

# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo  
2003-2004

#### Presidente

Dr. Antonio González Chávez

#### Vicepresidente

Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz

#### Primer Secretario Propietario

Dr. José Manuel San Román Buenfil

#### Primer Secretario Suplente

Dr. Rogelio Navarrete Castro

#### Segundo Secretario Propietario

Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera

#### Segundo Secretario Suplente

Dr. Ernesto Alcántar Luna

#### Tesorera

Dra. Araceli Arrijoja Guerrero

#### Subtesorera

Dra. Ma. Teresa García Flores

#### Vocal de Capítulos y Filiales Estatales

Dr. Jorge Rodríguez García

#### Vocal de Admisión

Dr. Miguel Ángel Vázquez López

#### Vocal de Prensa y Difusión

Dr. Enrique García Castañeda

#### Vocal de Actividades Socioculturales

Dr. Gregorio Mora Orozco

#### Editores

Manuel Ramiro H.

Asisclo de Jesús Villagómez

#### Coeditores

José Halabe Cherem

Ricardo Juárez Ocaña

#### Consejo Editorial

Elvira G. Alexanderson Rosas, C. Raúl Ariza Andraca, Miguel A. Arreola Pereyra, Víctor Huggo Córdova Pluma, 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

#### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Christopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Stefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

#### COMISIONES ESPECIALES

##### Planificación

Dr. José Manuel San Román Buenfil

Dr. Ernesto Alcántar Luna

##### Asuntos Internacionales

Dr. Enrique García Castañeda

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

##### Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

##### Asesoría

Dr. Antonio González Chávez

Dr. Jorge Rodríguez García

##### Servicio Social Profesional

Dr. Miguel Ángel Vázquez López

Dr. Gregorio Mora Orozco

##### Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

##### Educación Médica

Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera

Dr. Julián Espinoza Rey

##### Ética y Bioética Médica

Dra. Ma. Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

##### Investigación

Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz

Dr. Haiko Nellen Hummel

# 1

Volumen 20  
enero-febrero, 2004

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial de la Asociación de Medicina Interna de México. Revista bimestral. 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 indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina).

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.

**Fotografía de portada:** Doctor examinando a una paciente mediante la toma del pulso. Londres.

[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)





---

### ÍNDICE

1 **EDITORIAL**  
Discurso del Dr. Antonio González Chávez en su toma de posesión como presidente del Colegio de Medicina Interna de México, AC

3 **La medicina interna**  
*Manuel Ramiro H.*

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

5 **Función pulmonar en soldadores de acero**  
*Manuel Gabriel Romo Sánchez, Juan Manuel Valverde Yáñez, Martha Lilia Tena Suck, Román Morelos Guadarrama, Aníbal Rodríguez Iruegas, Hugo Roberto Molina Cárdenas*

18 **Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAME) vs SAME más metilprednisolona**  
*Alfredo Rodríguez Magallán, Roxana Martínez Gómez, Eli García Ruíz, Laura Zapata Irisson, Carlos Pérez Guzmán*

24 **Nevirapina o efavirenz en combinación con dos análogos de nucleósidos en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez*

29 **Nevirapina o efavirenz en combinación con dos análogos de nucleósidos en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez*

34 **Hiponatremia por hiperglucemia en hospitalización**  
*L. Fernando García Frade R.*

38 **Eficacia y tolerabilidad del nifedipino de liberación osmótica en pacientes hipertensos mexicanos**  
*Alberto Francisco Rubio Guerra, Carlos García Gutiérrez, Fernando Rodríguez Rergis*

---

### INDEX

1 **EDITORIAL**  
Speech by Dr. Antonio González Chávez during its occupation of presidency of Mexican Internal Medicine College, AC

3 **The internal medicine**  
*Manuel Ramiro H.*

#### ORIGINAL ARTICLES

5 **Pulmonary function in steel welders**  
*Manuel Gabriel Romo Sánchez, Juan Manuel Valverde Yáñez, Martha Lilia Tena Suck, Román Morelos Guadarrama, Anibal Rodríguez Iruegas, Hugo Roberto Molina Cárdenas*

18 **Treatment of severe alcohol-toxic hepatitis. Comparative study between two therapeutic approaches: sulfaadenosil-L-methionine (SAME) vs SAME plus metilprednisolone**  
*Alfredo Rodríguez Magallán, Roxana Martínez Gómez, Eli García Ruíz, Laura Zapata Irisson, Carlos Pérez Guzmán*

24 **Nevirapine or efavirenz associated with two NRTIs in naive patients with HIV infection**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez*

29 **Nevirapine or efavirenz associated with two NRTIs in naive patients with HIV infection**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Marcelino Chávez García, Salvador Bruno Valdovinos Chávez*

34 **Hyponatremia due to hyperglycemia in hospitalization**  
*L. Fernando García Frade R.*

38 **Efficacy and tolerability of osmotic release nifedipine in Mexican hypertensive patients**  
*Alberto Francisco Rubio Guerra, Carlos García Gutiérrez, Fernando Rodríguez Rergis*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 43 **Insuficiencia cardiaca. Diagnóstico y tratamiento**  
*Carlos Alberto Aguirre Molina, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López*
- 51 **Proteínas transferidoras de lípidos neutros y fosfolípidos**  
*José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González*

**REVIEW ARTICLES**

- 43 **Heart failure. Diagnosis and treatment**  
*Carlos Alberto Aguirre Molina, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López*
- 51 **Phospholipid and lipid transfer proteins**  
*José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González*

**ARTÍCULO DE OPINIÓN**

- 57 **Cincuenta años de quimioterapia antineoplásica**  
*Mario Paredes Espinosa*

