculo liso vascular a través de la sustancia denominada por ellos: factor relajante derivado del endotelio (EDRF, por sus siglas en inglés). En 1986, Moncada y su grupo<sup>3</sup> establecieron, mediante una serie de experimentos, la identidad del factor relajante derivado del endotelio y demostraron que este factor es el óxido nítrico. Con ello sentaron las bases para el desarrollo del conocimiento de las múltiples funciones biológicas de la molécula. En el año de 1998 se otorgó el Premio Nóbel de Medicina a Furchgott, Ignarro y Murad por sus trabajos relacionados con esta molécula.

### **Estructura del endotelio**

El endotelio está constituido por células poliédricas unidas entre sí por un sistema de uniones intercelulares de tipo íntimo (zona ocludens), discontinuo (fascia ocludens y unión desmosomal) o de "gap junctions"; la más común es del tipo ocluyente, impermeable al tráfico celular y molecular. Ejemplos típicos de esta variedad de unión ocluyente son el

endotelio de la barrera hematoencefálica y el endotelio de los vasos mayores y medianos, e incluso en capilares de ciertos territorios, como el del tejido adiposo.

Los organelos de las células endoteliales están representados por un citoesqueleto muy particular, con mitocondrias de número variable de acuerdo con la función del órgano (muy abundantes en la barrera hematoencefálica y en el miocardio, y muy escasas en el endotelio endocárdico), cuerpos de Weibel-Palade (que secuestran la proteína de Von-Willebrand, el factor VIII antihemofílico, la selectina P y el activador del plasminógeno tisular), retículo endoplasmático, ribosomas, lisosomas y aparato de Golgi.

La célula endotelial reposa sobre la íntima. En los microcapilares las células endoteliales están en íntimo contacto con el pericito (célula pluripotente, indiferenciada y competente) que las abraza y que conforman un sinsicio. En vasos de mayor calibre la célula endotelial reposa con un lecho de células mesenquimales indiferenciadas de linaje hematopoyético que quizá sean las que se diferencian en células endoteliales en proceso de reendotelización.<sup>4</sup>

Si se toman en cuenta las dimensiones del endotelio puede considerarse que, aunque las células miden de 20 a 50  $\mu$ m de largo, de 10 a 15  $\mu$ m de ancho y de 0.1 a 3  $\mu$ m de espesor, su número es tan grande que si se unen por su extremo longitudinal alcanzarían a medir 96 km. Estas células cubren, aproximadamente, 700 m<sup>2</sup> de superficie, equivalentes al tamaño de seis canchas de tenis. Además, regulan el tránsito de 7,200 litros de sangre al día y permiten la salida de 0.05% de líquido hacia los tejidos vecinos. Si se les agrupa su masa sería equivalente a cinco corazones o a 1.5 kg.<sup>5</sup>

En la actualidad se sabe que el endotelio vascular es el órgano más grande del organismo que se distribuye por todo el cuerpo en donde realiza múltiples funciones reguladoras sobre las plaquetas, los leucocitos y el músculo liso vascular, además de la conocida vasodilatación influida por el endotelio y por el efecto sobre su propia permeabilidad.

El endotelio no se comporta de manera uniforme sino que tiene una especialización regional que es consecuencia de influencias metabólicas regionales y de la producción local de diferentes autacoides y neurohormonas. La figura 1 muestra la estructura esquemática del endotelio con sus tres diferentes tipos de unión intercelulares, interconexinas, talina, vinculina, así como integrinas, moléculas de adhesión que tienen importancia biológica: ICAM, VCAM,

PCAM, ya sea para la unión entre las mismas células del endotelio, como para la unión de los leucocitos o las plaquetas entre sí o con la superficie endotelial.<sup>5-8</sup>

### Funciones del endotelio

El endotelio es un tejido dinámico, con múltiples funciones que afectan no sólo a su contenido si no a los tejidos vecinos y a los elementos sanguíneos<sup>9</sup> (en el cuadro 1 se enlistan estas funciones).

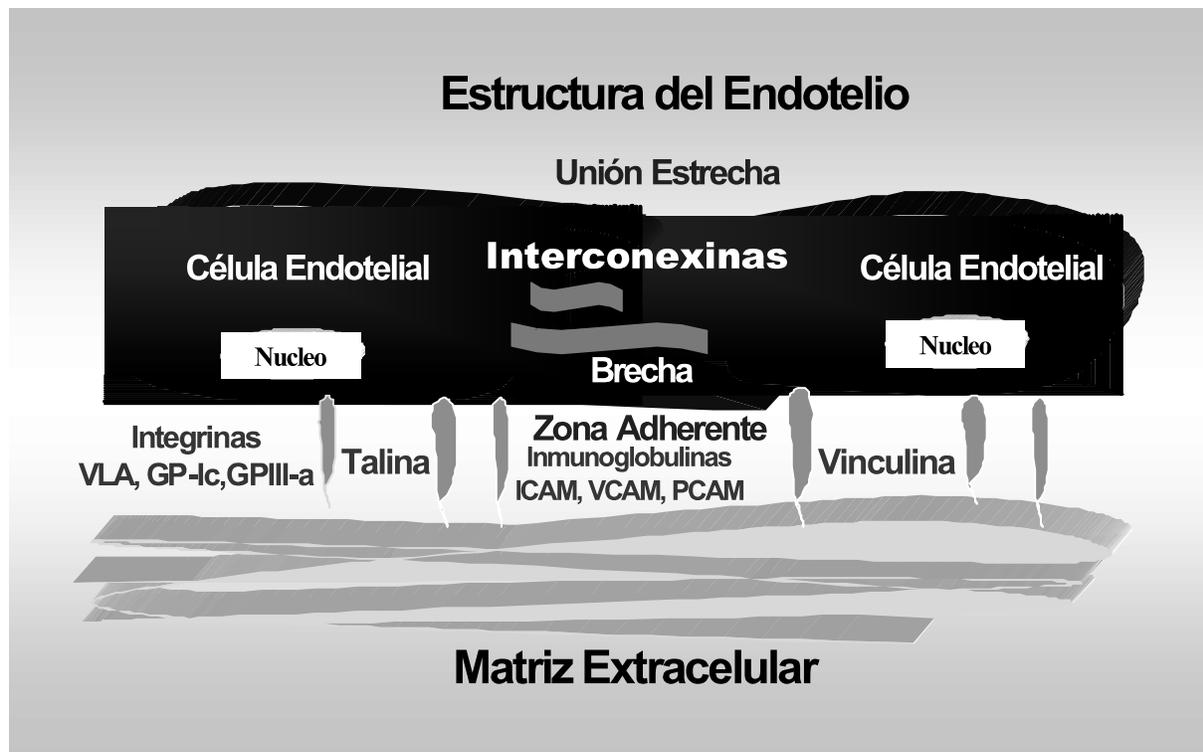
### Propiedades del endotelio normal

Las propiedades del endotelio se deben a su habilidad para identificar los estímulos humorales y hemodinámicos y, con base en estos producir una serie de respuestas: secreción de factores derivados del endotelio, expresión en la superficie celular de proteínas de enlace, moléculas adhesivas, enzimas metabolizables y cambios estructurales.

Estos cambios son influidos por una serie de sustancias que actúan modulando la respuesta al estímulo. Para su mejor comprensión se dividen en dos grandes grupos: inhibidores y activadores. En el cuadro 2 se muestra la mayor parte de las sustancias hasta ahora implicadas y su efecto sobre los componentes que interactúan con el endotelio.<sup>10</sup>

**Cuadro 1.** Funciones del endotelio

1. Regulación del líquido intravascular.
2. Determinación del tono vascular focal.
3. Modulación de la permeabilidad vascular.
4. Modulación del metabolismo de la matriz extracelular.
5. Regulación de los procesos de angiogénesis y vasculogénesis.
6. Modulación de los procesos de crecimiento muscular.
7. Regulación de los procesos de apoptosis.
8. Modulación de la extravasación y adhesión de células inflamatorias.
9. Regulación del contenido del líquido intersticial.
10. Mantiene el equilibrio de los procesos de coagulación.



**Figura 1.** Estructura del endotelio.

**Cuadro 2.** Balance homeostático a nivel del endotelio vascular

<i>Función</i>	<i>Vasodilatadores</i>	<i>Vasoconstrictores</i>
Tono vascular	Óxido nítrico Prostaciclina (PGI <sub>2</sub> ) EDHF Adenosina Bradicinina	Endotelina-1 EDCF Angiotensina II
Plaquetas	Óxido nítrico PGI <sub>2</sub> ADPasas Heparán sulfato	
Coagulación	Trombomodulina EPCR Heparán sulfato Dermatán sulfato	Factor Willebrand
Fibrinólisis	PAI-1 Óxido nítrico	tPA Endotelina-1
Crecimiento celular	Prostaciclina Heparán sulfato	Angiotensina II PDGF Moléculas de adhesión

### **Disfunción endotelial**

La disfunción endotelial sucede por una serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión y degradación de los diferentes factores derivados del endotelio y constituye un reconocido fenómeno de aparición temprana en diversas enfermedades cardiovasculares. En pocas palabras, la disfunción endotelial se define como la pérdida de la capacidad vasodilatadora del endotelio, debida a la disminución de su principal mediador: el óxido nítrico.<sup>11,12</sup> Al parecer, la disfunción endotelial no es homogénea en sus características y distribución, de manera que varía en función de la enfermedad en cuestión y del lecho vascular considerado.<sup>13</sup> No se limita sólo a la circulación coronaria, sino que forma parte de una alteración generalizada del tono vasomotor, demostración que se comprueba en los pacientes con angina microvascular, donde dicha disfunción sobrepasa la microcirculación y se extiende a las grandes arterias de conducción periférica, según lo confirman los atractivos trabajos de Klubber, Lekakis y sus respectivos grupos.<sup>14,15</sup> En la figura 2 se esquematizan los aspectos relevantes de la disfunción endotelial.

Toda esta complejidad funcional del endotelio no puede medirse por completo en la clínica; sin embargo, tres de estas funciones pueden valorarse indirectamente:

- Vasodilatación dependiente del endotelio.
- Medición de marcadores de activación endotelial.
- Evaluación de la permeabilidad vascular.

La mayor parte de los estudios de la vasodilatación

influida por el endotelio en los humanos se han realizado mediante la inducción de hiperemia distal por ligadura en el antebrazo, administración de fármacos intrarteriales en la arteria braquial o bien en las arterias coronarias evaluadas durante el cateterismo cardíaco; esto debido a que se trata de los métodos más accesibles. El estudio de la microcirculación dérmica, aunque puede hacerse mediante iontoforesis y puede evaluarse mediante imágenes de perfusión por doppler-laser, es menos accesible y, por ende, menos utilizada.<sup>16,17</sup> El estudio de la vasodilatación controlada por el flujo de la arteria braquial es, quizá, el método más utilizado, en virtud de sus características de accesibilidad, reproducibilidad y haber demostrado su correlación directa con la función endotelial de otras áreas, como la coronaria.

La medición de los marcadores de la activación endotelial es el resultado de la acción de los estímulos de diferente naturaleza que inducen a la célula endotelial a comportarse de diversas maneras, produciendo sustancias que intervienen en la inflamación, los procesos de atracción y de adhesión celular, cuyas concentraciones plasmáticas son susceptibles de medición.<sup>18,19</sup>

El revolucionario reporte de Ridker y sus colaboradores,<sup>20,21</sup> tomado del estudio sobre la salud de los médicos (Physicians Health Study), indica que la proteína C reactiva es tanto un factor independiente como el factor de predicción más potente de los eventos coronarios futuros, ante situaciones de disfunción endotelial, además de considerarse un predictor temprano de la placa vulnerable. Las concentraciones mayores a 3 mg/L se han relacionado con la coexistencia de angina inestable, infarto agudo del miocardio, infarto cerebral, enfermedad vascular periférica, así como un indicador de revascularización en los pacientes infartados. También se han encontrado concentraciones elevadas de proteína C reactiva en pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos, como: tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión y obesidad, en este último se ha observado que los adipocitos secretan cantidades importantes de IL-6 e IL-1 $\beta$ , y que éstas, a su vez, estimulan en el hígado la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y proteína amiloide A.<sup>22</sup> En la figura 3 se esquematizan los principales marcadores de disfunción endotelial.

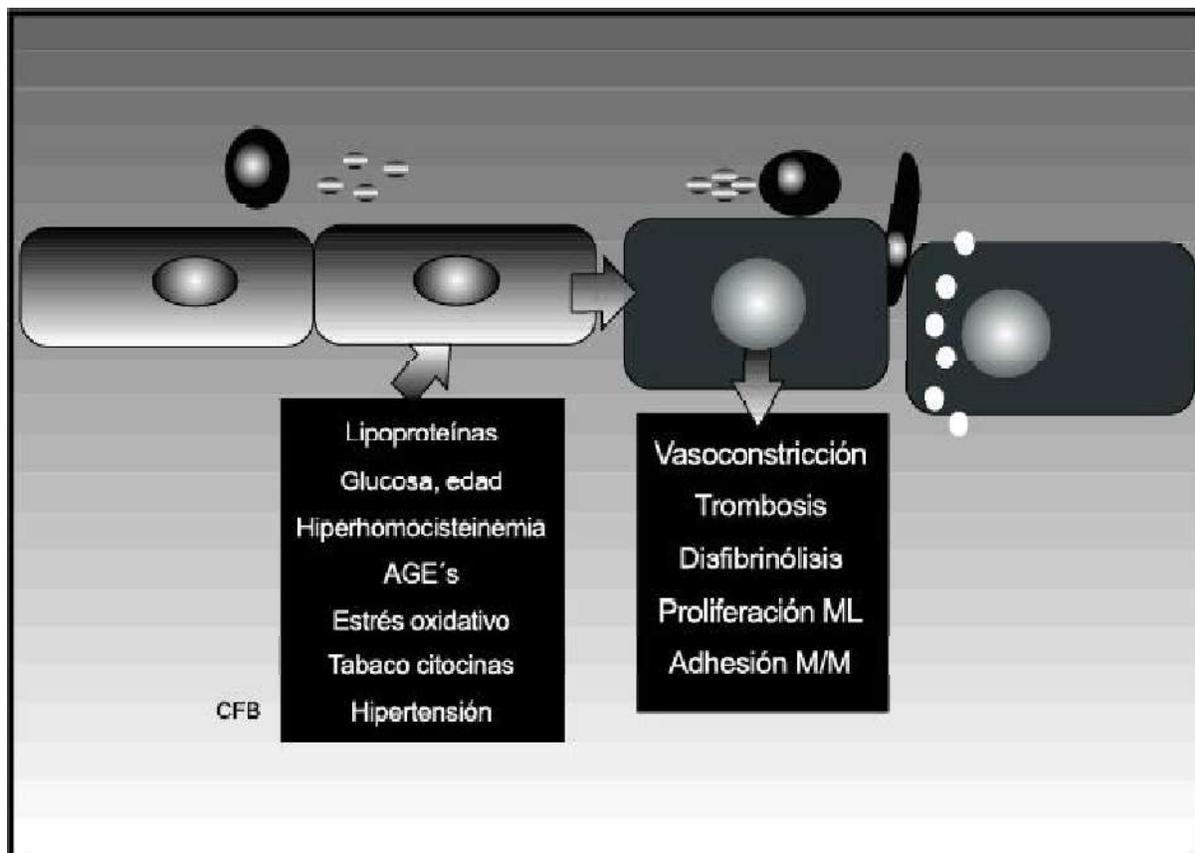
Hasta ahora, sólo se ha corroborado que la función endotelial puede evaluarse con mayor o menor exactitud, midiendo las concentraciones plasmáticas de algunas sustancias, como: proteína amiloide A, endotelina-1, óxido nítrico, factor de Von-Willebrand, trombomodulina, E y P

selectinas, moléculas de adhesión (VCAM, ICAM), IL-6, FNT- $\alpha$ , molécula soluble de adhesión intracelular-1, factor tisular activador del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor (PAI-1), etc.<sup>23,24,25</sup> Algunos de estos marcadores y su principal función se resumen en el cuadro 3.

Otro método de medición de la disfunción endotelial es la evaluación de la permeabilidad vascular que aún no adquiere consistencia, ya que es un fenómeno multifactorial que implica volumen, flujo, presión, área de intercambio y las características del continente y del contenido vascular; sin embargo, hoy en día puede considerarse a la microalbuminuria un marcador de daño en la permeabilidad vascular renal en el glomérulo, como consecuencia de la disfunción endotelial;<sup>26</sup> en algunos estudios se establece como un marcador temprano de enfermedad cardiovascular.<sup>27-29</sup>

### Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

Los datos epidemiológicos demuestran plenamente la relación entre hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. En el estudio Framingham, la hipertensión sistólica aislada se vinculó con incremento triple con infarto cerebral y doble con infarto del miocardio.<sup>30</sup> En el estudio de seguimiento para la detección de la hipertensión se encontró que en los pacientes normotensos la mortalidad fue de 7.5%, mientras que en los hipertensos aumentó a 17.6%.<sup>31</sup> Además, el tratamiento antihipertensivo adecuado ha tenido una gran repercusión en la reducción del riesgo de complicaciones, como en el estudio MRC (Medical Research Council)<sup>32</sup> de la hipertensión en la vejez, en donde el tratamiento antihipertensivo redujo 25% los infartos cerebrales y 19%



**Figura 2.** Aspectos relevantes de la disfunción endotelial. ML: músculo liso; AGES's: productos finales de la glucosilación avanzada; M/M: monocito-macrófago. Loscalzo J. *Circulation* 2000;101:2126-9.

la cardiopatía isquémica. En el programa de los pacientes de edad avanzada e hipertensión sistólica aislada, el tratamiento de la hipertensión demostró una reducción del 36% del riesgo de infarto cerebral pero sin significativa reducción en el infarto agudo del miocardio.<sup>33</sup> En Europa, un estudio similar SYST-EUR<sup>34</sup> también demostró una reducción del 42% en el riesgo de infarto cerebral y del 31% en el infarto al miocardio.

**Mecanismos de daño endotelial en la hipertensión arterial**

Existen dos mecanismos comprobados de activación y disfunción del endotelio en los pacientes hipertensos: el estrés de rozamiento (*shear stress* o por cizallamiento) y el estrés oxidativo.

**Estrés de rozamiento**

En los últimos años, se ha conocido la decisiva participación del endotelio en la función del sistema cardiovascular. El estímulo mecánico, llamado estrés por rozamiento, se ha observado en la hipertensión arterial como mecanismo de daño endotelial. Las células endoteliales expuestas constantemente a fuerzas hemodinámicas alteradas, como el flujo pulsátil y el aumento de la presión hidrostática, no obstante que al inicio llevan a la producción de vasodilatadores, como el óxido nítrico y bradicinina,<sup>35</sup> una vez superado su efecto vasodilatador se producen modificaciones estructurales en la pared endotelial, que inducen disfunción endotelial y modulan la expresión génica, para producir sustancias proinflamatorias. En algunos estudios experimentales se ha observado aumento de la producción, principalmente de

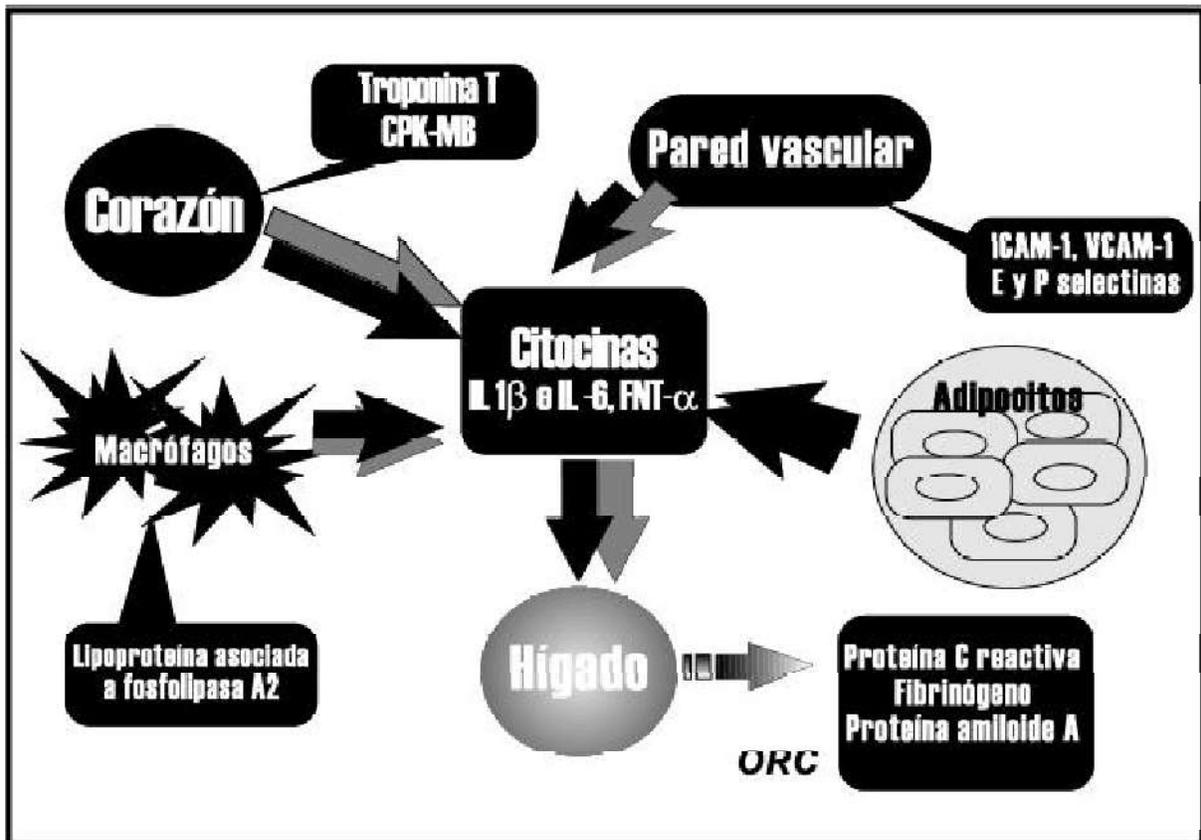
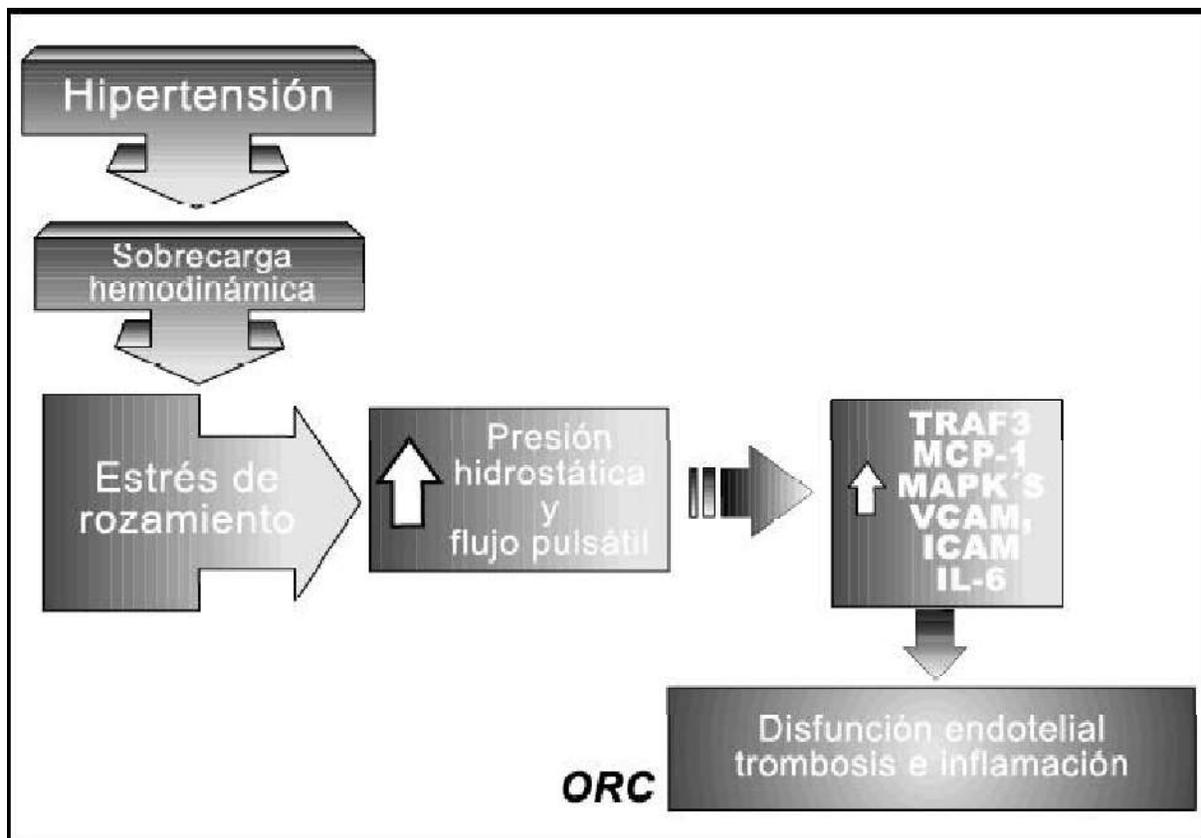


Figura 3. Mecanismos de producción de marcadores de activación endotelial.