**OPINION ARTICLE**

- 57 **Fifty years of anti-neoplasm chemotherapy**  
*Mario Paredes Espinosa*

**CASOS CLÍNICOS**

- 62 **Depresión miocárdica y enfermedad celíaca**  
*Silvio Antonio Ñamendys Silva, Juan Gabriel Posadas Calleja*
- 65 **Equinococosis pulmonar. Investigación clínico-patológica**  
*Teodoro Carrada Bravo*

**CLINICAL CASES**

- 62 **Myocardial depression and celiac disease**  
*Silvio Antonio Ñamendys Silva, Juan Gabriel Posadas Calleja*
- 65 **Pulmonary echinococcosis: a clinical-pathological case**  
*Teodoro Carrada Bravo*

**RINCÓN DEL INTERNISTA**

72

**THE INTERNIST'S CORNER**

72



## Editorial

### Discurso del Dr. Antonio González Chávez en su toma de posesión como presidente del Colegio de Medicina Interna de México, AC

**E**s un honor para mí iniciar mi gestión como Presidente del Consejo Directivo del Colegio en el seno de esta ceremonia, de la cual todos ustedes forman parte y ante quienes reitero mi compromiso de continuar la obra iniciada por todos mis antecesores con respeto absoluto a los estatutos, enalteciendo las tradiciones y principios, y ubicando mis acciones como Presidente de este Colegio dentro de los valores que nos guían en nuestra vida académica diaria: respeto, honestidad, igualdad, gratitud y, sobre todo, el compromiso adquirido ante nuestro Colegio.

Para el actual consejo directivo que yo presido, ha llegado el momento de ubicar proyectos dentro de la realidad, enfrentando los nuevos retos de competencia médica, de los grandes avances científicos y tecnológicos, de una transición epidemiológica que vive nuestro país con mayor expectativa de vida, pero con una mayor prevalencia de enfermedades crónico degenerativas asociadas, y del actuar multidisciplinario. El Colegio, como organización, está obligado a entrar a una nueva era definiendo sus objetivos y afrontando todas las circunstancias mencionadas, debe iniciar un camino de innovación, pero sobre todo, de adaptación, no aceptando dogmas, sino teniendo una flexibilidad lógica en sus decisiones.

Señores Colegiados, debemos ingresar a la globalización de los conocimientos y de los problemas, y creo que estamos preparados, ya que contamos con ustedes, médicos especialistas con gran experiencia, reconocidos en diferentes ámbitos por su prestigio académico y sus publicaciones; con grandes ideas, entusiastas, partidarios de una actitud constructiva, creativa y consistente, por lo que lo único que se requiere es que unamos esfuerzos y trabajemos en

equipo. No basta la voluntad, requerimos además de sus conocimientos y de todas las cualidades señaladas, para que nuestro lema sea: "por el Colegio". Debemos concentrarnos en lo bueno y lo mejor para impulsar o participar en proyectos que le den el liderazgo a nuestro Colegio en el ámbito de las especialidades médicas, en la ruta para encontrar las respuestas en nuestra profesión médica ante el inicio del siglo XXI.

Estimados socios, para este año tendremos un plan de trabajo académico muy activo. A lo largo de nuestras sesiones mensuales, cursos sabatinos, curso internacional y en el Congreso Nacional abordaremos una enorme gama de temas sociomédicos, éticos y científicos para presentar ante ustedes los mejores análisis y alternativas posibles que les sirvan para optimizar la atención médica que ofrecen a sus pacientes.

El programa académico que está en sus manos tiene fechas, sedes y un contenido temático preliminar en el que favoreceremos la interrelación con otras instituciones o asociaciones médicas, nacionales e internacionales, no sólo en el ámbito de nuestras actividades, sino que también el internista tendrá presencia en los foros de estas asociaciones. A nivel internacional tendremos presencia en el Congreso Mundial de Medicina Interna en Granada, España, para lo cual se conformará una delegación mexicana.

Queremos mostrar qué es el Colegio, reforzaremos lo que es el médico especialista en medicina interna y lo difundiremos ampliamente hacia nuestras autoridades, otras sociedades médicas, médicos de primer contacto y a la sociedad en general, nos presentaremos como somos, como médicos especialistas con visión humanista, integral, preparados para afrontar la transición epidemiológica que se ha dado en nuestro país, con problemas médicos de enorme complejidad y de un alto costo para nuestra sociedad, en donde demostraremos que somos indispensables.

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

Subrayaremos la función social del Colegio, por lo que buscaremos la relación con la Secretaría de Salud para establecer el compromiso de contribuir para dar respuestas a nuestra sociedad sobre los múltiples problemas de salud pública que la agobian. Participaremos en diferentes actividades, sobre todo en la prevención, en donde creo que nuestro Colegio debe tener el liderazgo.

De hecho, esta nueva fase la he iniciado durante la vicepresidencia; la AMIM, ahora Colegio, ha demostrado su capacidad y ha empezado a proyectarse en estas acciones, y en estos momentos, a la par de esta asamblea, se está participando en una campaña de educación para el paciente con diabetes.

Consolidaré el proyecto ya realizado de la transformación de Asociación a Colegio, sustentando el inicio de un sistema de gestión de calidad, con planes de trabajo a cinco años, que le den uniformidad y, sobre todo, continuidad en sus programas. Se establecerán estándares de calidad, en los cuales debe ubicarse su funcionamiento. Buscaremos la certificación de calidad que toda organización de prestigio debe tener, si su proyecto es ampliar sus límites a nivel nacional e internacional, además de la transparencia en todas las acciones que realiza. He instalado un comité de gestión de calidad que cumplirá con este objetivo.

Además, haremos todo lo que sea necesario para impulsar a nuestro Colegio para que sea un órgano consultor de diferentes instituciones educativas, gubernamentales y de salud, ya que tenemos una historia profesional que nos sustenta y nos da la seguridad y confianza en nuestra capacidad para iniciar estas formas de asesoría.

Renovaremos nuestras publicaciones para cumplir con los nuevos objetivos del Colegio.

Es nuestra responsabilidad llevar a plenitud la obra de todos, el Colegio será lo que queremos que sea, y por ello, será prioritario que en esta nueva etapa se consolide el com-

promiso de cada uno de nosotros para lograr la trascendencia de la misión y visión de nuestro Colegio en los demás ámbitos –académicos, culturales, sociales– con su participación.

Estaremos a favor del Programa Nacional de Actualización de Médicos Generales, ya que es una vía para favorecer la prevención, detección y tratamiento temprano de las distintas enfermedades de alta prevalencia en nuestro país.

Si en este momento se me hiciera la pregunta de cuál es mi máxima preocupación, mi respuesta, sin duda alguna, sería: Dirigir con responsabilidad el Colegio, lograr, con sus propuestas y participación, la consolidación del plan académico y de todo lo que les acabo de mencionar, haciendo las adaptaciones necesarias en nuestra nueva condición de Colegio y, sobre todo, hacer que el médico especialista en medicina interna se sienta orgulloso de sí mismo, revalore su identidad y la transmita en el entorno en que se desenvuelve y retome el liderazgo que le corresponde y que el Colegio sea un foro de comunicación insustituible en lo que se refiere a participar en las decisiones de la medicina a nivel nacional.

A nombre del Consejo Directivo les aseguramos a todos los colegiados que trabajaremos con el mejor de nuestros esfuerzos en bien de nuestro Colegio, durante este año. Quisiera, por último, decirles que en ocasiones, para lograr una mayor motivación de los presentes se tiene como costumbre terminar con una frase filosófica de algún personaje ilustre, en mi caso particular yo no les quiero imponer esta frase filosófica, sino decirles que el Colegio está abierto, como un libro, en donde cada uno de ustedes podrá escribir la frase de compromiso que sienta hacia este su Colegio.

**Dr. Antonio González Chávez**  
*Presidente del Colegio de  
Medicina Interna de México, AC*



## Editorial

### La medicina interna

**E**n la ciudad de Mérida se celebró con gran éxito el vigésimo sexto Congreso Nacional de Medicina Interna, que tuvo significados muy importantes. Uno de los que quisiera resaltar es que en realidad constituyó la vigésimo novena vez que los internistas mexicanos nos reunimos en un congreso. Las tres primeras ocasiones los presidentes de AMIM decidieron, por lo que sigo considerando una justa modestia, llamarlas reuniones nacionales; se realizaron en Ixtapan de la Sal, Estado de México; en Jurica, Querétaro y en Taxco, Guerrero. Fue hasta la primera vez que se realizó en Guadalajara, Jalisco, que se decidió llamar a la reunión Congreso Nacional. Así que estamos iniciando el trigésimo año de actividades de la sociedad de internistas mexicanos.

La segunda significación que quiero resaltar es que las actividades de la AMIM ahora se inician como Colegio de Medicina Interna de México, con los mejores augurios y la mayor esperanza de parte de los internistas. Deseamos que se puedan continuar todos los trabajos iniciados y desarrollados por la AMIM y a la vez concretar todos los objetivos planteados por el Colegio. La intención y el deseo de continuidad y superación parecen quedar muy claros.

No han sido pocos los logros de la AMIM, la cual se formó de una iniciativa del entonces Director de la Facultad de Medicina de la UNAM, José Laguna, de invitar a los profesores de los cursos de especialización, que se concretó de forma entusiasta aunque modesta. En ese entonces, 1974, la Medicina Interna era una especialidad poco menos que desconocida, no digamos entre la sociedad y entre los pacientes, sino que lo era entre los mismos médicos. Cuando uno le decía a sus compañeros que iba a iniciar o terminar la especialidad de internista, muchos preguntaban qué era. Ahora, casi 30 años después, la medicina interna en México tiene un claro lugar y un gran prestigio.

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

Los dos conceptos de la medicina interna, en la AMIM, han podido convivir con épocas en que una ha predominado sobre la otra. Una que conceptúa a la medicina interna como una especialidad terminal, en la que el médico visualiza y atiende de manera integral a los pacientes adultos, que se puede ejercer en el segundo o tercer nivel de atención, que constituye una gran posibilidad de servir a los pacientes tanto en el ámbito público como en el privado; y el otro concepto que ve a la medicina interna como una especialidad propedéutica, más o menos necesaria, en ocasiones indispensable para aprender, desarrollar y ejercer algunas de las subespecialidades. A la AMIM la han presidido distinguidos representantes de las dos corrientes; ahora parece quedar claro para los defensores de cualquiera de las dos posiciones, que éstas no son necesariamente excluyentes. Desde luego, alrededor de la AMIM ha crecido un prestigio de la medicina interna. Una de sus primeras aportaciones fue el Consejo Mexicano de Medicina Interna, organismo creado por la AMIM y posteriormente desarrollado de manera autónoma y que ha sido un ejemplo entre los diferentes organismos del mismo tipo.

Quizá una de las aportaciones más importantes ha sido que a su alrededor se ha creado, difundido y precisado el concepto de internista, éste es ahora claro, independientemente de que pueda tener más de una acepción. En México, los organismos trabajan con varios miles de internistas que constituyen un pilar en la atención médica de muchos millones de mexicanos. En el segundo nivel de atención de las grandes instituciones de seguridad social, son los internistas quienes proporcionan atención a los adultos; en las mismas instituciones, en el tercer nivel de atención, también existen muchos y muy prestigiados servicios de medicina interna. En el ámbito privado se han creado prestigiados servicios de medicina interna, que además de proporcionar atención médica, constituyen centros docentes de muy alta calidad; además, se hace clínica con gran

entusiasmo e interesantes resultados. Por supuesto que en la esfera pública son muchos los sitios en donde se desarrollan estas actividades de enseñanza e investigación con éxito. Es en estos lugares donde se forman los internistas que van engrosando el número anualmente, no queda claro cuántos deberán seguirse formando, pero ésta es otra de las tareas que ahora el Colegio tendrá que abordar.