**Cuadro 3.** Principales marcadores de activación de la función endotelial y sus efectos específicos

Marcador	Función
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sustancias derivadas del endotelio; moléculas de adhesión: E-selectina (ELAM-1), ICAM1, VCAM1</li> <li>Endotelina-1, ON</li> <li>Trombomodulina, factor de Von-Willebrand, factor tisular (t-PA), (PAI-1), receptor de trombina</li> <li>Marcadores derivados parcialmente del sistema de coagulación: IL-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhesión y activación de leucocitos circulantes</li> <li>Vasomotores</li> <li>Activación de la cascada de la coagulación, fibrinólisis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Marcadores del sistema de coagulación: ATIII, proteína C reactiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Activación de células del sistema inmune y otras células, así como fibroblastos y hepatocitos</li> <li>Activación e inhibición del sistema de coagulación</li> </ul>

**Figura 4.** Mecanismo de daño al endotelio por estrés de rozamiento. TRAF3: proteína asociada al receptor del factor de necrosis; MCP-1: proteína-1 quimioatrayente de monolitos; MAPK's: proteínas cinasas mitógeno activadas.

VCAM-1, ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, consecutivo a la activación del factor de transcripción nuclear Kappa-B (FN-KB).

Si bien hace poco también el estrés de rozamiento se vio implicado en la activación endotelial por medio de otros mecanismos, como sobreregular (upregulation) la expres-

sión de las proteínas cinasas mitógeno activadas (MAPK's) y de la proteína asociada al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF3), que traen como consecuencia la expresión de la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), con la correspondiente activación de la respuesta celular

inflamatoria.<sup>36-38</sup> El daño por el estrés de rozamiento se esquematiza en la figura 4.

En diversos trabajos se ha relacionado la participación de la función endotelial con los cambios endoteliales dependientes de la edad, fenómeno que estaría acelerado y que produciría envejecimiento prematuro en condiciones de hipertensión crónica, debido al compromiso de la función endotelial vasodilatadora y vasoconstrictora. En consecuencia, las alteraciones de la función del endotelio debidas a la hipertensión mantenida en el tiempo constituirían un factor que estaría contribuyendo a conservar la hipertensión, ya sea por la pérdida del equilibrio funcional o por los cambios tróficos favorecidos por la perturbación del endotelio.

En un estudio reciente se demostró que el compromiso de la función endotelial es independiente de la forma etiológica de la hipertensión; dicho estudio incluyó la comparación de casos con feocromocitoma, hipertensión renovascular, hiperaldosteronismo primario, hipertensión esencial y controles normotensos. Los investigadores asumen que el compromiso de la función endotelial podría estar ligado al impacto hemodinámico a largo plazo.<sup>39-41</sup>

El incremento del radio luz-media puede deberse a un reordenamiento "eutrófico" o a un remodelamiento "hipertrofico" (células musculares lisas con hipertrofia e hiperplasia). El remodelamiento eutrófico puede encontrarse en las arterias de los pacientes con hipertensión arterial esencial y el remodelamiento hipertrofico, con crecimiento evidente de las células musculares lisas, se observa en individuos con hipertensión renovascular y el daño por la diabetes mellitus que puede originar disfunción endotelial.

El endotelio puede afectarse en individuos de edad avanzada, bajo la influencia de factores de riesgo, como la hipertensión arterial esencial, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, etc., o como resultado de los efectos negativos del tabaquismo.<sup>42,43</sup>

### **Hipertensión, estrés oxidativo y disfunción endotelial**

Otro mecanismo decisivo de daño endotelial en la hipertensión arterial esencial es el estrés oxidativo. Existen numerosos reportes que señalan que el estrés oxidativo juega un papel importante en la progresión de la hipertensión. Si bien resulta difícil medir las diferentes especies de radicales libres de oxígeno, sí se ha podido corroborar su correlación con la

hipertensión cuando en animales hipertensos disminuyen algunos radicales libres, como el peroxinitrito, al agregar vitamina E y superóxido dismutasa. Se sabe también que en los pacientes hipertensos la oxidación de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) se encuentra aumentada. La pared vascular es una fuente importante de radicales libres de oxígeno, y el mayor estímulo para su secreción es el estrechamiento de la luz vascular por el engrosamiento de la pared vascular y la activación del sistema renina-angiotensina.

La angiotensina II tiene diferentes mecanismos de daño endotelial. Está demostrado que estimula la producción de superóxido por medio de la activación del sistema oxidativo de membrana NADH/NADPH en las células musculares lisas,<sup>44</sup> lo que produce la destrucción de la enzima sintetasa del óxido nítrico, que causa oxidación de la tetrahidrobiopterina, que actúa como cofactor.<sup>45</sup> También puede oxidar al ácido araquidónico y, por este mecanismo, liberar un potente vasoconstrictor renal y agente antinatriurético, llamado químicamente 8-iso prostaglandina F2a (isoprostano).<sup>46</sup> Por lo tanto, las consecuencias del estrés oxidativo incluyen: pérdida de la vasodilatación dependiente del endotelio, expresión génica, respuestas inflamatorias y perpetuación de la hipertensión. A últimas fechas se ha visto que estos procesos activados en la hipertensión confieren predisposición a la aterosclerosis; por este motivo se considera al estrés oxidativo un mecanismo principal de daño endotelial.<sup>47</sup>

### **La disfunción endotelial como causa de trombosis en la hipertensión arterial**

Al analizar el papel de la hipertensión arterial y su comportamiento biológico en la patogénesis de la aterotrombosis, se demuestra que la hipertensión arterial sistémica induce aterogénesis. La disfunción endotelial puede observarse en individuos con hipertensión sin control, efecto que suele manifestarse en estadios tempranos de la diátesis hipertensiva. Los principales efectos adversos de la disfunción endotelial que apoyan la aterosclerosis incluyen la respuesta atenuada a los vasodilatadores dependientes del endotelio, el incremento de la permeabilidad vascular a las macromoléculas, incluidas las lipoproteínas, la producción de endotelina-1 y el incremento de la adhesividad leucocitaria.<sup>48</sup>

El proceso de hipertensión puede asociarse con remodelación estructural de los vasos de la macro y microcirculación. En las grandes arterias, la remodelación se distingue por la disminución de la luz del vaso y por una reestructuración

del músculo liso vascular alrededor de la luz del vaso; esta disminución puede aumentar la fricción sobre la pared arterial y acelerar el proceso de aterosclerosis. Los cambios en la permeabilidad vascular inducidos por las cifras de tensión arterial elevada pueden condicionar la entrada de lipoproteínas y macrófagos al espacio subendotelial, lo cual facilita la conversión del engrosamiento de la neointima y la infiltración grasa, característica de la aterosclerosis.<sup>49</sup>

Las tres principales consecuencias de la hipertensión: enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral aguda, y enfermedad vascular periférica suelen estar relacionadas con trombosis.<sup>43</sup> El aumento de la presión diastólica mayor de 10 mmHg se relaciona, aproximadamente, con un incremento del 30% en el riesgo de enfermedad arterial coronaria y de infarto cerebral en más del 50%. En apoyo de esta afirmación, algunos estudios demuestran que el control adecuado de las cifras tensionales disminuye el riesgo cardiovascular en 16% y de infarto cerebral en 38%.<sup>50</sup> Este aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes hipertensos lo originan la aterosclerosis, la agregación plaquetaria y la formación del trombo. Estos acontecimientos se relacionan íntimamente con la disfunción endotelial, semejantes a los componentes de la triada de Virchow que confiere un estado protrombótico.<sup>51-54</sup> Además, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y su polimorfismo génico pueden ejercer cierto efecto en el equilibrio hemostático y, potencialmente, pueden incrementar el riesgo de trombos venosos o arteriales. Los pacientes con hipertensión complicada con disfunción endotelial muestran un importante desequilibrio en la capacidad fibrinolítica. Makris y su grupo<sup>55</sup> estudiaron a un grupo de hipertensos sin tratamiento previo y cuantificaron la cifra de coagulación y algunos parámetros fibrinolíticos, como el activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), y el inhibidor del factor activador del plasminógeno (t-PA), fibrinógeno y al factor de Von Willebrand, así como la determinación de los genotipos de la ECA por medio de la reacción en cadena de la polimerasa. Los pacientes con genotipo DD de la ECA mostraron un incremento significativo en estos factores, lo que confirmó un equilibrio adverso entre los factores fibrinolíticos y procoagulantes, mismo que puede alterar el curso clínico de los pacientes a padecer eventos vasculares debido a la insuficiencia en la fibrinólisis.<sup>56</sup> Por lo que respecta al tratamiento profiláctico para trombosis con antiagregantes o anticoagulante en pacientes con hipertensión, aterosclerosis y enfermedad vascular de tipo isquémico, se ha utilizado

ácido acetil salicílico con el que se ha logrado reducir el riesgo de un nuevo evento. Los anticoagulantes orales también están indicados en los pacientes hipertensos con fibrilación auricular,<sup>57</sup> excepto en quienes tienen mal control de la presión arterial que pueden originarse mayores riesgos, como la hemorragia intracraneal. En conclusión, la prescripción de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios es aún motivo de discusión, aunque cada vez se dispone de más datos que apoyen su administración para disminuir el estado protrombótico en estos pacientes.<sup>58</sup>

### ***El papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la disfunción endotelial***

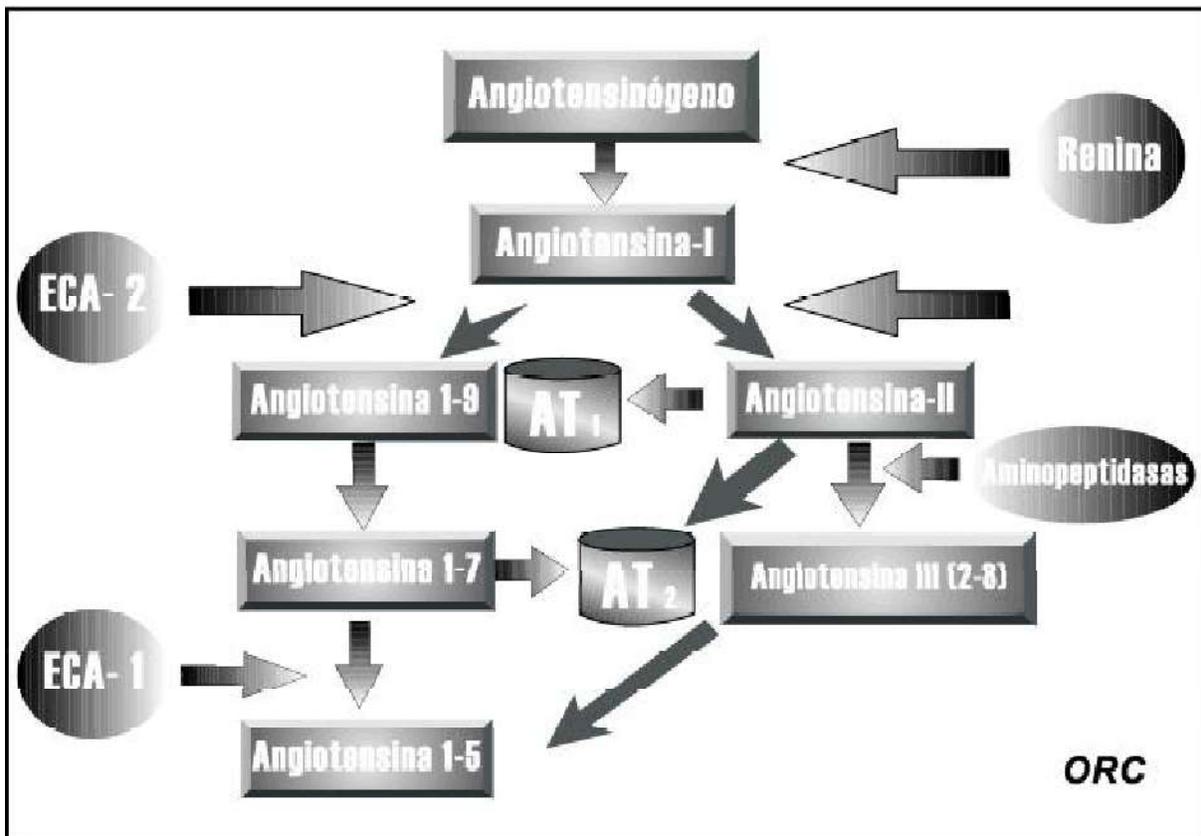
La función fisiológica del sistema renina-angiotensina la delinearon por vez primera Tigerstedt y Bergman, hace más de 100 años.<sup>59</sup> Desde hace tiempo, la predisposición genética a la hipertensión esencial se considera válida debido al extenso número de estudios genéticos y epidemiológicos que demuestran la predisposición familiar a la hipertensión. Las mutaciones de los genes susceptibles podrían estar relacionadas con la génesis de la hipertensión, las que potencialmente incluyen genes que codifican la síntesis de aldosterona, la sintetasa del óxido nítrico y el angiotensinógeno. El polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina se describió antes y ha estado implicado no sólo en las alteraciones de la presión arterial sino también en varios otros trastornos cardio vasculares, incluida la función endotelial, la aterosclerosis y la insuficiencia cardiaca.

El polimorfismo del gen de la ECA consiste en la ausencia (supresión D) o la presencia (inserción-I) de un fragmento de ADN con 287 pares de bases en el interior del intrón-16.<sup>60</sup> En múltiples estudios, los genotipos DD y DI han demostrado su asociación con una prevalencia más elevada de hipertensión, aun cuando persiste una controversia considerable con respecto a la relevancia clínica y reproducibilidad en las diversas poblaciones. También el alelo D se ha vinculado con el incremento de las concentraciones circulantes de la actividad de la ECA con efectos secundarios sobre la generación de angiotensina II, y ha estado implicado como marcador de las complicaciones de la aterosclerosis. La distribución de frecuencias del alelo para la ECA y el receptor AT<sub>1</sub> ha sido ampliamente estudiada y evaluada en diversas poblaciones, con el fin de establecer la validez clínica de la determinación del genotipo como factor de riesgo cardiovascular.<sup>56</sup>

El sistema renina-angiotensina consiste en una cascada de reacciones enzimáticas que culminan con la formación de la angiotensina-II. Durante esta cascada se han encontrado otras angiotensinas, como la 2-8, 1-7, 3-8, 1-5, todas ellas formadas a través de varias endopeptidasas o la misma ECA1 o la ECA2.<sup>61,62</sup> Una de las más activas es la angiotensina 1-7, con acciones hemodinámicas que favorecen la vasodilatación, con acción antiproliferativa y que potencializa a la bradicinina; por lo tanto, con efectos antagónicos a la angiotensina II.<sup>63</sup> A la angiotensina 3-8 (angiotensina IV) también se le han reconocido propiedades antifibrinolíticas, que predisponen a un estado protrombótico.<sup>64,65</sup> En la figura 5 se muestran los componentes del sistema renina angiotensina.

En definitiva, el principal efector de este sistema es la angiotensina II, octapéptido que modula la presión arterial,

la homeostasis del sodio, la función neuronal y otros sistemas neurohumorales, que traen como consecuencia la regulación del volumen plasmático.<sup>66</sup> La angiotensina II se forma, principalmente, por la hidrólisis de la angiotensina I provocada por la ECA humoral o tisular, pero también puede ser generada a partir de la angiotensina I, por otras enzimas independientes de la ECA, como la quimostatina y la catepsina, o directamente del angiotensinógeno con enzimas no renínicas, como el factor activador tisular del plasminógeno (t-AP), la catepsina G y la tonina. Mientras funciona la ECA, los demás sistemas generadores de angiotensina II no ejercen un efecto significativo, pero cuando es bloqueada por los IECA clásicos, se incrementa la actividad de estas vías alternas que influyen en la génesis de la angiotensina II. La ECA también degrada otros péptidos que son sustratos de esta enzima, como la sustancia P, la taquinina y la bradicinina.<sup>67</sup>



**Figura 5.** Sistema renina angiotensina y sus principales componentes que intervienen en la regulación de la presión arterial y la activación endotelial. ECA: enzima convertidora de angiotensina.

Luego de producida, la angiotensina II ejerce sus efectos a través de sus dos receptores actualmente conocidos:  $AT_1$ , y  $AT_2$ . Estos receptores son del tipo de siete dominios acoplados a la proteína G, formados por siete dominios transmembrana, cada uno de ellos constituido de 20 a 28 aminoácidos hidrofóbicos que se sitúan en espiral (hélices  $\alpha$ ), y están agrupados en forma de haz que rodea un hueco o en forma de bolsillo central, lugar donde hace contacto su ligando específico. Los receptores  $AT_1$  se pueden encontrar en 95% de los glomérulos y túbulos renales, que son los responsables de los efectos clásicamente atribuidos a la angiotensina II, tales como: vasoconstricción, incremento de la producción y liberación de aldosterona, hipertrofia miocárdica, proliferación del músculo liso de la pared arterial, reabsorción de sodio por los túbulos renales, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, liberación de vasopresina, estimulación de la actividad nerviosa simpática, menor flujo renal, etc.<sup>68</sup> Todos estos efectos son prohipertensivos y proaterogénicos, mientras los  $AT_2$  provocan efectos opuestos antagonizando a los  $AT_1$ , pues estimulan la apoptosis, deprimen la actividad proliferativa, estimulan la neogénesis endotelial vascular y provocan vasodilatación (cuadro 4).

Así, se equilibran las respuestas entre ambos receptores; por lo tanto, el bloqueo de los  $AT_1$  no sólo será benéfico porque anula los efectos indeseables de la angiotensina II, sino que permite la estimulación de los efectos favorables medidos por los  $AT_2$ ; de esta manera evita todos los cambios producidos por la activación del sistema renina-angiotensina.<sup>67</sup> También se ha sugerido que la angiotensina II podría infrarregular (downregulation) la expresión de eNOS (óxido nítrico sintetasa), a través de la proteína cinasa C. De esta manera, un aumento de la angiotensina II podría contribuir al incremento del catabolismo y reducción de la producción de óxido nítrico, produciendo vasoconstric-

ción vía estimulación de los receptores  $AT_1$ , que es el principal punto intermedio entre la hipertensión y el estrés oxidativo.<sup>69</sup>

Otro mecanismo de daño por estrés oxidativo es por una rápida translocación de la GTPasa pequeña y rac1 a la membrana celular, prerequisite indispensable para la activación de NADPH oxidasa. A largo plazo, la angiotensina II también puede producir cambios en las células endoteliales por aumento en la expresión en los genes rac1, p22phox y NOX-1.<sup>66</sup>

Además, la angiotensina II es también un fuerte estímulo para la expresión de preproendotelina en las células endoteliales y células musculares lisas. Parte de la vasoconstricción se debe a la producción de endotelina-1 por estas células. Una tercera forma de daño endotelial por la angiotensina II es que facilita el reclutamiento de monocitos y macrófagos dentro de la pared vascular, por la estimulación de las células musculares lisas y la producción de molécula-1 de adhesión vascular.<sup>70</sup>

La angiotensina II también está bien caracterizada como mitógeno de las células musculares lisas, con la consecuente producción por estas de factor transformante beta (TGF- $\beta$ ), que propicia la acumulación de matriz extracelular y de factores contráctiles derivados del endotelio (ECDFs) que contribuyen a estimular la migración del músculo liso y, también, a una exagerada oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que a su vez conducen a un incremento de la inflamación de la pared muscular que favorece la progresión de la aterosclerosis.<sup>71</sup> La adición de tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), bloqueadores de los receptores  $AT_1$  y calcioantagonistas ha podido corroborar estos datos y mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio.<sup>72,73</sup>

**Cuadro 4.** Funciones de los receptores  $AT_1$ ,  $AT_2$  (receptores de angiotensina)

Receptor $AT_1$	Receptor $AT_2$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasconstricción</li> <li>• Estimulación de síntesis y liberación de aldosterona</li> <li>• Absorción tubular renal de sodio</li> <li>• Inhibición de la renina central</li> <li>• Hipertrofia miocárdica</li> <li>• Proliferación del músculo liso arterial</li> <li>• Estimulación de la liberación de vasopresina</li> <li>• Disminución del flujo plasmático renal</li> <li>• Incremento de la actividad noradrenérgica periférica</li> <li>• Incremento de la actividad del sistema somático central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatación</li> <li>• Antiproliferativa</li> <li>• Diferenciación y desarrollo embrionario</li> <li>• Crecimiento de células endoteliales</li> <li>• Estimulación de la apoptosis</li> </ul>

Por lo que se refiere a la asociación de la aldosterona con la endotelina, se sabe que hay abundante cantidad de receptores de la endotelina específicos ETA y ETB en la zona glomerulosa adrenal en humanos y en animales. Al parecer, la endotelina regula la expresión del gen que codifica la aldosterona sintetasa en las células adrenales humanas normales.<sup>74-76</sup> Incluso, en las células normales de la glomerulosa adrenal humana ET-1 demostró ser equipotente con la angiotensina II.<sup>77</sup> Por ello, la administración *in vivo* de ET-1, a bajas dosis, puede producir retención de sodio, estimulación de la aldosterona y supresión de la liberación de renina. Debe mencionarse, sin embargo, que la ET-1 puede suprimir la liberación de renina por efecto directo, el cual se ha demostrado que ocurre tanto *in vitro* como *in vivo* en las células yuxtglomerulares. Este hallazgo ha estimulado las especulaciones sobre el posible papel regulador que tiene la ET-1 en situaciones como la hipertensión inducida por el embarazo, que podría explicar el daño endotelial por las elevadas concentraciones de ET-1 en plasma, asociadas con descenso significativo en la actividad de renina plasmática que caracterizan a la hipertensión. Otros estudios experimentales han demostrado la implicación clínica que comprende el aldosteronismo primario, mismo que puede ser producido por concentraciones elevadas de ET-1 con supresión de la actividad de renina plasmática.<sup>46,78,79</sup>