Muchos son los internistas que se mueven con éxito en el ambiente público y privado.

El concepto, cuando menos mexicano, de internista y de medicina interna se desarrolló en la AMIM y en el Consejo Mexicano de Medicina Interna, lo mismo que el ámbito de su trabajo y su desarrollo; desde luego que, debido a lo variable de nuestra sociedad y de los conocimientos científicos, ese concepto podrá cambiar y ahora el Colegio está en la tarea de precisarlo o actualizarlo.

En la creación de un programa académico actualizado y dinámico para el Curso de Especialización en Medicina Interna, tanto la participación de la AMIM como la del Comité Académico de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina de la UNAM, organismo universitario de creación autónoma y que constituye también un ejemplo entre sus organizaciones pares, han resultado determinantes.

No cabe duda que enfrentamos una época del ejercicio de la medicina sumamente difícil, ya que los reclamos sociales son cada vez más grandes, por lo que es deseable que el Colegio pueda influir en la creación de un mejor ambiente en el que se desarrolle una magnífica relación médico-paciente, la que constituye otra de las especialidades del internista.

Existen otros asuntos pendientes, que estoy seguro que el Colegio logrará ir solucionando. Uno de ellos lo constituye la participación del internista en la investigación clínica, el Colegio deberá establecer estrategias que solucionen la escasa participación de los internistas. La AMIM creó, dentro de su seno, organizaciones e instrumentos para realizar sus tareas, como el Comité de Ética, sus publicaciones y varios otros de los que se seguirá sirviendo para modificar y mejorar la participación del internista en México.

Los buenos resultados se deben a que las directivas de nuestra Asociación han trabajado con gran energía y entrega, pero también y, quizá mayoritariamente, a que la membresía es entusiasta, dinámica, participativa y ha promovido el éxito.

Estoy seguro que continuarán los logros y nuestra agrupación, ahora como Colegio de Medicina Interna de México, encabezará el perfeccionamiento de los internistas mexicanos.

**Manuel Ramiro H.**  
*Editor*



## Artículo original

### Función pulmonar en soldadores de acero

Manuel Gabriel Romo Sánchez,\* Juan Manuel Valverde Yáñez,\*\* Martha Lilia Tena Suck,\*\*\* Román Morelos Guadarrama,\* Aníbal Rodríguez Iruegas,\* Hugo Roberto Molina Cárdenas\*\*\*\*

#### RESUMEN

**Antecedentes:** en los últimos años se han realizado muchos estudios relativos a los efectos del humo de la soldadura de acero en la salud de los soldadores. La función respiratoria ha sido uno de los numerosos efectos estudiados, aunque los resultados no han sido consistentes.

**Objetivo:** determinar los efectos de la exposición a la soldadura de acero protegida con gas inerte en la función pulmonar, considerando la influencia de la actividad, los hábitos de tabaquismo y la antigüedad en la actividad.

**Material y métodos:** el estudio se realizó en una población masculina de soldadores; los sujetos trabajaban en la fabricación de partes de maquinaria pesada en Monterrey, Nuevo León. La función pulmonar se evaluó por medio de un MasterLab-Body; Erich Jaeger GmbH&CoKG 1992, 1993; de acuerdo con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad reconocidos por la Sociedad Torácica Americana.

**Resultados:** el análisis bidireccional mostró un efecto importante del hábito del consumo de tabaco, contrario al de los antecedentes de exposición. La comparación de los parámetros de la función pulmonar entre los grupos de soldadores mostró diferencias significativas.

**Conclusiones:** los resultados de este estudio no concuerdan con los estudios realizados en otros países, donde los efectos de la exposición laboral en el deterioro de la función pulmonar parecen poco evidentes. El decremento de la función pulmonar registrado en los soldadores estudiados se debe probablemente al efecto nocivo de sustancias en las vías respiratorias.

**Palabras clave:** función pulmonar, soldadores de acero, soldadura al arco protegida con gas inerte.

#### ABSTRACT

**Background:** In the last years many studies have been carried out concerning to the steel welding in fumes effects on welders health. The respiratory function has been one of the many studied effects, although the results have not been consistent.

**Objective:** To detect the effects of the steel welding inert gas protected exposure in the pulmonary function esteeming the activity influence, the nicotinism habit and seniority.

**Material and methods:** The study was carried out in a male welder population; the subjects were employers in the heavy machine spare parts manufacture in Monterrey, Nuevo Leon. The pulmonary function was evaluated by a MasterLab-Body; Erich Jaeger GmbH&CoKG 1992, 1993; following the acceptability and the reproducibility criteria acknowledged by the American Chest Society.

**Results:** The bidirectional analysis showed a significant effect in the nicotinism habit opposite to the exposure antecedents. The comparison of the parameters of the pulmonary function between groups of welders against the standard showed significant differences.

**Conclusions:** The results of this study do not agree with the ones developed in other countries, where the labour exposure effects in the pulmonary function impairment seem not evident. The decrement of the pulmonary function registered in the welders studied is probably due to the noxious substances in the respiratory tract.