En resumen, numerosos datos clínicos y de laboratorio ahora disponibles apoyan la hipótesis de que el sistema renina angiotensina es mecánicamente relevante en la fisiopatología de la disfunción endotelial, que contribuye a la producción de aterosclerosis. El papel tradicional de este sistema en el control de la presión arterial se ha modificado al incorporar a la angiotensina II como un potente agente proinflamatorio en las células vasculares. La angiotensina II actúa como un estímulo potente para la generación de

radicales libres, sobrerregulando la expresión de citocinas, sistema óxido-reducción, quimocinas, factores de crecimiento y de transcripción, como el FN-KB. La activación de este último conduce a la expresión coordinada de varios genes que codifican proteínas, citocinas, moléculas de adhesión y enzimas, implicadas en las lesiones cardiovasculares, eNOs, COX2 y factor tisular,<sup>80</sup> con predominio de mecanismos que favorecen la disfunción endotelial y la aparición de aterosclerosis prematura. Todos estos datos están apoyados, también, por los ensayos terapéuticos que contrarrestan sus efectos con bloqueadores de la ECA y de los receptores AT<sub>1</sub>. Por lo tanto, es decisivo identificar este problema y actuar de manera agresiva para evitar la continuación del daño endotelial y prevenir la aterosclerosis.<sup>81-84</sup>

### **Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión y disfunción endotelial**

En 1988 Reaven describió el síndrome X y estableció la asociación nosológica de la hipertensión arterial sistémica, las dislipidemias, la intolerancia a los carbohidratos y la hiperinsulinemia. Decenas de miles de publicaciones han tratado de demostrar relaciones de causalidad mutua.<sup>85</sup>

La Organización Mundial de la Salud, en 1998, conceptualizó al síndrome metabólico como una afección que se distingue por la asociación de varias enfermedades vinculadas desde el punto de vista fisiopatológico por medio de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo y según la magnitud de la resistencia a la insulina.<sup>86,87</sup> También se identifican marcadores tempranos que pueden coexistir antes de la aparición de las complicaciones mayores que se proponen en el Consenso Mexicano sobre el Estudio y Tratamiento del Síndrome Metabólico.<sup>88,89</sup> En el ATP III (Adult Treatment

**Cuadro 5.** Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico según ATP III

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Niveles diagnósticos</i>
Obesidad abdominal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres</li> <li>• Mujeres</li> </ul>	Circunferencia de la cintura >100 cm > 89 cm
Triglicéridos	>150 mg/dL
HDL <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres</li> <li>• Mujeres</li> </ul>	< 40 mg/dL < 50 mg/dL
Presión arterial	> 135 mmHg sistólica o > 85 mmHg diastólica
Glucemia en ayunas	110-125 mg/dL

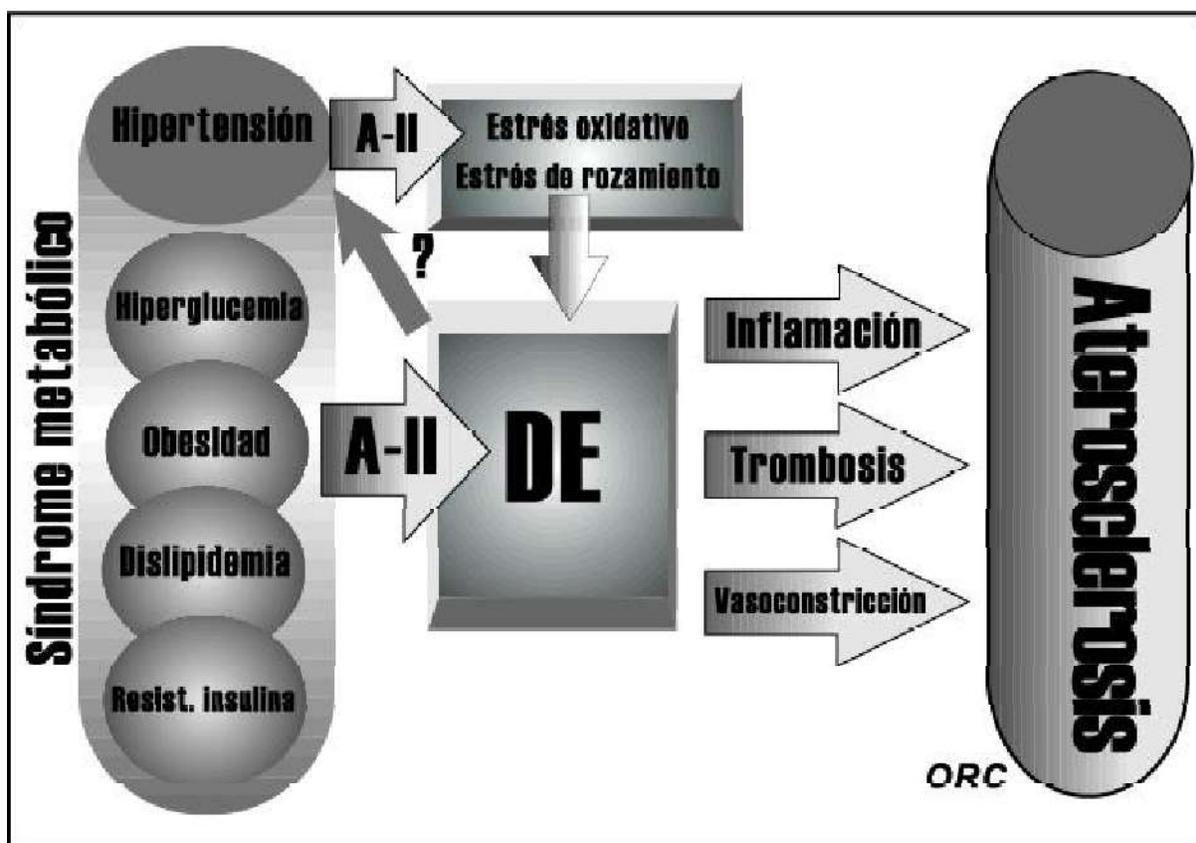
Componentes del síndrome metabólico, según ATP III. Tres o más criterios hacen el diagnóstico de síndrome metabólico.

Panel), del año 2001,<sup>90</sup> se describen nuevos criterios diagnósticos del síndrome metabólico, aunque dejan de lado la determinación poco práctica de las concentraciones de insulina y proponen nuevos criterios clínicos y de laboratorio al alcance de cualquier nivel de atención de la salud. Esta definición se distingue por tres o más de los siguientes factores enlistados en el cuadro 5.

El síndrome metabólico es un concepto clínico que sobreviene como consecuencia de la interrelación de varias enfermedades con riesgo cardiovascular. Sin duda, las dos padecimientos que más se han relacionado con la génesis y progresión de la enfermedad cardiovascular son la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. Aún está pendiente definir si ambas son una causa de la otra, si sólo coexisten, o si son una misma enfermedad que comparte un tronco común fisiopatológico y tiene diferente expresión fenotípica

en el curso temporal de la enfermedad. Lo cierto es que difícilmente se concibe la enfermedad cardiovascular sin la coexistencia de uno o varios elementos de la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. Esta interrelación entre la hipertensión arterial, el síndrome metabólico y la disfunción endotelial se esquematiza en la figura 6.

El término de resistencia a la insulina se define como una respuesta subnormal de los tejidos a una concentración dada de insulina en su capacidad para ingresar la glucosa a la célula. Éste es, quizá, el punto clave de la enfermedad, puesto que la hiperinsulinemia es sólo una de las respuestas compensatorias a la baja sensibilidad a la insulina de algunos tejidos. Sin embargo, no es el aumento de la insulina el factor más importante que condiciona la enfermedad cardiovascular. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina ejerce efectos múltiples potencialmente



**Figura 6.** Diferentes mecanismos por los cuales causan efectos benéficos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).

mortales, como retención de sodio, acumulación de calcio libre intracitoplasmático, aumento de la actividad simpática y expresión de protooncogenes. Quizá estos efectos condicionan la disfunción endotelial, la hipertensión arterial, la hipertrofia y la fibrosis.<sup>91</sup> La expresión anormal del gen del angiotensinógeno y el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina podrían explicar parte del fenómeno hipertensivo.<sup>92</sup>

En situaciones de hiperinsulinemia se activan varios mecanismos potencialmente prohipertensivos que a continuación se detallan:

1. Aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos contorneados proximal y distal del riñón, con el consiguiente aumento del volumen circulante.

2. Estimula la actividad de la bomba Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>, que ocasiona alcalosis intracelular, lo que activa los factores de crecimiento y aumenta la síntesis de colágena y la acumulación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), alterando la función endotelial y contribuyendo a la formación de la placa lipídica.<sup>93,94</sup>

3. Disminuye la actividad de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa dependiente de calcio, lo que incrementa el calcio intracelular y aumenta la sensibilidad a las catecolaminas y a la angiotensina II.

4. Aumenta la expresión del gen de la endotelina 1, elevando la producción y secreción de ésta en las células endoteliales.

5. Aumenta la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) y la densidad de sus receptores, con lo que aumenta la síntesis de ADN, ARN y proteínas, que induce hipertrofia miocárdica y vascular que favorecen el desarrollo de aterosclerosis. Además de los efectos metabólicos, la insulina tiene importantes acciones cardiovasculares controladas por el sistema nervioso simpático y por la vía de la L arginina-óxido nítrico. La infusión de adrenalina en humanos causa resistencia aguda a la insulina que puede bloquearse con propranolol. Por su parte, la estimulación adrenérgica crónica involucra otros mecanismos, como el aumento en la proporción de fibras musculares de acción rápida; además, el estímulo  $\alpha$  adrenérgico produce vasoconstricción crónica, lo que compromete la perfusión del músculo esquelético con la consecuente disminución de la accesibilidad de la glucosa y la insulina al espacio intracelular, disminuyendo la utilización de la glucosa. Los pacientes hipertensos tienen disminución de capilares en el músculo esquelético y el

tratamiento con bloqueadores  $\alpha$  mejora la sensibilidad a la insulina.<sup>95-98</sup>

### ¿La disfunción endotelial es causa o resultado de la hipertensión arterial?

Si bien la respuesta a esta pregunta aún no está clara, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el compromiso de la función endotelial en la hipertensión corresponde a un efecto de la enfermedad, más que a un papel patogénico primario. Está claramente demostrado que la disfunción endotelial coexiste en la mayoría de los pacientes con hipertensión previamente instalada. Se han realizado diversos estudios para corroborar esta afirmación a través de la modulación de diversas sustancias y la respuesta del endotelio, como la acetilcolina que su respuesta en los pacientes hipertensos está disminuida.<sup>2</sup> La reacción ante el nitroprusiato de sodio, que se considera un vasodilatador no dependiente del endotelio y que actúa directamente sobre las células musculares lisas de los vasos, está preservada en los pacientes hipertensos.<sup>99</sup> También se ha observado que el análogo de la arginina N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina (L-NMMA) inhibe la síntesis endotelial de óxido nítrico en los pacientes controles normotensos en quienes se ha observado la liberación de éste, luego de la reducción del flujo sanguíneo e incremento de la resistencia vascular durante la infusión de L-NMMA en la arteria braquial. Los pacientes con hipertensión muestran una respuesta vasoconstrictora a la infusión de L-NMMA pero marcadamente menor que en los pacientes normotensos. Esto traduce que la producción-relajación del óxido nítrico está reducida en los vasos hipertensos en estado basal. Estos estudios confirman que el mecanismo de la alteración de la vasodilatación en el paciente hipertenso está influido por el endotelio.<sup>100</sup>

Por el contrario, algunos estudios han demostrado que la disfunción endotelial puede existir previamente a la hipertensión arterial, sobre todo por medio de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, aunque siempre junto con otros factores de riesgo, como la diabetes mellitus, la dislipidemia y la obesidad.<sup>101</sup>

La disfunción endotelial puede ser un factor que contribuye a la hipertensión, junto con otras enfermedades que tienen como base a la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia. Existen más pruebas de que también la disfunción endotelial es el resultado de la hipertensión arterial que favorece una aterosclerosis acelerada, que tiene como me-

canismo fisiopatológico al estrés oxidativo, y al estrés de rozamiento, como se explicó antes.

### **Tratamiento antihipertensivo y disfunción endotelial**

Si bien la exacta relación causal entre disfunción endotelial y eventos concomitantes no ha sido definitivamente establecida, existe interés creciente en determinar si es posible mejorar la función endotelial con tratamiento farmacológico. En particular en los pacientes hipertensos, y qué fármacos pueden controlar las cifras de presión arterial y, de forma conjunta, corregir la disfunción endotelial.<sup>102</sup>

También se ha demostrado que los diferentes tratamientos antihipertensivos pueden mejorar la función del endotelio en el paciente con hipertensión arterial sistémica, aunque la magnitud de dicha mejoría es distinta. Sin duda, los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina son los que producen una mejoría más significativa de la función endotelial.

### **Impacto de la ingestión de sal y la disfunción endotelial**

Cuando a un grupo de pacientes se le indica una dieta con una elevada cantidad de sal se produce un descenso estadísticamente significativo de la concentración plasmática y de la excreción urinaria de óxido nítrico y endotelina;<sup>103</sup> por lo tanto, una disminución en la respuesta vasodilatadora endotelial en los pacientes hipertensos sensibles a la sal.<sup>104,105</sup> En estos pacientes es recomendable ajustar una dieta baja en sal para evitar la disminución de estos vasodilatadores endoteliales.

### **Bloqueadores beta-adrenérgicos**

Algunos de estos fármacos poseen propiedades antioxidantes, sobre todo el carvedilol, con capacidad demostrada en humanos para disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno derivadas de los granulocitos o monocitos en pacientes sanos.<sup>106</sup> En los individuos hipertensos el carvedilol suprime la oxidación de las LDL. Recientemente, el celiprolol y el nebivolol han demostrado capacidad de producción de óxido nítrico por las células endoteliales, en comparación con el atenolol que no ha demostrado esta misma capacidad. Estos fármacos podrían ofrecer propiedades adicionales en el tratamiento de la hipertensión.<sup>47,107</sup>

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)**

La inhibición de la angiotensina II puede resultar en mejoría de la función endotelial por varios mecanismos. Algunos de estos resultan de la inhibición de la cininasa II, que lleva a la formación de bradicinina, misma que estimula al receptor de bradicinina B2, induciendo la producción de sustancias, entre ellas el óxido nítrico, el factor hiperpolarizante del endotelio y la prostaciclina. La producción de estas sustancias causa relajación del músculo liso a través de distintos mecanismos, como la generación de GMPc, activación de canales BK<sub>ca</sub> y la generación de AMPc, respectivamente. Aunque la estimulación del receptor de bradicinina B2 es objeto de una rápida degradación, estudios recientes *in vitro* demuestran que este fenómeno lo previenen los IECAS.<sup>108</sup> Otro mecanismo que se ha reportado en estudios realizados en animales, es que los IECAS inhiben el desarrollo de proliferación e hipertrofia de las células musculares lisas de los vasos, inhibiendo la estimulación de promotores del crecimiento, y la generación de anión superóxido, el cual puede degradar el óxido nítrico (figura 7).<sup>109</sup>

Como los IECAS inhiben a la angiotensina II e incrementan la bradicinina, ello sugiere que estos fármacos tienen implicaciones en el estrés oxidativo. En este contexto, las células de mayor tamaño, como las endoteliales, musculares lisas y fibroblastos, contienen sistemas enzimáticos que utilizan a la NADH/NADP como sustratos para la producción de anión superóxido. Este sistema es activado por el sistema renina-angiotensina; por lo tanto, en condiciones en que estimula al sistema renina-angiotensina se espera un incremento de la producción de superóxido y de la presión arterial. En consecuencia, al iniciar el tratamiento con IECAS se observa mejoría de las cifras tensionales y, posteriormente, disminución del anión superóxido.<sup>108</sup>

La acumulación de bradicinina inducida por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, puede estimular la generación de óxido nítrico; por este motivo se produce relajación y vasodilatación. Varios estudios han demostrado la relajación dependiente de la acetilcolina producida por el tratamiento con IECAS (enalapril, cilazapril, lisinopril, quinapril) en diferentes lechos vasculares, incluidas las arterias coronarias, aunque paradójicamente la alteración del flujo arterial del antebrazo, en respuesta a la metacolina o acetilcolina, no mejoró después del tratamiento con IECAS a corto plazo. Al cabo de un año de tratamiento se observó mejoría de la vasodilatación. Este efecto tardío

se atribuye al aumento de la producción de un factor hiperpolarizante del endotelio más que a un incremento del óxido nítrico endotelial.<sup>109,110</sup>

**Antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina**

Por las razones expuestas sería de esperar que los antagonistas de los receptores de AT<sub>1</sub> pudieran mejorar la disfunción endotelial. El bloqueo de la angiotensina II puede mejorar la disfunción endotelial no sólo por el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub>, sino también por medio del aumento de las concentraciones plasmáticas de la A-II que actúan sobre los receptores AT<sub>2</sub>. Éstos provocan efectos opuestos antagonizando a los AT<sub>1</sub>, estimulan la apoptosis, deprimen la actividad proliferativa, estimulan la neogénesis endotelial vascular y provocan vasodilatación (figura 8).<sup>67,111</sup> Prasad y su grupo<sup>112</sup> demostraron que mediante el

tratamiento con losartan oral existe mejoría importante en el flujo controlado por la vasodilatación en la arteria braquial de pacientes con aterosclerosis a largo plazo, con aumento en las concentraciones de óxido nítrico e incremento de la biodisponibilidad.<sup>102,113,114</sup>

La combinación de IECA con antagonistas de AT<sub>1</sub> ha demostrado en varios estudios mejores beneficios que administrados por separado a pacientes normotensos. Esta combinación de fármacos ejerce efectos aditivos en la presión arterial.<sup>73</sup> Los antagonistas de AT<sub>1</sub> producen un beneficio adicional en los efectos hemodinámicos y hormonales cuando se administran a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, que los tratados con IECAS. La combinación de candesartan y enalapril es más benéfica para prevenir la dilatación ventricular que la terapia única en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.<sup>115</sup>

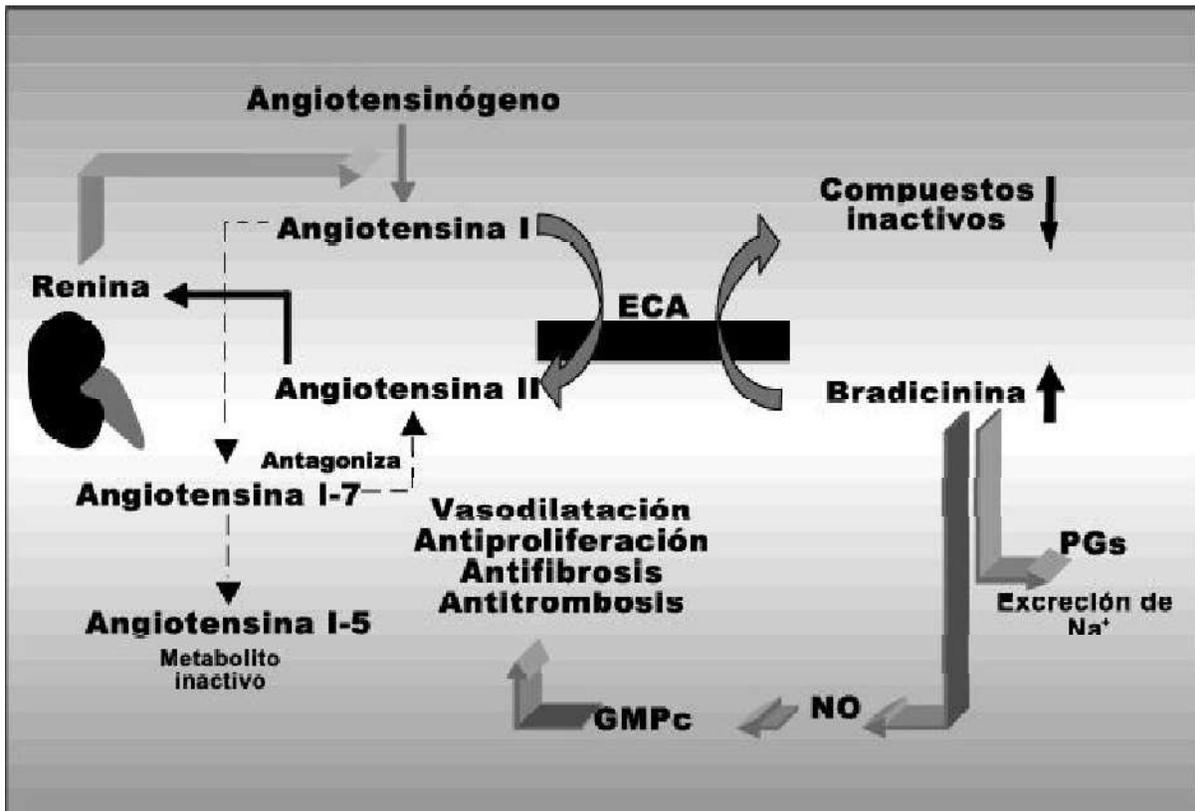


Figura 7. Relación entre hipertensión, síndrome metabólico y disfunción endotelial, que llevan a la aterosclerosis.

**Bloqueadores de los canales de calcio**

Estos fármacos son muy conocidos debido a sus propiedades no sólo antihipertensivas, sino también órgano-protectoras contra la isquemia en el cerebro, el corazón y los riñones. Poseen propiedades antiateroscleróticas, principalmente el grupo de las dihidropiridinas. Éstas han demostrado efectos antioxidantes en la membrana de los cardiomiocitos.<sup>47</sup> Estudios realizados con verapamilo y nifedipino han comprobado su efecto antagónico a la endotelina y una acción inhibitoria de los efectos del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Algunos otros calcioantagonistas, como el lacidapino, nicardipino, y diltiazem han demostrado, en algunos estudios, mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con hipertensión esencial.

**Antagonistas de los receptores de endotelina 1**

Hace poco se demostró el efecto benéfico en los pacientes hipertensos tratados con antagonistas de los receptores de endotelina 1. Se conoce que fármacos como el BQ-123 (bloqueador del receptor ETa) y BQ-788 (bloqueador del receptor ETb) mejoran la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio; por lo tanto, en el mejor control de las cifras tensionales de estos pacientes.<sup>72</sup> Aún faltan estudios concluyentes para el uso clínico de estos medicamentos.