**Key words:** pulmonary function, steel welders, inert gas protected welding.

Desde el punto de vista histórico, la soldadura industrial se ha relacionado con la función pulmonar; las técnicas actuales de soldar son una fuente potencial de exposición a partículas y gases. Es probable que muchos compuestos de la soldadura afecten al pulmón de manera importante, aunque la

respuesta individual de los trabajadores puede variar con la exposición a los gases y a los humos de la soldadura. Por lo tanto, es posible que muchos problemas respiratorios se vinculen con las técnicas de soldar; por ejemplo, en las respuestas agudas, como las que se aprecian en la fiebre del humo metálico que tienen que ver, por lo general, con

la inhalación de óxido de zinc o, con menor frecuencia, con la neumonitis por hipersensibilidad o debido a secuelas crónicas, como la neumoconiosis relacionada con la actividad de los soldadores.<sup>1</sup>

En muchos países desarrollados se ha descubierto que el incremento de la mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva se relaciona con el envejecimiento de la población. Aunque la razón de esto no es clara, se sospecha que el ambiente de trabajo contribuye a la incidencia y origen de la enfermedad pulmonar obstructiva.<sup>2</sup> Desde la perspectiva biológica, quizá los compuestos del humo de la soldadura causen asma. En la zona de respiración de los soldadores se han medido el ozono y el dióxido de nitrógeno a concentraciones capaces de originar una respuesta bronquial (el ozono causa inflamación de las vías aéreas) en sujetos sanos. Los alérgenos del níquel y cromo también se reportan como causantes del asma y están presentes en el humo de la soldadura de acero inoxidable.<sup>3</sup> La sensibilidad al cromo o níquel es responsable del asma causada por la exposición a los humos de la soldadura de acero inoxidable mientras que la sensibilidad al zinc origina el asma causada por la exposición a los humos de soldadura galvanizada. También se ha demostrado que los soldadores llegan a padecer asma, más por la exposición a contaminantes que por la exposición a los humos metálicos, por ejemplo, al soldar en superficies recubiertas de pintura.<sup>4</sup> Existen pruebas importantes de que algunas de las sustancias que contienen cromo son tóxicas para el hombre; además, se sabe que los compuestos de cromo hexavalente son carcinógenos. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasifica los compuestos de cromo VI como carcinógenos para el hombre (grupo 1) y al cromo metálico y los compuestos de cromo III como no clasificables en cuanto a su carcinogenicidad

en el hombre (grupo 3). Los soldadores de acero inoxidable pueden estar expuestos a todos estos tipos químicos de cromo. Dependiendo del proceso de soldadura, en la atmósfera pueden encontrarse concentraciones elevadas o bajas de cromo VI. Las concentraciones elevadas, que con frecuencia rebasan el valor límite umbral (TLV), son peligrosas para la salud; la estimación por monitoreo biológico de la exposición interna de los soldadores se considera de gran importancia. Las concentraciones de cromo en la orina, el plasma y la sangre se incrementan después de la exposición a la soldadura de acero inoxidable. Luego de varios estudios se encontró una estrecha relación entre la exposición externa y los metales en los fluidos biológicos y las concentraciones de cromo en orina postjornada.<sup>5</sup>

En muchos países existen trabajadores que se dedican, principalmente, a diversas actividades relacionadas con el acto de soldar. La actividad de soldar se vincula con la exposición a diferentes humos y gases que son potencialmente dañinos para el sistema respiratorio. Por fortuna, muchos de los estudios realizados con anterioridad señalan que el comportamiento de los efectos respiratorios crónicos en los soldadores no ha aportado pruebas convincentes del deterioro de la función pulmonar y, por lo regular, suele aceptarse que la acumulación ordinaria de los humos de la soldadura en los pulmones no se relaciona con la enfermedad pulmonar obstructiva.<sup>2</sup>

Una de las dificultades en la investigación de los efectos respiratorios crónicos de los soldadores es la evaluación de la exposición. Si bien, en la actualidad, en muchos países desarrollados el ambiente de los lugares en donde se suelda permanece en condiciones favorables, en el pasado los soldadores estuvieron expuestos a concentraciones relativamente elevadas. Además, la exposición efectiva de los soldadores está bastante influida por factores relacionados con la actividad individual, como la postura, la habilidad técnica, la protección con mascarillas respiratorias y su adaptación a la cara, entre otros. Por esto, es difícil determinar en forma individual con precisión la dosis de exposición efectiva de los soldadores basándose en los antecedentes laborales o en las estimaciones del ambiente de trabajo.<sup>1-4, 6-8</sup>

La composición de las partículas en los humos de la soldadura depende del material a soldar y de los electrodos utilizados en el proceso de soldar. La soldadura de acero templado produce humos que contienen aluminio, magnesio, fluoruro, potasio, calcio, manganeso, hierro, titanio, trazas de cobalto, zinc y plomo, mientras que la sol-

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

\*\* Especialista en medicina del trabajo, Instituto Nacional de Salud Pública.

\*\*\* Departamento de anatomía patológica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

\*\*\*\* Departamento de anatomía patológica, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Hugo R. Molina Cárdenas. Hospital Regional 1º de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 1669. Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. Tel. 5586-6011 (198). E-mail: hmolinac7@hotmail.com

Recibido: agosto, 2003. Aceptado: octubre, 2003.

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

dadura de acero inoxidable produce todos estos elementos más cromo y níquel.<sup>4</sup> La bibliografía pone de manifiesto que el humo de la soldadura de acero inoxidable en los procesos de soldadura al arco manual o metal gas inerte contiene concentraciones importantes de cromo total; pero a diferencia del proceso por metal gas inerte, el humo emitido en el proceso de soldadura de acero inoxidable contiene una proporción elevada de cromo soluble, especialmente cromo hexavalente soluble. En el hombre, el metabolismo, la distribución y el transporte de cromo en la sangre dependen, en gran medida, de su valencia. Después de haberse reducido a la forma trivalente, el cromo hexavalente se absorbe rápidamente en la sangre por vía pulmonar y penetra con facilidad en las membranas celulares uniéndose a la hemoglobina contenida en los eritrocitos. Es probable que en el aire, el cromo trivalente tenga menor grado en los valores de cromo biológico debido a que otras especies distintas al cromo hexavalente son reabsorbidas por el pulmón sólo en proporciones muy pequeñas.