**Antioxidantes**

Existe aún gran controversia en relación con los efectos en la modificación de las respuestas generadas por los antioxidantes. La vitamina C inhibe la oxidación de los lípidos, en

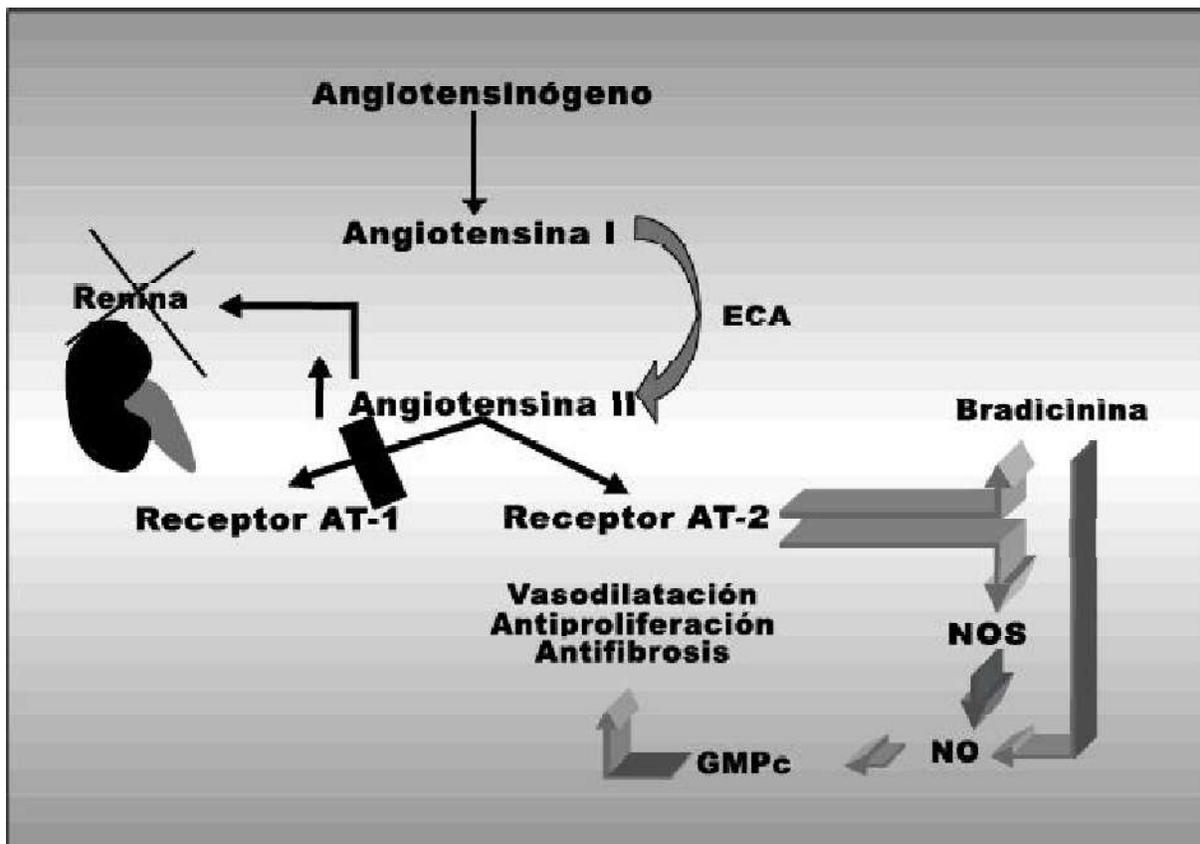


Figura 8. Efectos de los ARA-II (antagonistas de los receptores de angiotensina I).

especial a la LDL. La administración oral o intravenosa ha demostrado mejoría de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio. Lembo y su grupo<sup>116-118</sup> demostraron que la respuesta vasoconstrictora de la epinefrina en pacientes hipertensos, posterior a la administración de vitamina C, fue marcadamente reducida. En algunos estudios, desafortunadamente, la administración de vitamina C a dosis de 400 UI por día a pacientes con factores de riesgo cardiovascular no demuestra diferencias significativas en la prevención de eventos cardiovasculares. Además, un nuevo campo en la prevención de la producción de radicales por la enzima xantina oxidasa ha demostrado mayor interés. La administración de su inhibidor alopurinol mejora la disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2, con moderada hipertensión pero no en sujetos sanos.<sup>119</sup> En consecuencia, la conclusión es que el tratamiento con antioxidantes puede ayudar a disminuir la disfunción endotelial. Sin embargo, debido a que los radicales libres se producen por diversos mecanismos, en algunos casos la administración de estos no produce resultados contundentes.

### **Estatinas**

Han demostrado efectos benéficos sobre la disfunción endotelial, independientemente de la reducción de las cifras de colesterol en pacientes con enfermedad coronaria, mejorando la inflamación de la placa, además de un efecto directo favorecedor de la producción de óxido nítrico, que disminuye los eventos coronarios en los pacientes con riesgo.<sup>120,121</sup> En estudios experimentales se ha señalado que las estatinas pueden actuar más específicamente disminuyendo el contenido de macrófagos y la expresión de varias moléculas quimioafines, como MCP-1 e IP-10, quizá por la inhibición parcial de NF-kB.<sup>122-125</sup>

### **Otros fármacos**

Los inhibidores de las vasopeptidasas recientemente demostraron su buena respuesta en el control de la presión arterial. Desde luego, superando a los IECAS en la disfunción endotelial, deben realizarse más estudios para corroborar estos datos y valorar el riesgo beneficio con la indicación de estos medicamentos.<sup>126</sup> A partir de que se encontró que también existen receptores de estrógeno en las células musculares lisas y células endoteliales de algunos mamíferos se inició el interés en los estrógenos, sobre todo del estradiol y de los moduladores selectivos de los receptores de estró-

geno, como el raloxifeno. Estos fármacos pueden mejorar la disfunción endotelial asociada con hipertensión a través del incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, del aumento de la actividad de la sintetasa del óxido nítrico endotelial y la disminución de la actividad de la angiotensina en la producción de radicales libres de oxígeno en ratas.<sup>127,128</sup>

### **Conclusiones**

Está ampliamente demostrado que la disfunción endotelial forma parte importante de la fisiopatología de la hipertensión arterial. La mayor parte de los estudios revisados conducen a que la disfunción endotelial es más una consecuencia que una manifestación primaria de la hipertensión arterial, aunque se menciona que cuando existe asociación entre la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico esto podría invertirse e, incluso, se encontraría antes del aumento de las cifras tensionales. La disfunción endotelial establecida altera el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, factores procoagulantes y anticoagulantes, mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, así como estimuladores e inhibidores del crecimiento celular, que tienen como base a la activación del sistema renina-angiotensina, el estrés oxidativo y al estrés de rozamiento.

El tratamiento oportuno para mejorar la disfunción endotelial ha demostrado efectos benéficos al disminuir el riesgo cardiovascular y, por lo tanto, la morbilidad y mortalidad. Los IECAS, bloqueadores de los receptores AT<sub>1</sub>, calcioantagonistas, etc., han demostrado mejoría de la disfunción endotelial al evitar la progresión de la aparición temprana de aterosclerosis.

### **REFERENCIAS**

1. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:211-17.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
3. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
4. Barrios G, Del Portillo H, León J. Algunos aspectos biológicos del endotelio. *Rev Col Cardiol* 1998;6:151-7.
5. Vehkavaara S. Identification and treatment of endothelial dysfunction and cardiovascular risk markers in disorders of glucose metabolism and in postmenopausal women. Academic dissertation 2001. Disponible en: <http://ethesis.helsinki.fi>
6. Jang Y, Lincoff AM. Cell adhesion molecules in coronary

- artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1591-601.
7. Takeich M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1451-5.
  8. Cibulski MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788-91.
  9. Luescher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;(Suppl.II):3-10.
  10. Vanhoutte G, Perrault L, Vilaine JP. Disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular. 2000. Disponible en: <http://www.antioxidants.com.ar>
  11. Pepine JG. Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 1998;21:795-9.
  12. Granger JP, Alexander BT. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 2000;168(1):161-8.
  13. Navarro J, Cachofeiro V, Maeso R, Lahera V. Calcioantagonistas y disfunción endotelial. *Hipertensión* 1998;15:179-80.
  14. Kaski JC. Syndrome X- an early form of cardiomyopathy? The Netherlands: Kluwer Academic Publishers 1994;pp:125-36.
  15. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamatiopoulos SF, Mouloupoulos SD. Disfunción endotelial vascular periférica en pacientes con angina de pecho y coronariografía normal. *JACC* 1998;7(4):207-11.
  16. Morris SJ, Shore AC. Skin blood flow response to iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanism. *J Physiol* 1996;496:531-42.
  17. Pepine CJ. Why vascular biology matters. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl):5k-9k.
  18. Reinhart K, Bayer O, Brunkhost F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(5):S302-12.
  19. Gurfinkel EP, Bozovich GE. Marcadores séricos de la actividad inflamatoria como factores predictivos de los episodios cardiovasculares. *Cardiovascular Risk Factors* 2000;9(2):141-9.
  20. Ridker PM, Cushman M, Stampher MJ, *et al.* C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
  21. Miyazaki H, Matzuoka H, Cooke JP, Usui M, Useda S. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
  22. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl):10K-15K.
  23. Blake G, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
  24. Pradhan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker PM. C reactive protein interleukin 6, and risk of developing type 2. *Diabetes mellitus* 2001;286:327-34.
  25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
  26. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, *et al.* Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344(8914):14-18.
  27. Lacourciere Y, Belanguer A, Godin C, Halle JP, *et al.* Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetes with early nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:762-69.
  28. Stehouwer C, Gall MA, Twisk J, Knudsen E, Emeis J, Parking HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1157-65.
  29. Rovira E. Marcadores de riesgo en la hipertensión arterial: la microalbuminuria a debate. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;10(4):194-99.
  30. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:308-12.
  31. Hypertension and Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five years findings of the hypertension, detection and follow program. Reduction in mortality in persons with high blood pressure, including hypertension. *J Am Med Assoc* 1979;242:2562-71.
  32. MRC working party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405-12.
  33. SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1991;265:3255-64.
  34. Staessen JA, Fagard R, Thies L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and reactive treatment for older patients with isolated systolic hypertension (SYST-EUR Trial). *Lancet* 1997;350:754-64.
  35. Osanai T, Fujita N, Fujiwara N, Nakano T, Takahashi K, Guan W. Cross talk of shear-induced production of prostacyclin and oxide in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H233-H238.
  36. Urbich C, Fritzenwanger M, Sella AM, Dimmeler S. Laminar shear stress upregulates the complement-inhibitory protein clustering: a novel potent defense mechanism against complement-induced endothelial cell activation. *Circulation* 2000;101:352-5.
  37. Urbich C, Mallat Z, Tedgui A, Sella A, Dimmeler S. Upregulation of the inhibitory adapter protein TRAF3 by shear stress blocks CD40-mediated endothelial cell activation. *Circulation* 2000;102:115.
  38. Chappel DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Cir Res* 1998;82: 532-9.
  39. Alcasena MS, Martínez J, Romero J. Hipertensión arterial sistémica: fisiopatología. *Anales Sis San Navarra* 1998; 21(Supl. 1):7-18.
  40. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Cir Res* 2001;88:877-87.
  41. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensive. *Hypertension* 2000;35:1049-54.
  42. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muesan M, Valentin U, Cimino A, *et al.* Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103(9):1238-44.
  43. Ingaramo R, Bendersky M. Enfermedad arterial obstructiva periférica e hipertensión arterial. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 2001;30(2):223-36.

44. Wang HD, Xu S, Johns DG, Du Y, Quinn MT, Callate AJ, Cohen RA. Role of NADPH oxidase in the vascular hypertrophy and oxidative stress response to angiotensin II in mice. *Cir Res* 2001;88:947-53.
45. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002;346(25):1999-2001.
46. Kirmayr K, Ortiz R, Passardi F, Romero C. El sistema renina angiotensina, estrés oxidativo y endotelina en el desarrollo de la hipertensión arterial. *Boletín del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial* 2001;1:10-14.
47. Hirata Y, Satonaka H. Hypertension and oxidative stress. *JAMA* 2001;44(12):540-5.
48. Rigla M, Pérez A, De Leiva A. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación e hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;10(5):296-302.
49. Jerjes SC. Hipertensión arterial y factores trombóticos. *Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión* 1999;1:17-18.
50. Lip GY, Blann AD, Jones AF, *et al.* Relationship of endothelium, thrombogenesis, and haemorrhology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997;80:1566-71.
51. Gregory YH. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. *Hypertension* 2000;36:975.
52. Lip GYH, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited. *Circulation* 2000;101:218-20.
53. Lee AJ. The role of rheology and haemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:767-76.
54. Lip GYH, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. *J Hum Hypertens* 1994;8:693-701.
55. Makris TK, Stavroulakis GA, SDafni UG, *et al.* ACE/DD genotype is associated with hemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability and endothelial dysfunction in patients wit untreated hypertension. *Am Heart J* 2000;140:760-5.
56. Farmer JA, Torre-Amione G. El sistema renina angiotensina como factor de riesgo de la enfermedad de las arterias coronarias. *Current Atherosclerosis Reports* 2001;2:60-68.
57. Lip GYH. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999;333:4-6.
58. Lip GYH, Beepers D. Should patients with hypertension receive antithrombotic therapy? *J Intern Med* 2001;249:205-14.
59. Tigersted R, Bergman PG. Nere-Und Kreislauf. *Skandinavisches Archiv fur Physiology* 1898;8:223-71.
60. Rigat B, Hubert C, Alhenc Geals F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343.
61. Bohem M, Nabel E. Angiotensin converting enzyme 2: a new cardiac regulador. *N Engl J Med* 2002;347(22):1795-7.
62. Bernstein KE. Two access and heart. *Nature* 2002;417(20):799-802.
63. Ferrario CM, Chapel MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counter-regulatory actions of angiotensin (1-7). *Hypertension* 1997;30:535-41.
64. Santos R, Tomagnini K, Bosco PJ, Bader M, Simoes A. Interactions between angiotensin (1-7), kinins, and angiotensin II in kidney and blood vessels. *Hypertension* 2001;38(part 2):660-4.
65. Lara TJ. La función biológica de las otras angiotensinas. *Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión* 1999;1:11-12.
66. Nickenig G, Harrison D. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002;105:393-6.
67. Esper R. El antagonismo farmacológico de los receptores AT-1, una nueva forma de tratamiento y control de la presión arterial. *Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión* 1999;2:15-18.
68. Roselli C. La magnitud del problema de la enfermedad renal asociada a hipertensión arterial. Indicadores de progresión de daño renal. *Boletín de la Red Latinoamericana de Hipertensión* 1999;2:11-14.
69. Cachofeiro Ramos, De las Heras Jiménez V, Cediel Gil, Vázquez-Pérez E, Sanz-Rosa S, Oubiña Romeo D. Papel de la angotensina II en el desarrollo aterosclerótico: efecto de su bloqueo. *Hipertensión* 2002;19:311-20.
70. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994;46:325-415.
71. Miel T, Keaney J. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001;104:1571-4.
72. Cardillo C, Campia U, Crescence M, Kilcoyne RN, Bryant M, Panza JA. Improved endothelium-dependent vasodilatation alter blockade of endothelin receptors in patients wit essential hypertension. *Circulation* 2002;105:452-6.
73. Goto K, Fujii K, Onaka U, Fujishuima M. Renin-angiotensin system blockade improves endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension* 2000;36(4):575-80.
74. Koseki C, Imai M, Hirata Y, Yanagisawa M, Masaki T. Autoradiographic distribution in rat tissues of binding sites for endothelin: a neuropeptide? *Am J Physiol* 1989;256:R858-66.
75. Imai T, Hirata Y, Eguchi S, *et al.* Concomitant expression of receptor subtype and isopeptide of endothelin by human adrenal gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:1115-21.
76. Cozza EN, Gomez Sanchez CE, Roccking MF, Chiou S. Endothelin binding to cultured calf adrenal zona glomerulosa cells and stimulation of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1989;84:1032-5.
77. Rossi GP, Albertin G, Bova S, *et al.* Autocrine-paracrine role of endothelin-1 in the regulation of aldosterone synthase expression and intracellular Ca in human adrenocortical carcinoma. *Endocrinology* 1997;138:4421-6.
78. Kramer BK, Schricker K, Scholz H, *et al.* Role of edothelins for renin regulation. *Kidney Int* 1996;55(Suppl):S11-S121.
79. Ito S, Juncos LA, Nushiro N, Johnson CS, Carretero OA. Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in afferent arterioles. *Hypertension* 1991;17:1052-56.
80. Egado J, Hernández-Presa MA, Tuñón J, Blanco-Colio LM, Ortego M, Susuky Y, *et al.* El factor de transcripción kB (NF-kB) y las enfermedades cardiovasculares. *Cardiovascular Risk Factors* 2000;9(2):92-103.
81. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89(Suppl):3A-10A.
82. Tabibiazar R, Jamali A, Rockson S. Formulating clinical

- strategies for angiotensin antagonism: A review of preclinical and clinical studies. *Am J Med* 2001;110:471-80.
83. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, *et al.* The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl): 1L-20L.
  84. Weiss D, Sorescu D, Taylor R. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):25C-32C.
  85. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;17:1595-607.
  86. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998;15:539-53.
  87. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Diabetes* 2001;250:105-20.
  88. Grupo de Estudio del Síndrome Metabólico. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999;10(1):3-18.
  89. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Med Int Mex* 2002;18(1):12-41.
  90. National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2001. NIH Publication 01-3670.
  91. Khan CR. The insulin receptor, insulin action and the mechanisms of insulin resistance in diabetes and atherosclerosis. In: Schwartz CJ, Bom GV (eds). *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. London, UK: Current Science 1995.
  92. Lieberman J, Sastre A. Serum angiotensin-converting enzyme: elevations in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;93:825-6.
  93. Haller H. Introduction. The postprandial state: how glucose and lipids may affect atherosclerosis and cardiovascular disease. *Diabetic Med* 1997;14:S5.
  94. Axelrod L. Insulin, prostaglandins and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes* 1991;40:1223-7.
  95. Hue-M, Levin ER, Pedram A. Insulin stimulates production and secretion of endothelin cells. *Diabetes* 1993;42:351-8.
  96. Scherrer U, Owlya R, Lepori M. Body fat and sympathetic nerve activity. *Card Drug Ther* 1996;10:215-22.
  97. Scherrer V, Sarturi C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997;96(11):4104-13.
  98. Zize B, Poredos P. Insulin resistance and endothelial dysfunction in hypertensive patients and normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med* 2001;249:189-97.
  99. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1468-74.
  100. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intrarterial N<sup>o</sup>-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: The nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992;10:1025-1031.
  101. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, *et al.* Type 2 (non insulin-dependent) Diabetes-mellitus hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
  102. Schiffrin E. Effect of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction in hypertension. *Am J Hypertens* 2000;4(2):2-3.
  103. Bragulat E, De la Sierra A, Antonio MT, Jimenez W, Urbano-Marquez A, Coca A. Effect of SALT intake on endothelium derived factors in a group of patients with essential hypertension. *Clin Sci* 2001;101:73-78.
  104. Bragulat E, Rebollo A, Larrouse M, De la Sierra I. Efecto de la ingesta de sal sobre la función endotelial y su relación con el fenómeno de la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial. *Hipertensión* 2002;19(1):6-11.
  105. Saval N, Botey A, Poch E. Especificidad de acción de la aldosterona e hipertensión arterial. *Endocrinol Nutr* 2003;50(1):14-18.
  106. Dandona P, Karne R, Ghanim H, *et al.* Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to amino acids. *Circulation* 2000;101:122-4.
  107. Tzemos N, Lim P, MacDonald T. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;5:511-4.
  108. Münzel T, Keaney JF. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001;104:1571-4.
  109. Mancini G, Gregory C, Macaya C, Blair J, Pucillo A, Carere R. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (trial on reversing endothelial dysfunction) study. *Circulation* 1996;94(3):258-65.
  110. Eduardo F. Disfunción endotelial e hipertensión. *Hipertensión* 1998;7(1):8-12.
  111. Schiffrin E, Bae JP, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000;101:1653-9.
  112. Prasad A, Tupas-Habib, Schenke T, Mincemoyer W, Panza J, Waclavin M, *et al.* Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000;20:2349-54.
  113. Pepine C, Handberg M. The vascular biology of hypertension and atherosclerosis and intervention with calcium antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Cardiol* 2001;24(Suppl.V):v1-v5.
  114. Glasser S. Hypertension syndrome and cardiovascular events: high blood pressure is only one factor risk. *Postgrad Med* 2001;110(5):29-36.
  115. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, *et al.* Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:2212-8.
  116. Lembo G, Vecchione C, Izzo R, *et al.* Noradrenergic vascular hyperresponsiveness in human hypertension is dependent on oxygen free radical impairment of nitric oxide activity. *Circulation* 2000;35:936-41.
  117. Gokce N, Keaney JF, Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ, *et al.* Long term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary

- artery disease. *Circulation* 1999;99:3234-40.
118. Kugitama K, Motoyama T, Doi H, Kawano H, Hirai N, Soehima H, *et al.* Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1512-8.
119. Butler R, Morris AD, Velch JF, Hill A, Strhthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000;35:746-51.
120. Jarvisalo MJ, Thikka JO, Vasankari T, Mikkola J, Viikari JS, Hartiala JJ, *et al.* HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1999;147:237-42.
121. Laufs U, La Fata V, Plutski J, Liao JK. Upregulation endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
122. Egado J. Inflamación, aterosclerosis y estatinas. *Cardiovascular Risk Factors* 2000;9(2):71-73.
123. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450-7.
124. Álvarez de Sotomayor M, Herrera MD, Pérez-Guerrero C, Marhuenda E. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis. *Ars Pharmaceutica* 1999;40(4):217-31.
125. Motero CJ, Aristegui RU, Armada PB. Estatinas en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2002;19(09):400-5.
126. D'Uscio L, Quaschnig T, Burnett J, Lüscher T. Vasopeptidase inhibition prevents endothelial dysfunction of resistant arteries in SALT-sensitive hypertension in comparison with single ACE inhibition. *Hypertension* 2001;37:28-33.
127. Wassmann S, Laufs U, Stamenkovic D, Linz W, Stasch JP, Ahlbory K, Rösen R. Raloxifene improves endothelial dysfunction in hypertension by reduced oxidative stress and enhanced nitric oxide production. *Circulation* 2002;105:2083-91.
128. Lieberman EH, Gerhad MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, *et al.* Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-41.

## Artículo de opinión

# Instrumentos para mejorar la efectividad médica

Alberto Lifshitz\*

Si la cibernética se refiere a la organización efectiva de sistemas complejos,<sup>1</sup> la práctica clínica admite plenamente este calificativo. Es, efectivamente, un sistema complejo en tanto que consta de una intrincada red de procesos, cada uno de ellos con su dificultad intrínseca, que involucra peculiares relaciones interpersonales y que abarca una gran cantidad de variables para cada una de las decisiones.

### Las decisiones en medicina clínica

Lo que distingue a un clínico competente es, precisamente, su habilidad para tomar decisiones apropiadas en el momento oportuno.<sup>2</sup> Esta capacidad se adquiere, a veces, por el camino más inconveniente, el de los ensayos y errores, a pesar de que existen métodos e instrumentos más predecibles. Apenas estamos emergiendo de una larga tradición que no ha sido la más propicia para que los médicos desarrollemos tempranamente habilidades efectivas de decisión. Esta tradición incluye la defensa celosa de la libertad, de acuerdo con nuestra propia idea de ella,<sup>3</sup> el culto a la experiencia personal, no importa si está o no bien sistematizada, sometida a reflexión y análisis y sustentada en información científica vigente, y la ilusión de que somos autosuficientes y que todos los elementos necesarios para una buena decisión están, sencillamente, dentro de nuestra cabeza. Hoy en día apenas estamos entendiendo, por ejemplo, la necesidad de una regulación, el valor de la evidencia y la utilidad de asesorarse y consultar información.

Los argumentos para esta defensa de la libertad son la individualidad y unicidad de los casos y el impreciso concepto de "arte". La pretendida autosuficiencia y la confianza en el conocimiento acumulado han sido alimentadas por la tendencia memorística que ha dominado la

educación médica durante siglos y que supone que cualquier consulta a un texto o a un experto es un desdoro, sobre todo en público, o ante los pacientes. Todo el proceso de atención se ha venido sustentando en la omnisciencia y benevolencia hipotéticas naturales del médico y en la supuesta infalibilidad de sus juicios.