Las enfermedades respiratorias son el resultado de la interacción entre la inhalación de los humos de soldadura y el consumo de cigarrillos, como ocurre a menudo con los síntomas o, más rara vez, con las investigaciones de función pulmonar. Estudios previos señalan que la bronquitis crónica es más frecuente entre los soldadores; sin embargo, no se ha demostrado del todo, puesto que se confunde con otros riesgos importantes, tales como el consumo de cigarrillos y la exposición ocupacional previa.<sup>1,2,5,6,8</sup> Debe considerarse que aun cuando las medidas de higiene cumplen, por lo general, con las normas actuales, no protegen por completo de los efectos de los humos de la soldadura.<sup>7</sup>

Al parecer, los soldadores son físicamente más fuertes que la población general (hipótesis de Kilburn). Esta diferencia pudiera explicar la subestimación de los efectos respiratorios del proceso de soldadura por dos mecanismos: por un lado, selección ligada a las capacidades físicas y, por otro, adiestramiento y buena capacidad del desarrollo muscular, con predominio de los músculos de la respiración, durante la soldadura. Sin embargo, esto último debería demostrarse, ya que se ha observado que dependiendo de la antigüedad, la función pulmonar de los soldadores decrece, posiblemente, por el efecto nocivo de las sustancias en las vías respiratorias.<sup>6</sup>

En los últimos años se han realizado muchos estudios relativos a los efectos del humo de la soldadura de acero en

la salud de los soldadores. Sin embargo, existen pocos estudios sobre los efectos respiratorios específicos de la soldadura de acero. Se han estudiado los efectos de la exposición al humo de la soldadura de acero, pero los resultados sobre la investigación pulmonar no han sido consistentes. El acto de soldar puede involucrar exposición ambiental a determinado número de humos dependiendo del proceso específico de soldadura. El principal factor de riesgo para la salud de los soldadores parece relacionarse con la concentración elevada de cromo y níquel contenida en las emisiones del humo durante la soldadura de acero. Muchas de las investigaciones demostraron que la exposición ambiental de los soldadores variaba según los metales y el proceso utilizado y que la concentración de sustancias transportadas por aire dependía de las circunstancias del ambiente laboral, es decir, técnica de soldadura, posición adoptada, ventilación y existencia o tipo de dispositivo de protección respiratoria.

En ocasiones, los estudios publicados son específicos para alguna actividad de soldadura, pero con unos cuantos sujetos, o a la inversa, abarcando un gran número de soldadores en actividades heterogéneas de soldadura. El predominio sistemático de los síntomas respiratorios puede ser una consecuencia de la importante exposición al polvo del aire y que se encuentra en gran cantidad en el humo de la soldadura. Los investigadores dicen que el humo del proceso de soldadura al arco contiene una proporción elevada de polvos totales y cromo hexavalente. La función respiratoria es uno de los muchos efectos estudiados en la salud de los soldadores de acero. En contraste con los síntomas clínicos descritos por los soldadores de acero, los valores de la función pulmonar apuntan, aparentemente, hacia una función respiratoria satisfactoria, cuestión que resulta extraña entre trabajadores expuestos a diferentes contaminantes como polvo y gas. Aun cuando la función respiratoria de los soldadores decrece después de un periodo prolongado de actividad en la soldadura de acero, ésta no se ha relacionado con la edad. Para prevenir los efectos respiratorios sería recomendable llevar a cabo un control de seguimiento ocupacional que se enfoque en el examen físico de la función respiratoria, además de la aplicación de un cuestionario que incluya la historia clínica y laboral de cada soldador, así como una curva espirométrica anual.

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de la exposición crónica a la soldadura de acero sobre la

función pulmonar, considerando la influencia de la actividad, los hábitos de tabaquismo y la antigüedad en la actividad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se diseñó como una cohorte ambispectiva; con tres hipótesis de trabajo del tipo  $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \dots \mu_n$ , con el fin de determinar si la función pulmonar en soldadores era influida por el proceso de soldadura de acero, el hábito del tabaquismo y la antigüedad en la actividad, respectivamente. Una cuarta hipótesis apuntó si la intensidad de las variaciones en los índices ventilatorios era determinada por la antigüedad y el consumo de tabaco.

### *Población de estudio*

El estudio se realizó en una población masculina de soldados de una fábrica dedicada a operaciones de soldadura. Los sujetos trabajaban en la fabricación de partes de maquinaria pesada en Monterrey, Nuevo León.

### *Criterios de selección*

Criterios de inclusión: cuatro años ininterrumpidos en la actividad de la soldadura; por lo menos un año en el lugar de trabajo soldando sólo acero y utilizando soldadura al arco (metal gas inerte).

Criterios de exclusión: ex fumadores y personas que iniciaron el consumo de tabaco pero que no habían fumado al menos en un mes.

Criterios de eliminación: trabajadores con pruebas de función pulmonar no reproducibles; supervisores, incapacitados y personal rescindido.

Los antecedentes de exposición a sustancias que dañan las vías respiratorias se utilizaron para clasificar a los soldados en grupos.

### *Muestra*

El muestreo fue probabilístico estratificado. El tamaño de la muestra se calculó para una población infinita por inferencia de una prueba de hipótesis, aplicada a las medias de los parámetros de función pulmonar entre soldados y controles de acuerdo con el consumo de tabaco, una prueba de análisis de variancia bidireccional con significado estadístico y asignando un intervalo de confianza del 95%.<sup>6</sup>

### *Variables de estudio*

Variables dependientes: los valores se obtuvieron en un laboratorio de pruebas de función pulmonar; expresados en escala categórica nominal de las razones entre lo observado y lo estimado (obs./est.): en litros (L) capacidad pulmonar total (CPT), capacidad vital forzada (CVF), volumen residual (VR) y volumen expiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>); en porcentaje VR % CPT y VEF<sub>1</sub> % CVF; en litros/segundo (L/s) flujo expiratorio máximo (FEM), flujo expiratorio máximo al 25% de la CVF (FEM<sub>25</sub>), flujo expiratorio máximo al 50% de la CVF (FEM<sub>50</sub>) y flujo expiratorio máximo al 75% de la CVF (FEM<sub>75</sub>); y en cm de H<sub>2</sub>O la resistencia total (RT). La saturación de oxígeno (% Sat. O<sub>2</sub>) se obtuvo por medio de un oxímetro.