Hoy, en cambio, se admite que no es posible mantenerse al día, incluso ni con un depurado hábito de revisión sistemática de la literatura; que, más que memorizar información, hay que saber "acceder" a ella; que es más sabio aceptar las sugerencias sustentadas en conocimientos científicos que confiar en las intuiciones alimentadas por la experiencia; y que existe un proceso cibernético de toma de decisiones que, a partir de ciertas reglas, conduce a mejores soluciones por rutas más cortas.<sup>4</sup> El análisis de las diversas alternativas, de la probabilidad de los desenlaces y del valor de los eventuales resultados, puede contribuir a minimizar el componente caprichoso o discrecional de las decisiones. Ciertamente, la práctica clínica no puede soslayar la subjetividad, ya sea expresada en valores, preferencias, temores o aprehensiones, tanto de médicos como de pacientes, o bien como sesgos o heurísticos, pero también conviene reconocer que existen las estrategias para manejarlos e incluirlos.

Decidir es elegir entre alternativas competitivas. Los médicos tomamos decisiones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas; decidimos en dónde, cuándo, quién y con qué llevar a cabo un determinado procedimiento. La opción misma de esperar, de no actuar hasta tener más información es, en sí misma, una decisión.

En cada decisión se examina un conjunto de *alternativas* y un conjunto de consecuencias o *desenlaces*.<sup>5</sup> La elección de una de estas alternativas depende, por supuesto, de la estimación de sus consecuencias, tanto en términos probabilísticos como en los del valor que se le concede. Por ejemplo, si se elige entre operar o esperar en un caso de dolor abdominal con sospecha de apendicitis, las consecuencias pueden caer dentro de un rango que va desde que la enfermedad se alivie de manera espontánea a que se com-

\* Director General, Centro Médico Medisalud.

Correspondencia: Dr. Alberto Lifshitz. Prolongación Paseo de la Reforma núm. 19, col. Paseo de las Lomas, México, DF, CP 01330. Recibido: febrero, 2003. Aceptado: abril, 2003.

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

plique irreversible o gravemente. Para elegir entre las dos opciones se tienen que estimar las probabilidades de que ocurra cada una de las consecuencias previstas (qué tan probable es que se alivie por sí sola, qué tanto que siga igual y qué tanto que se complique) pero, además, darle un valor afectivo, estimativo y subjetivo, a cada uno de estos desenlaces, que en este caso no es muy difícil pues cualquiera acepta que tiene mucho más valor el que la enfermedad se resuelva por sí sola y que el menor valor lo tiene la complicación grave o irreversible. Hay, entonces, en cada decisión, elementos objetivos y otros subjetivos, ninguno de ellos más valioso que el otro. Sin embargo, también hay una gran cantidad de elementos incontrolados que, en teoría de decisiones, se denominan *estados de la naturaleza*. Éstos se definen como “factores que afectan el logro de los objetivos identificados y que se encuentran fuera del control del individuo que decide”. Este último es conocido como *decisor*.

Las situaciones de decisión se han clasificado, por una parte, en *programables* cuando ya hay suficiente experiencia a partir de que existe información adecuada y se han tenido que dar con una cierta repetición; en el otro extremo están las situaciones *no programables*, mal definidas, que sólo ocurren pocas veces, y para las cuales no existe una información suficientemente estructurada.

Las decisiones se pueden tomar en condiciones de *certeza* o *certidumbre*, cuando el decisor conoce con seguridad el estado de la naturaleza que ocurrirá. Las decisiones en condiciones de *riesgo* significan que se pueden asignar probabilidades de ocurrencia a los estados de la naturaleza o que existen varios de ellos relevantes, o bien que se pueden identificar todos los que sean pertinentes. Las condiciones de *incertidumbre* implican que se desconocen las probabilidades de ocurrencia de los distintos estados de la naturaleza. La investigación clínica, por ejemplo, puede convertir en condiciones de riesgo las que previamente eran de incertidumbre y puede, incluso, propiciar condiciones de certeza.

La estructuración de las decisiones puede hacerse mediante los llamados *árboles de decisión* en los que se expresan tanto las alternativas como las consecuencias, las primeras como nodos de decisión y las segundas como nodos de probabilidad.<sup>6</sup> Los árboles de decisiones plantean, de manera más o menos exhaustiva, las consecuencias probables de cada opción, de tal modo que al final se va viendo claramente cuál de las alternativas

es la mejor. Por ejemplo, ante un paciente hipertenso, una primera decisión es la de iniciar el tratamiento o realizar estudios para investigar hipertensión secundaria. Si se optara por la primera decisión, las alternativas son las de tratamiento farmacológico o no farmacológico; si se escogiera el primero, puede o no haber respuesta y si la hay (o no la hay) puede o no haber efectos colaterales de los fármacos, etc. Como puede verse en este ejemplo, un árbol de decisiones puede alcanzar una dimensión realmente grande. En el análisis de decisiones por computadora, a cada una de las opciones del árbol se asigna una probabilidad (por ejemplo, qué tan probable, estadísticamente, es la aparición de efectos colaterales de los fármacos antihipertensivos) y se asigna un valor numérico a la apreciación que se hace de los desenlaces (por ejemplo, qué tan deseable es para el paciente o para el médico no tener absolutamente ningún efecto colateral de los fármacos antihipertensivos, considerando que para algunas personas ciertos efectos adversos podrían ser intrascendentes, sobre todo en relación con la posibilidad de evitar complicaciones de la hipertensión).

Las decisiones en medicina comprenden varias dimensiones. Hay decisiones diagnósticas que implican desde seleccionar las pruebas más apropiadas para corroborar las hipótesis diagnósticas, hasta elegir entre varios diagnósticos, habilidad que se conoce desde hace mucho tiempo como “diagnóstico diferencial”. Las decisiones pronósticas han sido un tanto soslayadas por los médicos (y por la educación médica) a pesar de que para el paciente y sus familiares y amigos puede ser la información que más les importe. La estimación de los pronósticos se basa en el análisis individual del caso en cuestión y de las publicaciones que existen respecto de la enfermedad que lo ataca, y la habilidad que se espera del médico es la de saber combinar esta información para estimar probabilísticamente cómo le va a ir al paciente. Las decisiones terapéuticas, por su parte, implican una gran cantidad de preguntas: usar o no fármacos, a qué dosis, por cuánto tiempo, solos o en combinación, quién los administra, en dónde, etc.

Las decisiones tienen siempre una dimensión ética,<sup>7</sup> no sólo por la responsabilidad que implica seleccionar la mejor de las alternativas, sino porque suponen respetar al paciente, su autonomía, su capacidad de autodeterminación, su dignidad, su integridad; involucran una conciencia de los riesgos ecológicos, de las consideraciones económicas; de la capacidad del paciente y su familia para seguir los lineamientos prescritos, etc. En las decisiones hay elemen-

tos espaciales (¿en dónde? ¿en el hospital? ¿en su casa? ¿ambulatorio? ¿en la unidad de cuidados intensivos?), temporales (¿ahora? ¿después? ¿durante cuánto tiempo?), de persona (¿quién lo administra?), de cantidad (¿cuánto? ¿con qué intervalo?), de calidad (¿cuál de todos?), etc.

Como muchas veces sucede en la solución de problemas, casi siempre es más importante saber plantear las preguntas que encontrar las respuestas. Por lo tanto, un buen tomador de decisiones es quien actúa cotidianamente de manera reflexiva, planteándose preguntas e intentando resolverlas.

### **Sistemas de apoyo a las decisiones clínicas**

Las expresiones como “diagnóstico por computadora”, “terapia cibernética”, “decisiones por computadora” y otras han sido sustituidas, en general, por la de “sistema de apoyo a las decisiones clínicas”.<sup>8</sup> La realidad de estos sistemas no ha estado a la altura de las expectativas. No obstante, pueden ser una ayuda útil en la solución de problemas complejos y han contribuido enormemente a la mejor comprensión del sistema inteligente natural y del método clínico en particular. Evidentemente, estos sistemas no han mostrado suficientes evidencias de que las capacidades de la máquina puedan llegar a igualar las de la mente humana para enfrentar situaciones inesperadas,<sup>9</sup> integrar datos visuales y auditivos que revelen sutilezas de los problemas de los pacientes, o considerar aspectos éticos o sociales que frecuentemente son claves para tomar decisiones apropiadas. Al considerar los algoritmos, los heurísticos, las probabilidades condicionadas y el teorema de Bayes; al estar enlazados con bases de datos y al ordenar jerárquicamente el valor de la información, pueden ayudar al médico precisamente en la aplicación de estas herramientas en la solución de problemas clínicos concretos.

### **Medicina basada en evidencias**

Intentar que las decisiones se sustenten, en la medida de lo posible, en conocimientos que tengan la cualidad de evidencia científica (validez, confiabilidad) favorece que cada paciente reciba la mejor alternativa existente. El movimiento de la Medicina Basada en Evidencias tiende a desacreditar las decisiones basadas en la intuición, la experiencia no sistematizada, las tradiciones y las rutinas, y provee de un camino que, si se sigue ordenadamente, conduce a la información pertinente que, tras un proceso de adecuación, se aplica en la práctica cotidiana. Tal vez su aportación tras-

cienda el ámbito metodológico pues, al rescatar los conceptos de que siempre hay una que puede ser considerada como la mejor alternativa para el paciente, y que su búsqueda consciente y juiciosa es una responsabilidad ineludible de los médicos, se inscribe en un terreno de filosofía de la práctica médica que se afilia a los valores tradicionales de la profesión.

El sustento de la medicina basada en evidencias es la práctica reflexiva, la que permite plantear preguntas inteligentes y que desencadena una búsqueda orientada y eficiente, un análisis crítico de la información, la confrontación con las necesidades del paciente individual y la elección pertinente. Además, ha sido la respuesta al tan buscado vínculo entre la atención médica, la educación continua y la investigación.

Una de las definiciones de la medicina basada en evidencias señala que “constituye una actitud ante la práctica y el aprendizaje de la medicina, que ofrece una perspectiva sistematizada y moderna de la manera como se toman las decisiones relacionadas con la salud, tanto a nivel individual como poblacional, con el objeto central de ofrecer al paciente y a la sociedad la atención de mejor calidad posible, utilizando las estrategias de atención a la salud más efectivas, de acuerdo con los recursos disponibles”.<sup>10</sup>

En el campo de la medicina basada en evidencias se ha generado el concepto de “efectividad clínica” que se refiere a la aplicación de intervenciones que han demostrado ser eficaces, en los pacientes apropiados, oportunamente, y que mejoran los desenlaces y el valor del uso de los recursos. Esto se contrasta, naturalmente, con otro tipo de intervenciones, que no llenan estas características, y que constituyen muchas de las decisiones que hoy en día tomamos los médicos.

### **Epidemiología clínica**

La aplicación de las herramientas de la epidemiología clásica al contexto de la clínica, es decir de la atención de pacientes individuales, ha contribuido a una práctica médica más efectiva. Entendida como una herramienta de la atención médica y no tanto como una metodología de la investigación, la epidemiología clínica permite “endurecer” los datos clínicos para manejarlos como datos científicos, sistematiza la experiencia clínica, involucra los factores económicos en las decisiones, contribuye a estimar mejor los pronósticos y le da un sustento metodológico a la clínica tradicional.

## Protocolos

Aunque tiene varias connotaciones, un protocolo es un documento que expresa las acciones por realizar y la forma de hacerlo, de manera que sirve como marco de referencia para todos los que participan en el proceso. Los más conocidos son los protocolos de investigación, pero también los puede haber de atención médica. Los protocolos pueden incluir descripciones detalladas por escrito, diagramas de flujo, tablas de decisiones, o algunas otras formas de representar las instrucciones. La protocolización del trabajo médico ha permitido reducir las variaciones interobservador y mejorar la eficiencia de los métodos y procedimientos clínicos, sirve de guía para el que se incorpora a un grupo de trabajo, evita repeticiones y pasos innecesarios, promueve la sistematización no sólo del trabajo del grupo sino del trabajo individual, sirve de marco para la evaluación y de referencia para las dudas y el trabajo adquiere continuidad, aunque cambie el personal.

## Algoritmos

Los algoritmos son instrucciones precisas que se pretende sean ejecutadas por un procesador, ya sea humano o electrónico.<sup>11</sup> Suelen expresarse gráficamente con la simbología de los flujogramas, pero también se utilizan otras formas, como las matrices de decisión o las órdenes escritas. La partitura musical es un algoritmo destinado a ser procesado por el ejecutante. Es un conjunto de reglas para aproximarse a la solución de un programa complejo, estableciendo etapas individuales y definiendo como continua cada etapa a partir de la que le precede. Los seres humanos somos procesadores poco eficaces de los algoritmos, no sólo en la medida de los errores que cometemos, sino de las iniciativas para abandonarlos. Los algoritmos clínicos son protocolos escritos paso a paso para la gestión en salud. En la práctica clínica tendría que tener la suficiente flexibilidad para situarse al margen del algoritmo si ello es más conveniente al paciente, pero también es cierto que, con ese pretexto, se pueden justificar proceder caprichosos o sin sustento. En el cuadro 1 se pueden ver las ventajas y desventajas de los algoritmos clínicos.

Dado que los médicos somos deficientes procesadores de algoritmos se ha propuesto que los que se relacionan con instrucciones clínicas se califiquen de “prescripciones cuasalgorítmicas”. Siguiendo a Feinstein,<sup>12</sup> los algoritmos clínicos debieran ser “suficientemente específicos para manejar las situaciones habituales, suficientemente amplios

para incluir las excepciones más comunes y suficientemente flexibles como para permitir decisiones individuales en casos raros”. Con esto se convierten prácticamente en guías clínicas.

### Cuadro 1. Ventajas y limitaciones de los algoritmos clínicos (Modificado de la referencia 3)

#### *El lado bueno*

Sistema cerrado, definido, inequívoco, que ordena al procesador (usuario) lo que debe hacer.

Utiliza definiciones y criterios claros para cada etapa.

Las órdenes son claras, lo que permite una participación mejor del personal de apoyo. Permite una adquisición sistemática de datos, clínicos y complementarios, su recuperación de bancos de datos y su interpretación.

Ayuda a organizar el razonamiento del clínico.

Representa una aproximación clara y económica al trabajo intelectual.

Permite unificar el trabajo de diferentes integrantes del equipo.

Altamente predictivos.

Identifican la ruta más corta.

#### *El lado malo*

Pueden ser difíciles de utilizar para diferentes personas, en lugares diferentes y cuando tratan a pacientes distintos de los de origen (“no viajan bien”).

Se llegan a utilizar sólo por justificar todo el trabajo que costó elaborarlos.

Tienen que ser casi perfectos.

Son difíciles de construir y preferentemente requieren un consenso.

Muchos están insuficientemente validados.

No existe información válida sobre su uso práctico.

Aplicable sólo al problema concreto para el que se construyó.

Vuelven mecánico el razonamiento.

## Guías de práctica clínica

Las Guías de Práctica Clínica (CPG de sus siglas en inglés *Clinical Practice Guidelines*) o, simplemente, Guías Clínicas, son enunciados desarrollados sistemáticamente para auxiliar en sus decisiones al médico y al paciente acerca de las acciones apropiadas para circunstancias clínicas específicas.<sup>13</sup> Deben basarse en evidencias o, en su ausencia, en consensos, aunque éstos acarrear la desventaja de que la personalidad más seductora o más fuerte impone su criterio.

Las CPG deben tener los atributos de *validez*, es decir, que cuando se siguen conducen a los desenlaces en salud y costos proyectados, siempre y cuando otras condiciones se mantengan, *factibilidad* y *reproducibilidad*, es decir que dadas las mismas evidencias otro grupo de expertos produciría las mismas afirmaciones, y que dadas las mismas circunstancias son interpretadas consistentemente por los clínicos, *aplicabilidad clínica*, es decir que deben ser tan

incluyentes de poblaciones de pacientes apropiadamente definidas como de evidencias clínicas y científicas y de juicios de expertos, y deben señalar explícitamente a qué poblaciones se aplican, *flexibilidad clínica* o sea que deben identificar las expectativas conocidas o esperadas de sus recomendaciones y *claridad* o sea que deben usar un lenguaje que no sea ambiguo, definir con precisión los términos y utilizar modos lógicos y fáciles de seguir en su presentación. Se debe desarrollar con la participación de representantes de grupos clave afectados, ya sea en paneles para desarrollar las guías, proveer evidencias y puntos de vista o revisar borradores.

Las guías clínicas o guías de práctica clínica, por su parte, sirven de apoyo a los clínicos para tomar decisiones. No obstante, no todas han mostrado en la práctica su potencial de reducir las variaciones innecesarias,<sup>14</sup> pero ello parece depender de que no están bien construidas o no son implantadas adecuadamente o de ambas razones.

### El expediente clínico

El instrumento auxiliar de la efectividad médica más conocido es, sin duda, el expediente clínico. En nuestro país se ha regulado su manejo para permitir su uso médico, jurídico, de enseñanza, investigación, evaluación, administración y estadística.<sup>15</sup> Sin embargo, con las rutinas se ha ido convirtiendo en un instrumento poco efectivo, en la medida en que tiene una gran cantidad de datos superfluos que lo vuelven ilegible, de abreviaturas indiscifrables (a pesar de que la norma las prohíbe), de diálogos intrascendentes y, en cambio, suele carecer de información esencial. Y es que, en su versión más tradicional, el expediente rinde culto al paradigma de la exhaustividad que ha modelado la educación médica durante muchos años, y que ha prevalecido porque permite la enseñanza de la clínica aún a personas sin conocimientos de nosología, pues pospone cualquier interpretación hasta que se haya completado la recolección de la información. En estas circunstancias, cualquier dato es importante *a priori* y por ello se debe registrar. No obstante, conforme el médico adquiere experiencia va comprendiendo la necesidad de limitarse a lo importante, de tal modo que se cumple uno de los postulados de la cibernética de segundo orden con la contribución del observador o del procesador humano.<sup>16</sup>

Conviene distinguir el concepto de la historia clínica del documento que la contiene pues éste último parece hoy en día tan sólo un requisito administrativo. Las limitaciones

del expediente convencional dieron origen en su tiempo a variantes, como el expediente orientado por problemas<sup>17</sup> que, sin dejar de lado la exhaustividad, sí derivó su objetivo hacia la resolución de los problemas del paciente más que hacia un diagnóstico nosológico.

Hoy parece indispensable diseñar nuevos expedientes de acuerdo con los requerimientos de cada centro de atención, revitalizar la historia clínica como método y jerarquizar las necesidades de los pacientes.

### Epílogo

La práctica clínica ha transitado desde un ejercicio basado en la inspiración personal, la omnisapiencia y benevolencia naturales del médico hasta una experiencia sistemática, sustentada en el avance científico y tecnológico, presta para cambiar en cuanto surgen mejores alternativas, en constante búsqueda y sometida a evaluación, retroinformación y ajuste.<sup>18</sup> La variación entre las decisiones tomadas por uno u otro médico se justifica cuando hay diferencias entre uno y otro paciente pero no por los gustos de los médicos, las escuelas en que se formaron ni las rutinas en las que se hundieron. Al clínico se le mide hoy, por ejemplo, por la capacidad de utilizar los artefactos tecnológicos como complemento de sus habilidades clínicas, pero también por la de saber explotar la información con una postura crítica, y sacar provecho de herramientas e instrumentos auxiliares, como los que aquí se reseñaron y que la refinación del conocimiento pone hoy a su disposición.

### REFERENCIAS

1. Heylighen F, Joslyn C. Cybernetics and second-order cybernetics. En: Meyers RA (Ed): Encyclopedia of Physical Science and Technology. 38<sup>th</sup> ed. New York: Academic Press, 2001.
2. Field MJ, Lohr KN. The Inescapable Complexity of Decision making: Ethics, Costs, and Informed Choices. En: Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use. Washington: Institute of Medicine, 1992.
3. Lifshitz A. La acotada libertad de los médicos. *Prevención para la Salud* 2000;2(5):38-9.
4. Jenicek M. Análisis de decisión y toma de decisiones en medicina. Más allá de la intuición, el coraje y el olfato. En: Epidemiología. La lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson, 1996;pp:319-47.
5. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI. Medical decision making. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1988.
6. Gross R. Making medical decisions. An approach to clinical decision making for practicing physicians. American College of Physicians. Philadelphia, Pennsylvania, 1999.
7. Gutiérrez G. Ética y decisión racional. Madrid: Síntesis,

- 2000.
8. Musen MA, Shahar Y, Shortliffe EH. Clinical Decision Support Systems. En: Shortliffe EH, Perreault LE (Eds): Medical Informatics. Computer Applications in Health Care and Biomedicine. 28<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag, 2001;pp:573-609.
  9. Chimal C. La cibernética. México: Consejo Nacional de la Cultura y las Artes, 1999.
  10. Sánchez-Mendiola M. ¿Llegó la hora de la medicina basada en evidencias? Anales Médicos 2001;46:4-5.
  11. Knuth DE. Algoritmos. Investigación y Ciencia (Scientific American) 1979;6:42-53.
  12. Feinstein AR. An analysis of diagnostic reasoning. The construction of clinical algorithms. Yale J Biol Med 1974;1:5-32.
  13. The Change Foundation: Clinical Practice Guidelines. Definitions.
  14. Gundersen L. The Effect of Clinical Practice Guidelines on Variations of Care. Ann Intern Med 2000;133:317-9.
  15. Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación. 30 de septiembre de 1999.
  16. Heylighen F. Op cit.
  17. Weed LL. Medical Records, Medical Education, and Patient Care. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971.
  18. Pakman M. Las semillas de la cibernética. Obras escogidas de Heinz van Foerster. Barcelona: Gedisa, 1991.

## 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](http://www.amim.org.mx)**

## Caso clínico

# Quistes linfoepiteliales múltiples de la glándula parótida. Un padecimiento concomitante con infección por el VIH. Informe de un caso

Jorge Carrillo Guevara,\* María Elena de Urquijo,\*\* Daniel Hernández Salcedo,\*\*\* César Vázquez Gómez,\*\*\*\*  
Óscar Larraza<sup>1</sup>

### Resumen

Se comunica el caso de un paciente masculino de 46 años de edad, con un tumor en el cuello, quien antes de acudir a consulta padeció un cuadro infeccioso de las vías respiratorias altas, fiebre y aumento del volumen del cuello debido a la existencia de una masa preauricular ubicada en el lado derecho. Al realizársele una prueba de Western blot y PCR, éstas fueron positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana. La importancia de este artículo radica en la concomitancia de los quistes linfoepiteliales múltiples de la glándula parótida con el VIH.

**Palabras clave:** quistes linfoepiteliales múltiples de la glándula parótida, VIH.

### Introducción

En la actualidad, se calcula que aproximadamente 40 millones de habitantes del mundo están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1</sup> El 95% de éstos en países en vías de desarrollo. En América Latina existe aproximadamente 1,500,000 infectados, de los que cada año mueren 60,000.<sup>1</sup> Ante la creciente cantidad de casos, es de gran importancia reconocer que muchos pacientes desconocen su condición de portadores, hasta el momento en que se expresa alguna de las manifestaciones, ya sea sistémica o en sitios específicos como la piel, los pulmones, el tubo digestivo, el tejido linfoide, la cavidad oral o algunas otras regiones corporales.<sup>2</sup>

\* R1 de medicina interna.

\*\* Jefa del servicio de tomografía computada.

\*\*\* Medicina Interna.

\*\*\*\* R2 de Radiodiagnóstico.

<sup>1</sup> Jefe del servicio de patología.  
Clínica Londres, México, DF.

Correspondencia: Dr. Jorge Carrillo Guevara. Clínica Londres. Durango 50, col. Roma, CP 06702, México, DF.  
Recibido: septiembre, 2002. Aceptado: febrero, 2003.