Variables independientes: todas se obtuvieron del cuestionario sobre antecedentes laborales. La antigüedad en el empleo se expresó como escala de razón asignando tres clases: clase 1: 4 a 8 años; clase 2: 8 a 12 años; clase 3: mayores de 12 años. La intensidad de asociación, la antigüedad en el empleo y la antigüedad en el lugar de trabajo se expresaron en escala categórica continua.

Variables intervinientes: todas se obtuvieron del cuestionario sobre tabaquismo. El hábito de fumar se expresó como escala categórica nominal asignando dos categorías: 1) fumadores activos con consumo continuo en por lo menos los dos últimos años; y 2) no fumadores, personas que aseguraron nunca haber fumado. El consumo diario de cigarrillos y el consumo acumulado de tabaco (paquetes por año) se expresaron en escala categórica continua; éste último se obtuvo del producto del consumo diario y del número de años fumando.<sup>11</sup>

Variables de control: todas se obtuvieron del cuestionario sobre antecedentes personales, expresadas en escala no categórica continua. La edad se cotejó mediante el número de afiliación al Seguro Social; mientras que el peso y la talla se corroboraron por medición directa el día del examen.

Cuestionarios: la población de estudio respondió a cuatro cuestionarios autoaplicables; un cuestionario médico que incluyó la historia clínica, enfocada especialmente a alteraciones respiratorias. La parte sobre síntomas respiratorios señalaba aspectos comunes de tos, expectoración, disnea, sibilancias, etc.; un cuestionario detallado acerca de las actividades de soldadura; un cuestionario de los hábitos de consumo de tabaco; y un cuestionario de antecedentes de exposición, en relación con las sustancias que dañan las vías respiratorias.

*Laboratorio de pruebas de función pulmonar*

La función pulmonar se evaluó por medio de un MasterLab-Body; marca Erich Jaeger GmbH&CoKG 1992, 1993; de acuerdo con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad reconocidos por la Sociedad Torácica Americana.<sup>9</sup> Para cada sujeto se obtuvieron al menos tres esfuerzos aceptables con una diferencia menor al 5% en la suma de la CVF + el VEF<sub>1</sub>; los cálculos de reproducibilidad de la CVF y el VEF<sub>1</sub> se realizaron por computadora con los programas Erich Jaeger GmbH&CoKG 1992, 1993 para espirometría flujo/volumen, medición flujo/volumen y pletismografía corporal. Todas las pruebas se realizaron por técnicas adiestradas con experiencia en el departamento de fisiología pulmonar. El MasterLab-Body; Erich Jaeger GmbH&CoKG cuenta con un sistema de verificación que prueba automáticamente todos los módulos conectados, determinando la presión barométrica, la humedad y la temperatura por medio de sensores a una altitud dada. El sistema de registro se calibra para determinar el volumen pulmonar exacto conectando una bomba de calibración con un volumen definido de dos litros. Como resultado, la computadora calcula los factores de corrección, y la calibración de la cabina se realiza al iniciar el turno. Para controlar las variables de sexo, edad, peso y talla se emplearon los valores estimados de la base de datos para pruebas de función pulmonar del estándar de Zapletal. Todos los sujetos realizaron maniobras de medición previas y posteriores a la administración de salbutamol.

*Análisis estadístico*

Una vez que los datos se codificaron, se verificó la homogeneidad de variancias de todas las variables entre los grupos de soldados con o sin antecedentes de exposición mediante la prueba de la  $\chi^2$  de Bartlett; el análisis de variancia de doble entrada de Fisher se aplicó con un diseño factorial 3 · 2 · 3. Los valores estimados del estándar de Zapletal se utilizaron como control asignándoles el valor de 1; prueba de la *t* de Student para muestras independientes se utilizó para establecer el significado entre las diferencias de edad, peso, talla, área de superficie corporal e índice de masa corporal. El ajuste rectilíneo de pendientes se utilizó para aplicar la regresión lineal múltiple por el método de los mínimos cuadrados; dicha prueba también sirvió para evaluar la óptima expresión de los valores, así como la aplicabilidad del estándar. El ajuste curvilíneo de pendientes se efectuó adi-

cionando los factores 1, 0.1 y 0.01 a las variables años de fumar, cigarros/día y consumo acumulado de tabaco, respectivamente; el resto de las variables no requirió factor de corrección; posteriormente se aplicó el modelo no rectilíneo del análisis de covariancia, empleando también las mejores expresiones numéricas. El análisis estadístico se realizó por computadora; los valores de probabilidad (*P*) de las variables al azar se devolvieron siguiendo las distribuciones de probabilidad  $\chi^2$  de Pearson, Fisher y *t* de Student del programa Excel. Todos los datos se caracterizaron para asegurar la distribución normal de los mismos, a excepción de las variables relativas al hábito de fumar debido a los subgrupos de no fumadores. La prueba de la *t* de Student Welch se aplicó a las variables con variancias no homogéneas.

**RESULTADOS**

De 322 soldados que respondieron a los cuestionarios, se estudiaron 65; 120 no reunieron los criterios de inclusión, mientras que se excluyeron 8 del grupo 1 y 22 del grupo 2; se eliminaron dos trabajadores de la muestra. El cuadro 1 presenta los subgrupos de la muestra en relación con los estratos del sorteo al azar. La media, mediana, moda, desviación estándar y rango de todas las variables entre grupos se muestran en el cuadro 2.