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

### Abstract

It is reported the case of 46 years old male, with a tumor in the neck. Before assisting to consultation, patient had a upper airways' infection, fever and increasing of the neck volume due to a preauricular mass located in the right side. The Western blot and PCR tests were positive for the human immunodeficiency virus. The importance of the article lies on the concomitance of multiple lymphoepithelial cysts of parotid gland with the HIV.

**Key words:** multiple lymphoepithelial cysts of parotid gland, HIV.

El objetivo de este artículo es presentar un caso clínico de quistes linfoepiteliales parotídeos en un paciente portador del VIH. Esta manifestación se ha descrito como característica de la enfermedad y para el año 2000 se habían informado menos de 300 casos.

### Descripción del caso

Hombre de 46 años de edad, soltero, con un tumor en el cuello, que acudió a consulta debido a que seis meses antes había padecido un cuadro de infección de las vías respiratorias altas, con fiebre sin predominio de horario, acompañado de aumento del volumen del cuello debido a una masa preauricular ubicada en el lado derecho, no dolorosa, a la que no prestó atención. Recibió tratamiento con antiinflamatorios y antimicrobianos que le produjeron mejoría de los síntomas pero sin disminuir el tamaño de la masa, misma que creció progresivamente, sin otros datos característicos. Debido a esto fue hospitalizado para su estudio integral y manejo.

Entre sus antecedentes hereditarios de importancia se encontraron diabetes mellitus y cáncer de páncreas. Su tabaquismo era intenso desde los 18 años de edad, a razón de cuatro cajetillas de cigarrillos al día. Era alcohólico desde la

misma edad y llegaba a la embriaguez por lo menos una vez a la semana. Reportó ser alérgico a las sulfas y negó haber recibido transfusiones. Padecía hepatitis desde hacía 15 años, sin conocer el tipo. Sufrió, además, herpes zoster de repetición desde hacía un año. Se le tomó una biopsia del ganglio inguinal del lado izquierdo 20 años antes, sin diagnóstico aparente y como dato singular refirió padecer proctalgia desde hacía 12 meses, misma que se trataba con xilocaína e hidrocortisona tópicas y que le producían una mejoría parcial.

Al momento de la exploración física durante su ingreso, se le encontró consciente, alerta y orientado, con adecuada coloración de los tegumentos, sin facies característica. En el lado derecho de la cabeza y el cuello se apreciaba un tumor retroauricular de 5 cm de diámetro, redondo, con bordes bien definidos, móvil, doloroso a la palpación, con adenomegalias cervicales anteriores menores a un centímetro de diámetro, no dolorosas. Tenía pulsos carotídeos simétricos y sin soplos. Los campos pulmonares con estertores gruesos y sibilancias. También tenía crecimiento de los ganglios linfáticos inguinales, menores de 1 cm de diámetro, no dolorosos, móviles, redondos y de bordes bien definidos. En el resto de la exploración no se encontraron datos de interés diagnóstico.

En los exámenes de laboratorio efectuados a su ingreso se demostró leucopenia (4,100) y monocitosis de 12, pruebas de función hepática normales, tiempos de coagulación, química sanguínea y radiografía de tórax sin alteraciones.

Se le realizó una tomografía computada del cuello (figura 1) y, posteriormente, se tomó una biopsia en la que se documentó una proliferación linfoide exuberante, con formación de quistes linfoepiteliales múltiples (figuras 2 y 3). Posteriormente, el paciente aceptó que le realizaran una prueba de Western blot y PCR, que demostraron ser positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

## Discusión

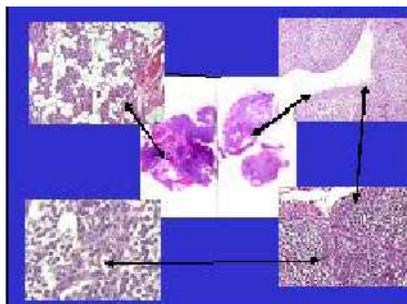
En la región parotídea pueden tener lugar diversos procesos benignos, pseudotumorales y malignos que se manifiestan como crecimiento local.<sup>3</sup>

En los pacientes con inmunodepresión se ha descrito tuberculosis parotídea, poco común y de difícil diagnóstico.<sup>4</sup> Además, no es raro encontrar linfomas asociados al VIH con los característicos síntomas A o B clínicos, esto debido a la inmunosupresión que ocasiona un descontrol

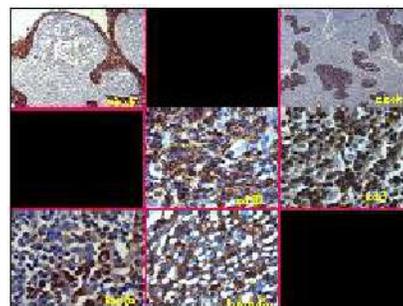
del crecimiento celular y que puede dar lugar a una proliferación exagerada de una clona celular.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Imágenes redondeadas de aspecto quístico dentro de la glándula parotídea derecha, asociadas a adenopatías submentonianas, en los espacios carotídeos cervicales posteriores y aumento de volumen del tejido linfático de la orofaringe.



**Figura 2.** En el centro hay un montaje de la biopsia parotídea. Se identifica tejido parotídeo residual (arriba a la izquierda), múltiples quistes (arriba a la derecha) y asociación de células epiteliales y linfocitos (lesión linfoepitelial).



**Figura 3.** Inmunohistoquímica. La proliferación linfoide es policlonal (reactiva) y con anticuerpos antiqueratina, se hace evidente el revestimiento epitelial de los quistes.

Por último, hay manifestaciones orales asociadas con el VIH, poco comunes, que se mencionan en la literatura (queilitis angular, candidiasis, leucoplaquia pilosa, sarcoma de Kaposi, úlceras orales y herpes simple).<sup>6</sup>

Los quistes linfopiteliales múltiples parotídeos se relacionan de manera consistente con infección por el VIH.<sup>7,8</sup> Quizá son ocasionados por el aumento de volumen del tejido linfóide intraparotídeo que, a su vez, infiltra a los conductos y forma lesiones linfopiteliales. Se han descrito grandes series de pacientes infectados por el VIH en diferentes estadios de la enfermedad, con un espectro continuo de cambios en el parénquima salival: infiltrados linfoides en el estroma, lesiones ductales linfopiteliales y quistes ductales que se originan por infiltración linfática secundaria del parénquima salival que ocasionan una lesión linfopitelial del conducto, con una hiperplasia basal que puede progresar a una lesión multifocal.<sup>11</sup> Las lesiones de esta afección son características en la imagen de la tomografía axial y el análisis histológico de ellas permite sospechar la infección por el VIH, aun cuándo ésta no se haya diagnosticado por medio de laboratorio.<sup>11</sup>

#### REFERENCIAS

1. Steinbrook RN. Beyond Barcelona - The Global Response to HIV. *Engl J Med* 2002; 347: 553-4.
2. Weinert M, Grimes R, Lynch D. Oral manifestations of HIV infection [Update]. *Ann Intern Med* 1996; 125(6): 485-96.
3. Mandel L, Tomkoria A. Differentiating HIV-1 parotid cysts from papillary cystadenoma lymphomatosum. *J Am Dent Assoc* 2000;131(6):772-6.
4. Vargas PA, Villalba H, Passos AP, Saldiva PH, Mauad T, Caiaffa Filho HH, *et al*. Simultaneous occurrence of lymphoepithelial cysts, cytomegalovirus and mycobacterial infections in the intraparotid lymph nodes of a patient with AIDS. *J Oral Pathol Med* 2001;30(8):507-9.
5. ABC of clinical haematology: Malignant lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia [Clinical Review]. *BMJ* 1997; 314(7087):1103-6.
6. Kim MK, Alvi A. Common head and neck manifestations of AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13(11):641-4.
7. Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Thelmo W, Jaffe BM. Benign lymphoepithelial lesions of the parotid. *Am J Surg* 1993;166(4): 403-6.
8. Chiang CH, Chiang FY, Lin CH, Kaohsiung JKH. Lymphoepithelial cyst of the parotid gland. A case report. *J Med Sci* 1998; 14(11):738-42.
9. Schmidt WA, Pohle HD, Lobeck H, Reichart PA. HIV-associated salivary gland diseases. Review of the literature and 3 case reports. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1997;1(2):82-85.
10. Rivas LMP, Javaloyas MM, Jimenez FX, Olivan M, Torramilans A, Catala Cl. Intraparotid lymphoepithelial cysts and the human immunodeficiency virus. *Rev Clin Esp* 1997;197(6):417-9.
11. Ihrler S, Zietz C, Riederer A, Diebold J, Lohrs U. HIV related parotid lymphoepithelial cysts. Immunohistochemistry and 3-D reconstruction of surgical and autopsy material with special reference to formal pathogenesis. *Virchows Arch* 1996;429 (2-3):139-47.

## Caso clínico

# Eritema multiforme y lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso

Elizabeth Vargas Frutos,\* Norma Rodríguez Martínez,\*\* Ernesto Alcántar Luna,\*\*\* Efraín Rodríguez Mora\*\*\*\*

### Resumen

La asociación del lupus eritematoso sistémico con las lesiones dermatológicas se ha reconocido y clasificado ampliamente. El eritema multiforme se clasifica como una lesión inespecífica con relación incidental, por lo que no se asocia como primera intención al encontrarse con esta enfermedad. Con base en estos argumentos se presenta este caso, en el que se describe a una paciente de 28 años de edad, con embarazo de 12 semanas y antecedente de aborto; la refirieron de un hospital general de zona por las lesiones dermatológicas de difícil control. Se identificó eritema multiforme complicado por impétigo. La paciente reaccionó en forma satisfactoria al tratamiento médico, pero siete días después sufrió aumento de la presión arterial sistémica y de la creatinina sérica, por lo que se sospechó lupus eritematoso sistémico y se corroboró con anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas, anti DNA positivos, C3 y C4 bajos. Se inició la terapéutica con bolos de metilprednisolona y hemodiálisis con mejoría importante; sin embargo, al cuarto día cursó con neumonía nosocomial y finalmente falleció. El eritema multiforme y el lupus eritematoso sistémico son poco comunes. En México, hasta el momento, no se ha reportado algún caso en el que el eritema multiforme sea la primera manifestación del lupus eritematoso sistémico.

**Palabras clave:** eritema multiforme, lupus eritematoso sistémico, embarazo.

### Descripción del caso

Mujer de 28 años de edad que ingresó al servicio de dermatología con embarazo de 12 semanas de gestación. El

### Abstract

The association of systemic lupus erythematosus with dermatologic lesions has been widely recognized and classified. Erythema multiforme is classified as unspecific dermatologic lesions with incidental association; therefore it is not related with this pathology the first time around. It is described the case of a 28-year-old patient with a 12-week pregnancy and clinical history of a previous abortion, referred from a general zone hospital due to the presence of dermatological disorders of difficult control. Erythema multiforme was identified and was complicated by impetigo, responding well to medical treatment; seven days later, the patient suffered increasing systemic arterial pressure and plasma creatinine, leading to suspect systemic lupus erythematosus, which was later confirmed by antinuclear antibodies, anticardiolipins and positive anti DNA, low C3 and C4. Treatment was initiated with methylprednisone in bolus and hemodialysis with significant improvement; however four days later she suffered nosocomial pneumonia and died. The presence of multiforme erythema and systemic lupus erythematosus is rare. To date in Mexico there are no reports of cases where erythema multiforme is the first manifestation of systemic lupus erythematosus.

**Key words:** erythema multiforme, systemic lupus erythematosus, pregnancy.

padecimiento inició seis semanas previas a su ingreso con dermatosis diseminada y simétrica que afectaba la piel cabelluda, los pabellones auriculares, el cuello, el tórax, las extremidades superiores e inferiores, las palmas y los bordes ungueales. Se constituía de ampollas, máculas, pápulas y vesículas de 0.5 a 3 cm de diámetro con contenido hialino, agrupadas en placas, algunas con secreción purulenta, bordes eritematosos de aspecto irregular y evolución aparentemente crónica (figuras 1 y 2). El tratamiento inicial fue con ampicilina, dicloxacilina, esteroides tópicos y soluciones secantes sin que hubiera mejoría, por lo que la refirieron al tercer nivel de atención, donde clínicamente se diagnosticó como eritema multiforme. Se realizó examen general de orina, cultivo y tinción de Gram de sedimento urinario, se confirmó el diagnóstico de infección en las vías urinarias. Se indi-

\* Residente de cuarto 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: Dra. Elizabeth Vargas Frutos. Sierra Grande núm. 1147, Col. Independencia, CP 44340, Guadalajara, Jalisco. E-mail: Elizabethudg@hotmail.com.

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

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

có curación diaria de la piel con clindamicina y clorfeniramina con buena evolución. A los siete días posteriores al ingreso cursó con elevación de la presión arterial (180/100 mmHg) e insuficiencia renal aguda.



**Figura 1.** Dermatitis diseminada y simétrica que afecta la piel cabelluda, los pabellones auriculares, el cuello y las extremidades.

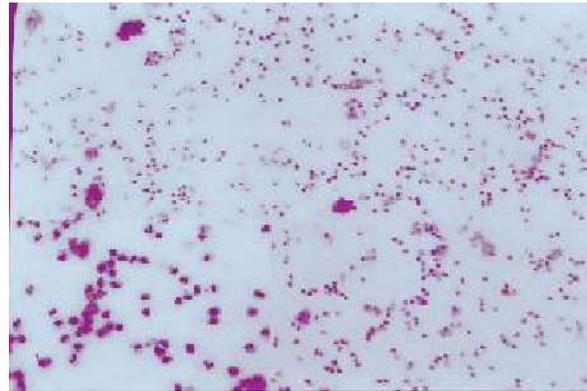


**Figura 2.** Úlceras periungueales compatibles con vasculitis y lesiones en "tiro al blanco".

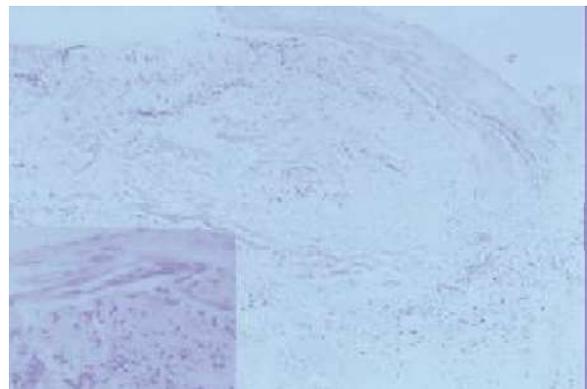
### Resultados de laboratorio

Hemoglobina 9.5 g/dL, plaquetas 90,000/mm<sup>3</sup>, albúmina de 1.8 g/dL, creatinina inicial 1.7 mg/dL hasta 7 mg/dL de forma paulatina. Examen general de orina: proteínas abundantes, cilindros hialinos moderados, 15 leucocitos por campo; anticuerpos antinucleares 1:160 patrón homogéneo, anti DNA 1:10, C3 26 mg/dL, C4 3 mg/dL. Factor reumatoide 11 UI/mL, proteína C reactiva 79 mg/dL, anticuerpos anticardiolipina IgG 13 GPL/mL, IgM 8 MPL/mL. Prueba de Tzank negativa para células acantolíticas e inclusiones virales (figura 3). Biopsia de piel: necrosis dermoepidérmica,

edema e infiltrado de la dermis compatibles con eritema multiforme (figura 4).



**Figura 3.** Prueba de Tzank negativa para células acantolíticas e inclusiones virales.



**Figura 4.** Biopsia de piel con necrosis dermoepidérmica, edema e infiltrado de la dermis compatibles con eritema multiforme.

### Tratamiento

Hemodiálisis, metilprednisolona y antimicrobianos con mejoría. Se refirió al servicio de reumatología. Cursó con neumonía nosocomial y falleció.

### Discusión

Las manifestaciones cutáneas aparecen incluso en 85% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico;<sup>1</sup> sin embargo, no surgen en forma aislada, ya que se relacionan con otras manifestaciones, como artritis, serositis y nefritis.<sup>2,3</sup>

El caso presentado inició con lesiones dermatológicas compatibles con eritema multiforme sin otra manifestación clínica ni de laboratorio. En la revisión bibliográfica se encontró un reporte de lupus eritematoso sistémico con

eritema multiforme descrito en 1922, en el que la paciente, una mujer joven con antecedente de lupus eritematoso, sufrió lesiones dermatológicas compatibles con eritema multiforme, sin tener la certeza de que fuera enfermedad única o correlacionada.<sup>4</sup> Casi cuarenta años después, en un estudio realizado por Rowell y colaboradores se encontró que, de 120 pacientes con lupus eritematoso sistémico, en cuatro se manifestó con características de eritema multiforme. En ese estudio se mencionó el síndrome de Rowell,<sup>5</sup> que tiene similitud clínica con el eritema multiforme, no así en los aspectos histológico y serológico,<sup>6</sup> por lo que se cataloga como una enfermedad independiente. Otra publicación reportó esta relación en gemelos idénticos.<sup>7</sup>

Hasta el momento de la investigación sólo quedaba en claro la asociación existente entre el lupus eritematoso sistémico y el eritema multiforme, pero no se encontró literatura que se relacionara con este caso.

Otro cuestionamiento que surge a partir de este caso es si existía algún detonante que explicara el eritema multiforme como manifestación inicial. Debido a que la paciente tenía antecedente de haber tomado ampicilina y dicloxacilina se buscó la relación con estos fármacos, pero no se encontró que fueran factores desencadenantes. En una publicación se menciona la asociación con la doxiciclina en pacientes con diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico.<sup>8</sup>

Las publicaciones actuales clasifican el eritema multiforme como una manifestación inespecífica de lupus eritematoso sistémico,<sup>7-10</sup> una de éstas es la publicación de Kapadia con un estudio realizado en Lahore, Pakistán, en el que se menciona el eritema multiforme en 2.5%.<sup>1</sup>

En la literatura no se menciona el eritema multiforme como la manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico, como en el caso presentado, en el que el eritema multiforme apareció cuarenta días antes de las manifestaciones compatibles con el lupus eritematoso sistémico, en una mujer joven, dentro del primer trimestre de embarazo y que, además, se complicó con impetiginización de las lesiones dermatológicas e infección en las vías urinarias, con una mejoría clínica y en los exámenes de laboratorio al inicio del

tratamiento, lo que indicó la ausencia de algún otro proceso nosológico. Sin embargo, la aparición abrupta de hipertensión arterial sistémica acompañada de insuficiencia renal aguda, sin antecedentes ni causa aparente, además de alteraciones clínicas y de laboratorio, como el edema generalizado, la plaquetopenia y proteinuria, indicaba hipertensión en el embarazo,<sup>4</sup> trastorno muy difícil de distinguir de un brote de nefritis lúpica. El deterioro clínico generalizado rápido, acompañado de anemia, disminución de C3 y C4, anticuerpos antinucleares y anticardiolipinas positivos, sugirió el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico,<sup>2-4</sup> por lo que se indicó hemodiálisis y bolos de metilprednisolona, con lo que se obtuvo una mejoría tan rápida como se había complicado, se trasladó al servicio de reumatología en donde siete días después falleció a causa de un proceso infeccioso pulmonar bacteriano.

#### REFERENCIAS

1. Yell J, Mguagbaw J, Burge S. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996;135:355-62.
2. Fitzpatrick J, Aeling JL. *Dermatology secrets in color*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996;pp:142-9.
3. Mork CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med F* 2001;77:157-65.
4. Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminatus haemorrhagicus. *Arch Dermatol Syphilol* 1922;6:466-75.
5. Rowell NR, Beck JL, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol* 1963;88:176-80.
6. Zeitouni NC, Funaro D, Clouthier RA, Gagné E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol* 2000;142:343-6.
7. Lawrence CM, Marshall TL, Byrne JPH. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme-like lesions in identical twins. *Br J Dermatol* 1982;107:349-56.
8. Lewis Jones MS, Evans S, Thompson CM. Erythema multiforme occurring in association with lupus erythematosus during therapy with doxycycline. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:245-7.
9. Kapadia N, Haroon T. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: study from Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol* 1996;35:408-9.
10. Marzano AV, Berti E, Gasparini G. Lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome and erythema multiforme-like lesions. *Br J Dermatol* 1999;141:720-4.

## Caso clínico

# Lagochilascariosis en un paciente con diabetes tipo 2. Evolución aguda y mortal. Reporte del primer caso en la literatura

Ernesto Román López,\* Óscar Rosas Carrasco,\* Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,\* E. Graciela Alexanderson Rosas,\*\* Virginia Soto Abraham,\*\*\* Ramón Santiago Santiago,\* Maribel Estrada Garrido,\*\*\*\* Eberth Aguilar Soza<sup>1</sup>

### Resumen

La lagochilascariosis es una enfermedad causada por el nemátodo *Lagochilascaris minor*, hasta la fecha se han descrito 68 casos en humanos en América del Sur y algunos en México. La manifestación habitual es un tumor en el cuello de crecimiento lento, purulento y con tendencia a formar fístulas, en ocasiones invade el sistema nervioso central, que en algunos casos evoluciona hasta la muerte. El caso clínico que se analiza es de un paciente masculino de 57 años de edad, residente de Chalco, Estado de México; campesino, con diabetes tipo 2 diagnosticada 16 años antes. El padecimiento inició con un nódulo en el cuello, no doloroso, al cuarto día se agregó edema facial de progreso rápido hasta extenderse al cuello y al tercio superior del tórax, con congestión vascular y rotura de capilares en la piel y alteración del estado de alerta. Por este motivo lo trasladaron al servicio de urgencias, llegó con estupor, inmediatamente sufrió paro cardioventilatorio que revirtió en tres minutos. Se mantuvo con ventilación mecánica, cursó con deterioro progresivo y falleció a las ocho horas de su ingreso. La autopsia reportó necrosis isquémica generalizada de la piel, el tejido celular subcutáneo en el tercio superior del tórax, el cuello y la cabeza con compresión extrínseca de vasos, se encontró *Lagochilascaris minor* adulto y abundantes huevos. Esta enfermedad se considera emergente. Cuando el tratamiento es oportuno la respuesta con albendazol es satisfactoria. Además, este paciente cursaba con diabetes tipo 2, nunca antes descrita en la literatura con evolución rápida y desenlace mortal.

**Palabras clave:** lagochilascariosis, *Lagochilascaris minor*, diabetes tipo 2, nemátodo.

### Introducción

En la actualidad, la lagochilascariosis se considera una enfermedad emergente en Latinoamérica. Es causada por el nemátodo *Lagochilascaris minor*, este parásito se encuentra también en gatos y perros de forma accidental, pero de manera habitual en animales salvajes, de ahí que se haya especulado que el medio de adquisición del parásito es el consumo de alimentos de animales salvajes que contienen las larvas enquistadas y están mal cocidos. Se han reportado 68 casos, principalmente en Brasil y algunos en México,

### Abstract

Lagochilascariosis is an illness caused by the *Lagochilascaris minor* nematode. So far, there have been 68 confirmed cases in humans in South America and some cases in Mexico. It is typically a purulent tumor present in the neck that grows slowly and fistulas, occasionally the central nervous system is invaded, which in some cases may lead to death. It is presented the case of a 57-year-old man, resident of Chalco, Estado de Mexico, peasant, diagnosed with diabetes type 2 for 16 years, began suffering with a nodule in the neck, not painful. During the 4<sup>th</sup> day he quickly shows progressive facial edema extending to the neck and third thorax superior, vascular congestion, breaking of capillaries in the skin and going in and out of consciousness, which was the reason he was transported to the emergency room in stupor. Immediately he went into cardiac arrest that reverted in 3 minutes. Under a mechanical ventilator with progressive deterioration, he died after 8 hours of his entrance. The autopsy reported: widespread ischemic necrosis of skin, subcutaneous cellular tissue in third thorax superior, neck and head with extrinsic compression of vessels and the presence of the adult *Lagochilascaris minor* and numerous eggs. This is an emergent illness. When treatment is opportune the answer with albendazol is satisfactory. This case is associated with diabetes type 2 and fast evolution and death are not described in the literature.

**Key words:** lagochilascariosis, *Lagochilascaris minor*, diabetes type 2, nematode.

todos con evolución crónica, mortales y han afectado al sistema nervioso central.<sup>1</sup>

### Descripción del caso

Paciente masculino de 57 años de edad, residente de Chalco, Estado de México, campesino, con diabetes tipo 2, con 16 años de diagnóstico, sin conocer su tratamiento de base, control metabólico o complicaciones crónicas.

El padecimiento se inició cuatro días antes de su ingreso al servicio de urgencias, al notar un nódulo en la cara lateral

derecha del cuello, no doloroso, de casi 3 X 3 cm. Por la mañana del día de su ingreso, de forma súbita y progresiva apareció un edema facial, inicialmente en los párpados y a las dos horas se extendió al cuello y al tercio superior del tórax, además de disartria, confusión, desorientación en tiempo, persona y lugar, por lo que acudió al servicio de urgencias, donde cursó con periodos de apnea que progresó a paro cardioventilatorio y revirtió a los tres minutos; la intubación se realizó sin dificultad y sin alteración de la vía aérea. Persistió el crecimiento del edema, así como la cianosis de la cabeza y el cuello, y la rotura de los capilares locales, que predominó en los párpados y pabellones auriculares.

Los exámenes de laboratorio reportaron: hemoglobina 12.4 g/dL, leucocitos 12,400/mm<sup>3</sup>, glucosa 337 mg/dL, creatinina 1.05 mg/dL, sodio 142 mEq/L, potasio 3.09 mEq/L, gasometría arterial con acidosis metabólica grave, saturación al 94.9%.

Posterior al paro cardioventilatorio revirtió a taquicardia sinusal e hipotensión arterial. Se inició el tratamiento con dopamina a dosis alfa, cristaloides y medidas generales. El paciente no reaccionó al manejo terapéutico y falleció a las ocho horas de haber ingresado. El reporte de la autopsia reveló necrosis isquémica generalizada en el cerebro, la piel, el tejido celular subcutáneo del tercio superior del tórax, en el cuello y la cabeza, compresión extrínseca de los vasos por la existencia de abundantes huevos y gusanos adultos del nemátodo *Lagochilascariosis minor*. En otros tejidos sólo se hallaron datos de daño crónico por la diabetes tipo 2.

### Antecedentes

El género *Lagochilascaris* se halló por primera vez en humanos en las muestras obtenidas de lesiones subcutáneas de dos pacientes en Trinidad y Tobago. Se conocen seis especies de este género: *L. major*, *L. turgida*, *L. buckleyi*, *L.*

*sprenti*, *L. sp* y *L. minor*, sólo esta última infesta a los humanos.<sup>1</sup> El género *Lagochilascaris* pertenece a la familia *Toxocaridae* y al orden *Ascaridida*. La lagochilascariosis humana sólo es causada por *L. minor* y se conoce a partir de Leiper en 1909. En la actualidad, se considera una helmintiasis emergente limitada al continente americano, pero sin ser un problema de salud pública. Tiene una distribución neotropical y hasta la fecha se han reportado 68 casos en América del Sur y Central, principalmente en Brasil, entre las regiones de los ríos Tocantins y Araguaia, considerados nichos ecológicos para el desarrollo de lagochilascariosis. Otros países que han reportado casos son: Costa Rica, Trinidad y Tobago, Colombia, Venezuela, Bolivia, Surinam y México, como es el caso de la rivera de Teseocoacán en Villa Azueta, Veracruz.<sup>2-4</sup> Esta parasitosis es prevalente en individuos de clases sociales económicamente pobres, sobre todo en áreas rurales, con malas condiciones de higiene y nutrición. En animales domésticos se ha observado de manera excepcional.<sup>5</sup>

### Parasitología

Estos parásitos son redondos. Los gusanos machos adultos miden de 5 a 17 mm de longitud y 0.19 a 0.60 mm de ancho, las hembras miden 20 a 60 mm de longitud y 0.2 a 0.81 mm de ancho; tienen tres labios desarrollados grandes, largos y sin denticulos, esófago cilíndrico que mide 1.5 mm de largo, el cordón lateral tiene forma de corazón, con vulva cercana a la mitad del cuerpo, consta de aletas laterales que forman una quilla que se continúa a lo largo de las líneas laterales. Los huevos tienen cubierta gruesa, son ovoides y miden 0.080 mm de largo y de 0.050 a 0.065 mm de ancho.<sup>6</sup>

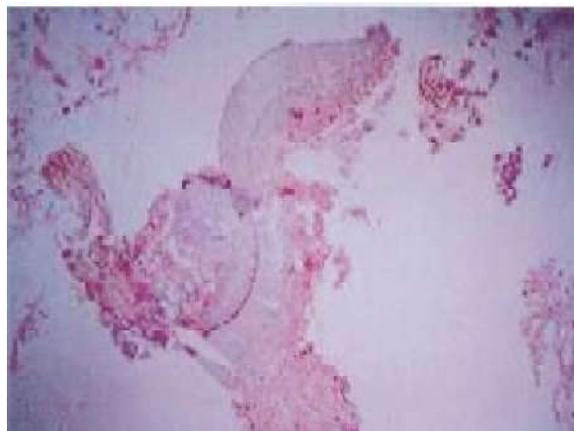


Figura 1. Imagen del parásito adulto por microscopía de luz.

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

\*\* Médico adjunto del servicio de medicina interna. Unidad 108.

\*\*\* Médico de base del servicio de patología. Hospital General de México O.D.

\*\*\*\* Médico cirujano general. Ejercicio privado de la profesión.

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de la especialidad de medicina interna. Hospital General de México O.D.

Correspondencia: Dr. Ernesto Román López. Calle cerrada de Granada núm. 2, Col. Los Padres (Cerro del Judío), CP 10310, México, DF. Tel.: 5585-9450. E-mail: erliquelme@prodigy.com.mx  
Recibido: febrero, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

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



**Figura 2.** Acercamiento del parásito adulto. Se observan los huevos característicos en la periferia.

### Patogénesis

En 1983 Smith y sus colaboradores<sup>1</sup> postularon que el mecanismo de infección era por la ingestión de comida no cocida o mal cocida de alimentos con larvas enquistadas; otra teoría incluye la ingestión de huevos infectantes del medio ambiente. El ciclo de vida no está del todo definido: los gusanos expulsan sus huevos y son eliminados en las heces. En condiciones apropiadas, como las zonas cercanas a los ríos, zonas deforestadas en climas neotropicales con suelos húmedos y sombra, estos huevos favorecen el desarrollo de las larvas, con una evolución aproximada de un mes para ser infectante, éstas pueden ingerirse por huéspedes intermedios, como roedores pequeños. Las larvas invaden el músculo esquelético en el que alcanzan un tamaño de 4 mm y en el lapso de un mes se vuelven infectantes para los humanos, con la eliminación de los huevos por el huésped definitivo en el mismo periodo.

### Cuadro clínico

La manifestación común es un absceso subcutáneo profundo, purulento, doloroso por varios meses, de predominio unilateral, en el que se observan los parásitos y habitualmente se eliminan a través de una fístula, incluso durante varios años, si no se trata no se relaciona con manifestaciones generales ni fiebre. Estos abscesos se localizan en el cuello, el oído, las mandíbulas, las amígdalas, las apófisis mastoides, los senos paranasales, la rinofaringe, los alvéolos dentales, la región sacra e, incluso, los pulmones y el sistema nervioso central. Los abscesos pueden contener

las diferentes etapas de evolución del parásito, por lo que se propone que se perpetúa por autoinfección y explica la infección crónica.<sup>1</sup>



**Figura 3.** Fotografía del paciente. Nótese la desproporción cefálica con el tronco por el edema, rotura de capilares, piel denudada.

### Diagnóstico

El examen anatomopatológico muestra como hallazgo constante los numerosos huevos, se observa un tejido granular con infiltración por las células plasmáticas, los neutrófilos, los macrófagos y los fibroblastos. En regiones distantes a la lesión principal se encuentran restos de parásitos con las características mencionadas. La identificación finalmente es difícil, ya que sólo patólogos y parasitólogos expertos pueden estar familiarizados con este tipo de parásito.<sup>1</sup> Ante la sospecha de infestación de otros órganos, debe solicitarse radiografía de tórax, senos paranasales, etcétera.

### Tratamiento

Se utiliza el tiabendazol a dosis de 30 mg/kg/d durante cinco días en dos tomas,<sup>4,7,8</sup> con lo que se espera haya respuesta en las primeras semanas con reducción muy lenta del absceso y completa mejoría hasta el quinto mes en promedio. Al mes de iniciado el tratamiento se recomienda un segundo ciclo de tiabendazol con las mismas especificaciones, ya que este tratamiento no elimina los huevos y para entonces habrá nuevos parásitos adultos. Un tratamiento más prometedor y accesible es con albendazol a dosis de 400 mg/d durante treinta días. En un caso presentado por Viera, en Brasil, se usó este medicamento combinado con antibióticos, con buenos resultados.<sup>2</sup>

### Conclusiones

La lagochilascariosis es una enfermedad poco conocida en México y en los países donde se han descrito la mayor parte de los casos se han observado formas crónicas o subagudas y con la afección más común: absceso crónico con fistulas en el cuello. Este caso mostró una conducta no descrita hasta el momento en la literatura, por su evolución aguda y progresiva, que se debió al gran número de huevos, el gusano adulto y probablemente una reacción vascular reactiva que explicaría el compromiso vascular tan grave, con isquemia global de la cabeza y el cuello, lo que causó la muerte. Es importante considerar también que la diabetes tipo 2, tampoco descrita, pudiera favorecer este tipo de aparición por la inmunosupresión asociada con esta enfermedad.

Como se mencionó, la identificación temprana conduce a una respuesta al tratamiento muy satisfactoria, por lo que ante un paciente proveniente de zonas de alto riesgo, con los hábitos alimentarios y ocupacionales mencionados, como factores de riesgo y las manifestaciones clínicas características, debe pensarse en este padecimiento y buscar intencionadamente el parásito con apoyo de los servicios de patología y parasitología, ya que tienen más experiencia en su diagnóstico. En la actualidad se descono-

cen muchos aspectos patogénicos y clínicos de esta enfermedad, por lo que se necesitan realizar más estudios para conocerla mejor.

### REFERENCIAS

1. Lanfredi RM, Frahia NH, Gomes DC. Scanning electron microscopy of *Lagochilascaris minor*. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 1998;93:327-30.
2. Viera MA. Relato de caso de lagochilascariosis humana procedente do Estado do Pará, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2000;33:87-90.
3. Olleg-Goig JE, Recacoechea M, Feeley T. First case of *Lagochilascaris minor* infection in Bolivia. Trop Med Inter Health 1996;1:851-3.
4. Vargas-Ocampo F, Alvarado-Alemán F. Infestation from *Lagochilascaris minor* in México. Int J Dermatol 1997;36:56-58.
5. Frahia NH, Leão RNQ, Costa FSA. Lagochilascariosis humana e dos animais domésticos. Zoon Rev Int 1989;1:25-33.
6. Sprent JFA. Speciation and development in the genus *Lagochilascaris*. Parasitology 1971;62:71-112.
7. Carrada-Bravo T. Avances recientes en el conocimiento de las enfermedades transmisibles en México. Gac Med Mex 1980;116:47-49.
8. Martínez-Marañón R. Un caso de lagochilascariosis. Memorias del VII Congreso Nacional de Parasitología. México: 1986; Resumen núm. 133.

## Caso clínico

# Parálisis periódica tirotóxica. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Alfredo Cabrera Rayo,\* Ricardo Juárez Ocaña,\*\* C. Hernández Hernández,\*\*\* B. Ficker Lacayo,\*\*\* M. Sánchez Pompa\*\*\*\*

### Resumen

La parálisis periódica tirotóxica se ha descrito con más frecuencia en hombres asiáticos. El cuadro clínico incluye parálisis generalizada, con conservación de la sensibilidad y se manifiesta luego de haber realizado trabajo físico excesivo o después de una comida abundante en carbohidratos. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico, estudios de laboratorio y gabinete que comprueben la disminución de la concentración sérica de potasio y la alteración específica de la tiroides. Se comunica el caso de un paciente masculino, con diagnóstico final de parálisis periódica tirotóxica y se presenta una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** parálisis periódica tirotóxica.

### Introducción

La parálisis periódica relacionada con tirotoxicosis o parálisis periódica tirotóxica es una complicación rara del hipertiroidismo.<sup>1</sup> El primer caso lo reportó Rosenfeld en 1902; posteriormente, Engel<sup>2</sup> y, más tarde, otros autores<sup>4,5</sup> apoyaron la relación entre la enfermedad tiroidea y la parálisis episódica no familiar. Este padecimiento se diagnostica más en individuos jóvenes asiáticos, entre quienes la frecuencia es diez veces mayor que en los occidentales; de hecho, en Japón y China 2 al 10% de los pacientes con tirotoxicosis sufren esta complicación.<sup>6,7</sup> La parálisis periódica tirotóxica rara vez se relaciona con episodios familiares. Afecta 20 ve-

\* Médico internista e intensivista.

\*\* Médico internista, jefe del servicio.

\*\*\* Médico residente de medicina interna.

\*\*\*\* Médico internista.  
Servicio de Urgencias Adultos, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Servicio de Urgencias Adultos, Hospital Regional 1° de Octubre. Avenida Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

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

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

### Abstract

Thyrotoxic periodic paralysis is often been described in Asian men. Clinical presentation includes widespread paralysis, with conserved sensitivity after excessive physical work or high carbohydrates meal. Diagnosis is based on the clinical history, physical exam, laboratory exams confirming decreased serum potassium and specific alteration of the thyroid gland. We report the case of a male patient with final diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis. We also review the related literature.

**Key words:** thyrotoxic periodic paralysis.

ces más a los hombres que a las mujeres. Se presenta entre los 20 y 40 años de edad.

Desde el punto de vista clínico es muy difícil distinguirla de la parálisis periódica hipocaliémica familiar,<sup>8</sup> misma que provoca parálisis episódica. Lo común es que afecte a la musculatura proximal de las extremidades y, a veces, también a la musculatura ocular, bulbar o respiratoria. De hecho, para hacer el diagnóstico diferencial debe descartarse la enfermedad tiroidea.

Por lo general, los eventos de parálisis periódica tirotóxica sobrevienen luego de una comida rica en carbohidratos o después de realizar ejercicio intenso.<sup>9</sup> Las manifestaciones clínicas incluyen: una aparición brusca que afecta los brazos, las piernas y los músculos del tronco, con síntomas que van desde una paresia leve hasta la parálisis total.<sup>10</sup> Los reflejos osteotendinosos se encuentran abolidos; sin embargo, se conserva la sensibilidad en todas sus formas. Llama la atención que a pesar de que la causa subyacente es el hipertiroidismo, los síntomas comunes relacionados con la tirotoxicosis son mínimos o inexistentes, lo que dificulta el diagnóstico.

Los exámenes de laboratorio reportan hipocaliemia, hipofosfatemia con incremento en la concentración de creatin fosfoquinasa en el suero y alteraciones en las prue-

bas de función tiroidea.<sup>11</sup> La mayoría de los pacientes muestra cambios electrocardiográficos de hipocaliemia.<sup>12</sup>

### Comunicación del caso

Paciente masculino de 45 años de edad, que acudió al servicio de urgencias en el mes de octubre del 2002. En el interrogatorio no refirió que tuviera antecedentes de enfermedades heredofamiliares o personales relevantes. A partir del mes de marzo del mismo año comenzó a percibir, en forma intermitente, una sensación de entumecimiento en el brazo izquierdo, acompañada de disminución discreta en la fuerza y sensibilidad, a veces relacionada con estados de tensión emocional o exceso de trabajo. Estas alteraciones suelen manifestarse, sobre todo, durante las mañanas, con una duración variable y recuperación de la normalidad en las siguientes horas.

Una semana antes de que el paciente fuera hospitalizado manifestó dolor muscular en ambos miembros pélvicos, además de debilidad muscular que se iniciaba en el miembro torácico izquierdo. Al poco tiempo el dolor y la debilidad se generalizaban hasta el límite de imposibilitar la realización de cualquier movimiento. A su ingreso al hospital se reportó que sus signos vitales tuvieron los siguientes valores: tensión arterial 120/70 mmHg, frecuencia respiratoria 20 por minuto, frecuencia cardíaca de 68 latidos por minuto y temperatura de 36°C. Durante el examen físico neurológico inicial el paciente se encontró con funciones mentales superiores generales y específicas normales, pares craneales sin alteración, conservación de la sensibilidad en todas sus formas y fuerza motora en grado 115 en los brazos y en las piernas. Los reflejos superficiales y profundos estaban abolidos, sin demostración de reflejos patológicos. En ese momento no se exploró la glándula tiroidea.

El reporte de los exámenes informó que la biometría hemática era normal, al igual que la química sanguínea, la gasometría arterial y el examen general de orina, no así las concentraciones de potasio sérico que se reportaron en 1.89 mEq/L (normal 3.50 a 5.00 mEq/L). La única alteración en el electrocardiograma fue el aplanamiento de la onda T.

Con base en el cuadro clínico y el reporte de laboratorio, se decidió la colocación de un catéter central percutáneo, y se inició la reposición de potasio por vía intravenosa. La infusión comenzó a pasarse a razón de 15 mEq por hora, con una vigilancia estrecha del monitoreo electrocardiográfico. Después de la infusión de 120 mEq de potasio intravenoso la recuperación clínica fue completa, con reversión de los

cambios electrocardiográficos. El potasio sérico de control se reportó en 4.4 mEq/L.

El paciente se dio de alta del hospital al término de 24 horas de observación, durante las cuales no se registró ninguna alteración clínica, de laboratorio o electrocardiográfica; por ello se consideró pertinente que podría continuar su recuperación en su domicilio. Se le proporcionó un suplemento farmacológico de potasio y se le citó para que posteriormente acudiera a una consulta de medicina interna, previa realización de estudios de laboratorio para pruebas de función tiroidea.

Debido a la mejoría clínica, el paciente suspendió el suplemento de potasio, por lo que cinco días después ingresó de nuevo a la sala de urgencias; esta vez por una cuadriparesia flácida. El reporte de las concentraciones de potasio sérico fue de 1.57 mEq/L, y el electrocardiograma mostró aplanamiento de la onda T. Se decidió su hospitalización en el área de medicina interna para observarlo y complementar los estudios diagnósticos. El reporte de laboratorio fue el siguiente: glucosa 110; creatinina 0.8; triyodotironina 2.82 ng/mL (normal 0.82 a 1.80); tiroxina total 14.7 mcg/dL (normal 4.50 a 12.50); hormona estimulante del tiroides 0.012 UI/mL (normal 0.40 a 5.60). No se solicitó la medición de las concentraciones séricas de anticuerpos antitiroideos.

El gammagrama tiroideo reportó: glándula tiroidea aumentada de tamaño en forma global, aumento en la captación del radiotrazador (Tc99m) y distribución homogénea del mismo sin zonas francas de hipo o hipercaptación. Los datos son compatibles con bocio difuso, probablemente tóxico.

Con base en la evolución clínica, el reporte de laboratorio y el gammagrama tiroideo, se comprobó el diagnóstico de tirotoxicosis. Sin embargo, el paciente nunca mostró datos clínicos evidentes y en la palpación de la glándula tiroidea siempre se sintió normal. El tratamiento se inició con 10 mg de metimazol administrados por vía oral cada ocho horas, 10 mg de propranolol por vía oral cada 12 horas; además, suplemento dietético y farmacológico de potasio.

Después de tres meses del tratamiento inicial, el paciente permanece asintomático.

### Discusión

La parálisis periódica tirotóxica es un padecimiento raro en el mundo occidental, que se manifiesta con episodios recurrentes de hipocaliemia y debilidad muscular.

A diferencia de la parálisis hipocaliémica familiar, la parálisis periódica tirotóxica rara vez se vincula con complejos

de antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés human leukocyte antigen). Cuando es así, se asocia con HLA - DRw8, A2, Bw22, Cw3, B5, DRw9, y Bw46.<sup>13</sup>

La enfermedad de Graves es el padecimiento tiroideo más relacionado; sin embargo, también se han descrito asociaciones con tiroiditis, tumores productores de hormona estimulante del tiroides y enfermedad tiroidea nodular.<sup>14</sup>

Existen factores precipitantes bien identificados, que incluyen: comidas copiosas con alto contenido de carbohidratos, periodos de reposo posterior al ejercicio físico extenuante, ingestión de etanol y administración de insulina o acetazolamida. Sin embargo, muchas de las crisis sobrevienen sin que se identifique el factor desencadenante.<sup>15,16</sup>

Las hormonas tiroideas estimulan directamente la bomba de sodio-potasio ATPasa por un mecanismo aún incierto.<sup>17</sup> Esta activación incrementa el flujo transcelular de potasio, lo que interfiere con la capacidad de este ión para promover la contracción muscular. Otros activadores de la bomba de sodio-potasio ATPasa incluyen a los agonistas beta adrenérgicos y a la insulina, que quizá explican el mecanismo por el cual el ejercicio y las comidas ricas en carbohidratos son factores desencadenantes de la parálisis periódica tirotóxica.<sup>18</sup>

Durante la crisis de un cuadro de parálisis periódica tirotóxica es común observar disminución de las concentraciones séricas de fosfato quizá debido al influjo intracelular de éste durante estados de activación adrenérgica aguda.<sup>19</sup>

El manejo incluye la administración de suplementos dietéticos y farmacológicos de potasio, que son necesarios para recuperar la función muscular y evitar las complicaciones cardiovasculares. El potasio puede administrarse combinado con cloruro o fosfato, considerando que las concentraciones séricas de fosfato también están disminuidas. Sin embargo, la mayoría de los autores propone la reposición sólo como cloruro de potasio, a través de un catéter central. La velocidad de infusión depende de la concentración sérica de potasio y de las manifestaciones electrocardiográficas.<sup>20</sup>

Durante la administración aguda de potasio debe recordarse que a diferencia de la parálisis hipocaliémica familiar, en la parálisis periódica tirotóxica las concentraciones corporales totales de potasio permanecen normales, por lo que la restitución debe realizarse cuidadosamente a fin de evitar una hipercaliemia iatrogénica.

El tratamiento del hipertiroidismo se basa en la administración de propranolol a dosis de 1 a 3 mg/kg/d por vía oral. Está demostrado que se absorbe rápidamente en el tracto

gastrointestinal e inhibe en forma competitiva y eficiente la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa y tiene una vida media corta de 3 a 6 horas.<sup>21</sup> A pesar de que los antagonistas beta-adrenérgicos no revierten los episodios de parálisis, su administración se recomienda para evitar futuros ataques y ayudar a controlar los síntomas de tirotoxicosis. El uso de metimazol a dosis de 10 a 20 mg por vía oral, cada ocho horas, es necesario para controlar en forma específica la liberación de hormonas tiroideas.<sup>22</sup> En situaciones como la ablación de la glándula tiroidea se requieren otras formas de tratamiento.

La utilidad de los suplementos de potasio administrados luego del inicio del tratamiento específico es motivo de controversia en virtud de que en esta enfermedad las concentraciones de potasio permanecen normales. A pesar de que la administración de espironolactona y acetazolamida es efectiva para disminuir la frecuencia de ataques agudos, la prescripción de ambos es también motivo de controversia puesto que puede deteriorar el cuadro clínico, por lo que es preferible no administrarlos.<sup>23</sup>

## Conclusión

La parálisis flácida hipocaliémica, incluso sin datos clínicos de tirotoxicosis, obliga a descartar esta enfermedad. Los ataques pueden ser precipitados por el ejercicio extremo o la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos; sin embargo, no siempre se espera encontrar el factor desencadenante. El diagnóstico se basa en una gran sospecha clínica, evaluación de electrolitos séricos y pruebas de función tiroidea. El tratamiento incluye betabloqueo y metimazol, rara vez es necesaria la ablación de la glándula tiroidea.

## REFERENCIAS

1. McFadzean AJS, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967;1:451-5.
2. Rosenfeld M. Akute aufsteigende Lahmung bei Morbus Basedow. *Berl Klin Wochenschr* 1902;39:538.
3. Engel AG. Thyroid function and periodic paralysis. *Am J Med* 1961;30:327-33.
4. Shishiba Y, Shimizu T, Saito T, Shizume K. Elevated immunoreactive insuline concentration during spontaneous attacks in thyrotoxic periodic paralysis. *Metabolism* 1972; 21: 285-90.
5. Miller JD. Nonfamilial hypokalemic periodic paralysis and thyrotoxicosis in a 16-year-old male. *Pediatrics* 1997;100: 207-10.
6. Venkat RR. Thyrotoxic periodic paralysis: A case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1999;17:43-45.
7. Satoyoshi E. Periodic paralysis in hyperthyroidism. *Neurology*

- 1992;14:746-52.
8. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS, et al. Hypokalemic paralysis. *Am J Emerg Med* 1992;10:143-8.
9. Berwaerts J, Verhelst J, Vanderbroocke M, et al. Thyrotoxic periodic paralysis, and unusual cause of hypokalemic periodic paralysis. *Acta Neurol* 1966;96:301-6.
10. Celani ME, Bonati ME. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis in a Caucasian male with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1995;18:228-31.
11. Saunders WB. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Emerg Med* 2001;19:118-21.
12. Lin SH, Lin YF. Propranolol rapidly reverses paralysis, hipokalemia and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:104-13.
13. Araya P, Silva C, Piraino P, et al. HLA antigens typification in two Hispanic patients with thyrotoxic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1996;19:677-8.
14. Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992;72:109-20.
15. Kodali VR. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1999;17:43-45.
16. Magsino CH. Thyrotoxic periodic paralysis. *South Med J* 2000;93:996-1003.
17. Vandergheynst F. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: a case report. *Acta Clin Belg* 2002;57:19-22.
18. Gallagher EJ. Is thyrotoxic periodic paralysis a "channelopathy"? *J Emerg Med* 1999;17:123-7.
19. Manoukain MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159:601-6.
20. Walters WA, Han SW, Schoffstall J. Thyrotoxic periodic paralysis in a Jamaican male. *J Emerg Med* 1999;17:47-51.
21. Yeung RT, Tse TF. Thyrotoxic periodic paralysis: Effect of propranolol. *Am J Med* 1974;57:584-90.
22. Levey GS, Klein I. Catecholamine-tyroid hormone interactions and cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1996;88:642-6.
23. Lee BW, Tan J, Yapit KJ, et al. Restriction fragment length polymorphism of the T cell beta-chain gene in Chinese patients with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis and Graves' disease. *Autoimmunity* 1995;21:241-4.

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

## Caso clínico

# Infección en la piel por una micobacteria atípica en una paciente con síndrome de Sheehan y diabetes mellitus. Reporte de un caso

Víctor Olmedo Canchola,\* Rosa del Ángel Cruz,\* David Sánchez Islas,\* José de Jesús Sardiñas H,\* Óscar Larraza,\*\* Manuel Ramiro Hernández\*\*\*

### Resumen

La infección por micobacterias atípicas es una enfermedad que predominantemente se observa en pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa. El caso clínico aquí reportado corresponde a una mujer de 62 años de edad, con síndrome de Sheehan y diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento sustitutivo a base de T3/T4 y prednisona; además, la combinación de glibenclamida y metformina. El padecimiento actual se inició con la aparición de lesiones dérmicas, de tipo nodular, localizadas en el lado izquierdo del tórax, no adheridas a los planos profundos y muy dolorosas a la palpación. Al principio se le prescribieron antiinflamatorios no esteroides sin que hubiera mejoría. Para descartar tuberculosis se le realizaron los exámenes correspondientes y todos resultaron negativos. Ante tal situación se tomó una biopsia y se hizo un cultivo de la lesión; enseguida se trató con rifampicina, isoniazida y pirazinamida durante cinco semanas, sin que hubiera mejoría. El reporte del cultivo y la biopsia fueron de infección por *Mycobacterium fortuitum* resistente a la pirazinamida, por lo que se cambió el esquema antimicrobiano a etambutol e isoniazida. Luego de recibir este tratamiento durante tres semanas se logró la remisión de las lesiones dérmicas. Por lo anterior, consideramos que es necesario pensar en la posibilidad de infecciones por micobacterias atípicas en los enfermos con lesiones dérmicas nodulares e inmunocomprometidos por cualquier causa.

**Palabras clave:** infección dérmica, micobacteria atípica, síndrome de Sheehan, diabetes mellitus.

### Introducción

La incidencia de la infección por micobacterias atípicas en la población general es baja; ocurre, aproximadamente, en 3

\* Servicio de medicina interna.

\*\* Servicio de patología.

\*\*\* Dirección médica.  
Clínica Londres, México, DF.

Correspondencia: Dr. Víctor Olmedo C. Clínica Londres. Durango 50, col. Roma, CP 06702, México, DF.

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

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

### Abstract

The infection by atypical mycobacterium is a disease observed predominantly in patients with immunosuppression by any cause. The present clinical case corresponds to a 62-year-old woman, with Sheehan's syndrome and diabetes mellitus type 2, and in treatment based on T3/T4 and prednisone, besides receiving a combination of glibenclamide and metformin. Her current disease initiated with the presence of wounds in skin of nodular type located in the left side of the thorax, non-adhered to deep planes and very painful to palpation. Initially patient was given non steroid anti-inflammatory drugs without obtaining recovery. In order to discard tuberculosis, the corresponding exams were done and all of them were negative. Before such situation, a biopsy was taken and a lesion culture was done. Patient was given rifampin, isoniazid and pyrazinamide during five weeks, without obtaining improvement. The report of the culture and biopsy were of infection by *Mycobacterium fortuitum* resistant to pyrazinamide, thus, antimicrobial approach changed to etambutol and isoniazid, and after three weeks of receiving this treatment dermal lesions reached the remission. We consider that it is necessary to think about the possibility of infections by atypical mycobacterias in immunocompromised patients with dermal nodular wounds.

**Key words:** dermal infection, atypical mycobacterium, Sheehan's syndrome, diabetes mellitus.

de cada 100,000 personas al año; sin embargo, la incidencia se incrementa en los pacientes inmunocomprometidos.<sup>1</sup> Los pacientes con infecciones por micobacterias atípicas casi siempre padecen enfermedad diseminada, por lo cual debe establecerse el diagnóstico temprano.<sup>2</sup>

Se comunica el caso de una mujer de 62 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome de Sheehan e infección en la piel por una micobacteria atípica.

### Comunicación del caso

Paciente femenina, de 62 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome de Sheehan, que

recibió tratamiento con T3-T4 a la dosis de 100 mcg/día, prednisona 10 mg/día, y glibenclamida/metformina 2.5/250 mg cada 8 horas. La paciente permanece con un control metabólico adecuado, con concentraciones de hemoglobina glucosilada inferiores a 7%. Su padecimiento actual se inició tres meses antes, con lesiones dérmicas en el lado derecho del tórax, de tipo nodular, eritematosas, no adheridas a planos profundos, de 1.5 X 1 cm, muy dolorosas a la palpación. Debido a esto se solicitaron exámenes complementarios que demostraron la existencia de levaduras escasas y leucocitos en orina. La búsqueda de BAAR en la orina y en la expectoración resultó negativa. El tratamiento se inició con antiinflamatorios no esteroides y se mantuvo durante dos semanas sin que se apreciara mejoría. Debido a esto último se le realizó una biopsia y un cultivo de la lesión, mismo que resultó ser compatible con infección por micobacteria. Se inició con tratamiento empírico durante cinco semanas con rifampicina-isoniacida-pirazinamida sin que se percibiera mejoría de las lesiones ni de los síntomas locales. Después de este periodo se recibió el reporte definitivo del cultivo en el que se identificó *Mycobacterium fortuitum* resistente a la pirazinamida, razón por la cual se cambió el tratamiento inicial por etambutol e isoniacida, combinación con la que se consiguió una mejoría evidente de las lesiones tres semanas después.

### Análisis y conclusiones

La mayor parte de las micobacterias atípicas se han aislado del medio ambiente y en el ser humano provocan infec-

ción con deficiencia inmunológica.<sup>1,3</sup> La sospecha de infección por micobacterias atípicas se basa en el fracaso del tratamiento convencional para tuberculosis y al descartarse, por cultivo, la existencia de *M. tuberculosis*.

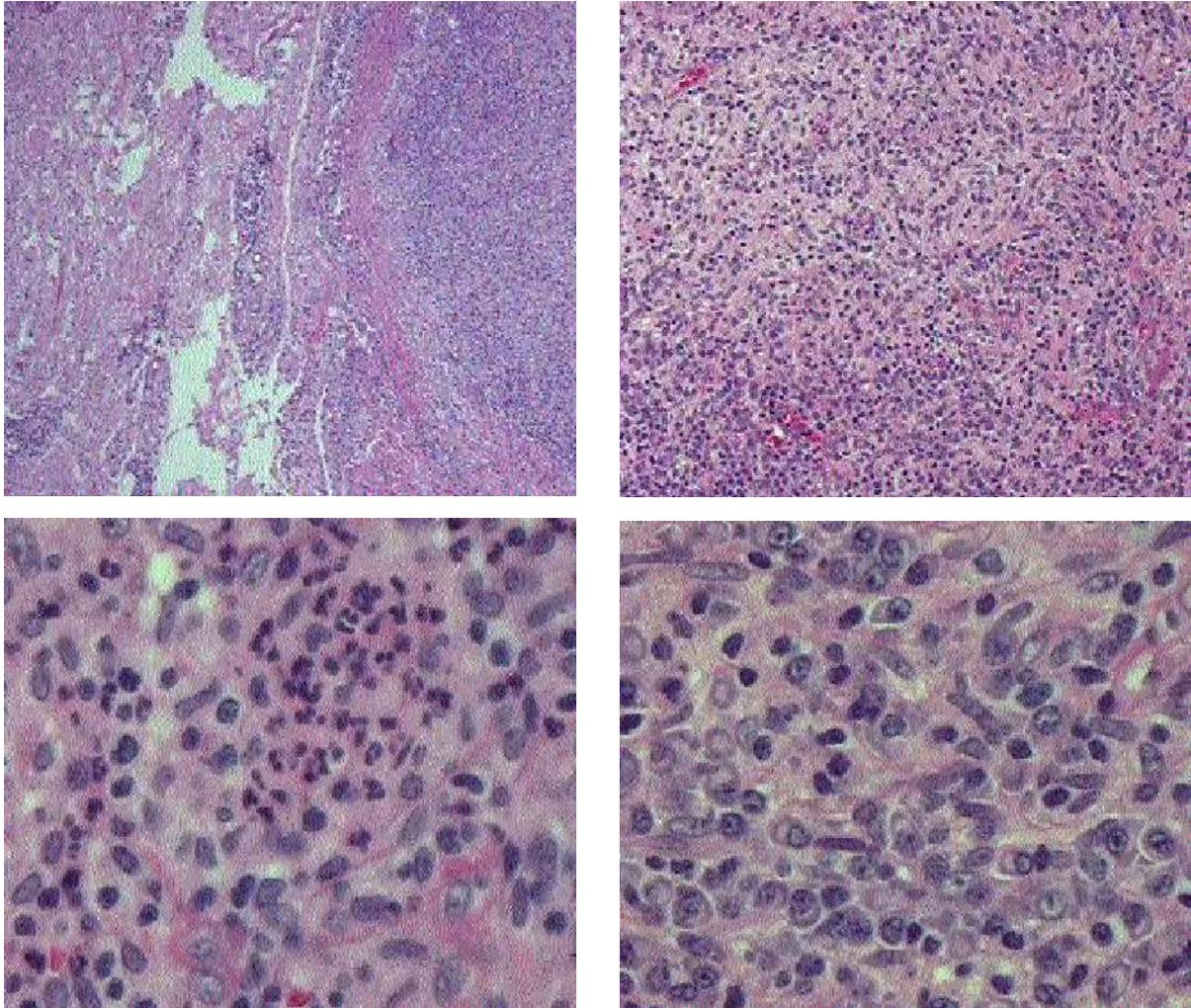
Para la búsqueda de micobacterias atípicas es necesario tomar varias muestras para cultivo de una misma lesión cerrada.<sup>4</sup> La infección cutánea por micobacterias atípicas es importante debido a lo inusitado de su presentación. Se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, que son quienes padecen la enfermedad diseminada. Los organismos implicados con más frecuencia en la infección cutánea son *M. fortuitum* complex, y *M. marinum*, mismos que se relacionan con lesiones con morfología variable, incluidas las lesiones nodulares diseminadas y las multicéntricas, los abscesos y las úlceras.<sup>2,4</sup> Las lesiones histopatológicas de las lesiones cutáneas incluyen infiltrados de neutrófilos y acumulaciones inflamatorias crónicas en forma de granulomas tuberculoides, con o sin fenómeno caseoso; se pueden encontrar depósitos fibrinoides que dependen del estadio de la enfermedad. Es importante mencionar que en el cultivo para micobacterias atípicas el tiempo de crecimiento es variable. Así, por ejemplo, para *M. fortuitum* es de 3 a 7 días. La principal fuente de infección es el agua y el polvo, y se encuentra mayor susceptibilidad en los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico o en los que padecen enfermedades crónicas, como diabetes mellitus, y requieren recibir periódicamente la aplicación de inyecciones.<sup>1,3,5</sup>



**Figura 1.** Lesión nodular eritematosa en la mano izquierda compatible con micobacteria atípica, en una enferma con síndrome de Sheehan y diabetes mellitus tipo 2.



**Figura 2.** Detalle de la lesión nodular eritematosa en la mano izquierda, compatible con micobacteria atípica, en una enferma con síndrome de Sheehan y diabetes mellitus tipo 2.



**Figura 3.** Estudio histopatológico de la imagen 2. Infiltrado de neutrófilos y acumulaciones inflamatorias crónicas en forma de granulomas.

En el caso particular de nuestra paciente encontramos que se trata de una mujer inmunocomprometida por la diabetes mellitus tipo 2 y el uso de esteroides, en quien se inició el tratamiento empírico sin que produjera una reacción satisfactoria. La mejoría se consiguió hasta que se logró la identificación definitiva y la sensibilidad antimicrobiana que permitieron la prescripción del tratamiento específico.

En los pacientes con lesiones dérmicas nodulares e inmunocomprometidos por cualquier causa debe tenerse en mente la posibilidad de infecciones por micobacterias atípicas.

#### REFERENCIAS

1. Clegg HW, Foster MT, Sander MT. Infection due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex after augmentation mammoplasty: clinical and epidemiological features. *J Infect Dis* 1983;147:427-33.
2. Ramirez JR, Barat A, Martin L. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:214-21.
3. Murillo J, Torres J, Bofill L. Skin and wound infection by rapidly growing mycobacteria. *Arch Dermatol* 2000;136:1347-52.
4. Kumate J. Infección por micobacterias atípicas y tuberculosis. *Manual de infectología*. 15ª ed. México: Limusa, 1998.
5. Kuritsky JN, Bullen MG, Brome CV. Sternal wound infections and endocarditis due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex. *Ann Intern Med* 1983;98:938-9.

## Rincón del internista

### La reina del sur

Arturo Pérez Reverte

18ª ed. México, Alfaguara, 2002.

El ingreso de un nuevo miembro a la Real Academia de la Lengua Española siempre ha sido motivo de noticia y no en pocas ocasiones de escándalo. En el año 2002 no pudieron ocupar un sitio un distinguido filólogo y un médico psiquiatra, escritor, porque ninguno reunió el número de votos requerido. Ese sitio y el ingreso de un nuevo miembro quedaron pendientes para una mejor ocasión. Sin embargo, en el año 2003 se propuso a Arturo Pérez Reverte para ocupar la vacante, popular escritor de novelas, gran vendedor de libros, con gran presencia entre la crítica y la prensa en general; la primera votación fue unánime lo que le valió el ingreso. Estaba seguro que su editora, muy famosa, y su editorial, la más fuerte de España, tenían preparada una gran fiesta para celebrarlo, siendo que se supone que ser aceptado es muy incierto y difícil, pero no fue así. ¿Acaso la Academia no es tan democrática o las casas editoriales la dominan?, el tiempo lo dirá.

En México, Pérez Reverte es una figura notable, con gran prensa y un sinnúmero de admiradores entre los críticos y los editorialistas. Sus obras anteriores, escritas con un lenguaje muy particular y antiguo, parecen poco imaginativas, sin embargo, *La reina del sur* es una novela actual, profunda, imaginativa y con un lenguaje rico, que hace acopio de los modismos tanto del noroeste mexicano, como del sur de España. Trata con precisión, acierto e ingenio el problema del narcotráfico, estudia y describe las terribles interconexiones que se procura la mafia para conseguir sus objetivos.

La protagonista es una mujer mexicana que se relaciona, de manera accidental, con las mafias de su país de las que, al morir su protector y amante, logra salir de manera aparentemente casual. Se traslada primero a Algeciras y Gibraltar, para después de la muerte de su nueva pareja, ingresar a la tristemente famosa prisión del Puerto de Santa María, donde se relaciona con potentados y adquiere habilidades para instalar un gran aparato financiero, administrativo y logístico que le permite, desde Andalucía, surtir de droga a media Europa.

El final es muy interesante, pues el autor, durante todo el texto, lo sustenta con un bien elaborado ambiente de intriga e incertidumbre en el que se entremezclan dos culturas locales: la española y la mexicana. Me parece que Élmer Mendoza, gran autor mexicano, aunque ni cercano en fama ni reconocimiento a Pérez Reverte, a quien dedica la obra, es parte fundamental en la adecuación de la parte mexicana de *La reina del sur*.

No cabe duda que debe leerse *La reina del sur* porque es una gran novela de este autor famosísimo y polémico, de quien hay que observar su actuación dentro de la Academia, no obstante diga que la *heroína* Teresa Mendoza, nacida en Culiacán, Sinaloa (México), es hija de padre español y madre *mejicana*.

**Manuel Ramiro H**

*Editor*

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



# INSTRUCCIONES PARA LA ELABORACIÓN DEL RESUMEN DE TRABAJOS LIBRES

1. **Título:** El título del trabajo debe ir al principio del resumen. No use mayúsculas salvo en la primera palabra o en nombres propios. No use abreviaturas en el título a excepción de acrónimos. Ejemplo:

Expresión de las citocinas proinflamatorias en células humanas de sangre periférica en pacientes con sepsis grave.  
**González-Canudas J, ( PRINCIPAL)** Díaz-Valencia J, Campos Chirino A, Paniagua Solis J, Rangel Fraustro S, Isibasi Araujo A. Unidad de Investigación Médica Inmunoquímica, Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", IMSS, México, DF.

2. **Autores y Adscripción:** Inmediatamente después del título escriba el nombre del primer autor y los coautores. Escriba el (los) apellido(s) seguidos de la(s) inicial(es) de cada autor, sin puntos después de las iniciales, separando a cada autor con comas. Resalte en **negritas** (bold) el nombre del autor principal. A continuación, escriba los nombres del hospital (y servicio o departamento) y la institución de adscripción, seguidos de la ciudad y el estado correspondientes. En caso de que participen autores de más de una institución (o más de un servicio o departamento en una misma institución), los nombres de los autores de cada una de ellas deberán ir seguidos de números arábigos secuenciales (como superíndices y sin espacios); los nombres de las instituciones (o servicios o departamentos) deberán ir en ese mismo orden y seguidos del número arábigo correspondiente en el mismo formato.
3. **No inserte espacios** entre el encabezado (título, autores, adscripción) y el cuerpo del resumen, ni entre las diferentes secciones del resumen.
4. El resumen será publicado en la Revista de la AMIM y aparecerá exactamente como sea enviado. **No exceda los límites del marco anexo.** Mecanografía en máquina eléctrica o de preferencia use impresora láser (tipo de letra Times New Roman 10-puntos) a espacio sencillo. El resumen debe ser informativo, separando en el texto las siguientes secciones: **Introducción, Objetivo, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones.** En caso de ser trabajo original de investigación, especifique el diseño del trabajo e incluya el análisis estadístico usado. Si emplea abreviaturas, defina su significado y escribalas entre paréntesis únicamente la primera vez que las use. Sea claro y conciso; evite usar frases como "se discutirá en sesión" o "los resultados se presentarán posteriormente", pues esto invalidará la posibilidad de selección.
5. Si el trabajo sometido a evaluación es caso clínico, éste deberá estar fundamentado en su intención de comunicación en forma adecuada, contando con los elementos de certeza que apoyen el objetivo de la comunicación del caso, así como la claridad diagnóstica del mismo preferiblemente con el mejor método de confirmación posible (estándar de oro), o los aspectos que justifiquen su novedad desde el punto de vista terapéutico, de reacciones adversas o de interés académico en lo general.
6. **TODOS LOS TRABAJOS SOMETIDOS SERÁN EVALUADOS DE ACUERDO CON LOS SIGUIENTES PUNTOS FUNDAMENTALES : ORIGINALIDAD, IMPACTO, TRASCENDENCIA Y PRESENTACIÓN. LA DECISIÓN EMITIDA RESPECTO A LA ACEPTACIÓN DE LOS TRABAJOS ES INAPELABLE.**
7. **Anote nombre, dirección completa, teléfono, fax y correo electrónico del autor responsable a quien se notificará la aceptación del trabajo.**
8. **Para ser aceptado, el resumen deberá ir acompañado de comprobación (fotocopia del recibo o factura) del pago de la inscripción al XXVI Congreso Nacional de Medicina Interna del "autor que lo presenta". Sin este requisito el resumen "NO" se aceptará ni revisará.**
9. Los resúmenes deberán ser recibidos en las oficinas de la AMIM **a más tardar el viernes 29 de agosto de 2003, antes de las 16:00 horas. ESTA FECHA ES IMPRRORROGABLE.**
10. **En su envío, por favor incluya lo siguiente:**
  - 10.1 **Resumen original completo.**
  - 10.2 **Tres copias "a ciegas"**, es decir, en donde aparezca el título del trabajo omitiendo los nombres de todos los autores y el (los) sitio(s) de adscripción. Estas formas se enviarán para evaluación por el Comité Científico; sin ellas **NO** se aceptará el resumen.
  - 10.3 **Fotocopia del comprobante de pago** de inscripción al Congreso.

Insurgentes Sur núm. 569, 6° piso, Col. Nápoles, Deleg. Benito Juárez, 03810, México, DF.  
Teléfonos 5687-7977, 5687-7963, 5536-6067 y fax 5543-12-65  
Correo electrónico: amim96@data.net.mx  
www.amim.org.mx