No existió homogeneidad de variancias entre grupos para las variables resistencia total y volumen expiratorio forzado en un segundo por ciento de la capacidad vital forzada (cuadro 3).

No existió diferencia estadística considerable entre las variables de control (cuadro 4). El análisis bidireccional de la saturación de oxígeno tampoco reveló una diferencia importante.

El análisis bidireccional mostró un efecto significativo del hábito de consumo de tabaco, contrario al de los antecedentes de exposición (cuadro 5).

Tomando en cuenta el hábito de fumar como factor de confusión, se estudió la influencia de la antigüedad en la actividad. Los valores de función ventilatoria entre clases de antigüedad en el empleo no difirieron significativamente entre el grupo de soldados y el estándar. La comparación de los parámetros de función pulmonar entre el grupo de soldados contra el estándar mostró diferencias considerables (cuadro 6). En general, la interacción de factores no presentó diferencias importantes (cuadros 7 y 8).

La regresión lineal múltiple se realizó sobre los datos con ajuste rectilíneo de pendientes e incluyó las variables de control sin que pudiera apreciarse alguna diferencia estadística significativa entre éstas. Por consiguiente, la edad, el peso, la talla y el área de superficie corporal no constituyeron factores de confusión. El cuadro 9 muestra los resultados del análisis de regresión lineal múltiple de los parámetros de función pulmonar de los soldadores, considerando las variables explicativas: antigüedad en la actividad y en el empleo, años

de fumar, consumo diario y consumo acumulado de tabaco. Sólo el consumo de tabaco se identificó como variable explicativa en el análisis de discriminación del flujo expiratorio máximo y del flujo expiratorio forzado al 25%.

No obstante, en general, los gráficos de dispersión permitieron observar una tendencia reducida de deterioro en los valores de la función pulmonar entre soldadores, a mayor antigüedad en la actividad y en el empleo, así como a mayor consumo de tabaco.

**Cuadro 1.** Subgrupos de soldadores por factores, elegidos al azar

| Antigüedad  | Grupo 1   |              | Grupo 2   |              |
|-------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
|             | Fumadores | No fumadores | Fumadores | No fumadores |
| 12 años     | 6 de 16   | 5 de 13      | 5 de 8    | 5 de 9       |
| 8 a 12 años | 7 de 13   | 6 de 9       | 5 de 12   | 5 de 8       |
| 4 a 8 años  | 6 de 18   | 5 de 16      | 5 de 25   | 5 de 25      |

**Cuadro 2.** Valores de tendencia central y dispersión de las variables entre grupos

|                     | Grupo 1                | Grupo 2 | Grupo 1                      | Grupo 2 | Grupo 1                  | Grupo 2 | Grupo 1                  | Grupo 2 | Grupo 1                 | Grupo 2 | Grupo 1                       | Grupo 2 | Grupo 1                     | Grupo 2 |
|---------------------|------------------------|---------|------------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|---------|
|                     | <i>Edad</i>            |         | <i>Peso</i>                  |         | <i>Talla</i>             |         | <i>ASC*</i>              |         | <i>IMC*</i>             |         | <i>TLC*</i>                   |         | <i>FVC*</i>                 |         |
| Media               | 30.20                  | 31.16   | 74.43                        | 75.12   | 167.00                   | 169.26  | 1.82                     | 1.85    | 26.70                   | 26.11   | 1.11                          | 1.12    | 0.98                        | 1.01    |
| Mediana             | 30.00                  | 30.00   | 75.50                        | 75.00   | 166.00                   | 169.50  | 1.80                     | 1.85    | 26.95                   | 25.90   | 1.09                          | 1.12    | 0.97                        | 1.01    |
| Moda                | 29.00                  | 26.00   | 76.50                        | 75.00   | 164.00                   | 178.00  | 1.80                     | 1.90    | 25.09                   | 26.20   | 1.09                          | 1.36    | 0.95                        | 1.06    |
| Desviación estándar | 05.37                  | 06.08   | 12.51                        | 11.59   | 005.87                   | 006.75  | 0.14                     | 0.15    | 04.43                   | 03.48   | 0.20                          | 0.19    | 0.09                        | 0.09    |
| Rango               | 23.00                  | 24.00   | 60.00                        | 55.80   | 025.00                   | 028.00  | 0.60                     | 0.60    | 25.06                   | 19.90   | 0.81                          | 0.67    | 0.36                        | 0.38    |
|                     | <i>RV</i>              |         | <i>RV % TLC</i>              |         | <i>R total</i>           |         | <i>PEF</i>               |         | <i>FEF<sub>25</sub></i> |         | <i>FEF<sub>50</sub></i>       |         | <i>FEF<sub>75</sub></i>     |         |
| Media               | 1.67                   | 1.65    | 1.45                         | 1.40    | 0.71                     | 0.81    | 1.10                     | 1.08    | 1.15                    | 1.08    | 1.07                          | 1.09    | 0.87                        | 0.88    |
| Mediana             | 1.65                   | 1.41    | 1.49                         | 1.37    | 0.67                     | 0.64    | 1.11                     | 1.08    | 1.14                    | 1.08    | 1.01                          | 1.02    | 0.88                        | 0.84    |
| Moda                | 1.75                   | 1.41    | 1.56                         | 1.25    | 0.78                     | #N/A    | 1.12                     | 1.14    | 1.14                    | 1.04    | 1.04                          | 1.33    | 0.88                        | #N/A    |
| Desviación estándar | 0.73                   | 0.73    | 0.39                         | 0.42    | 0.28                     | 0.63    | 0.18                     | 0.21    | 0.22                    | 0.25    | 0.27                          | 0.31    | 0.23                        | 0.27    |
| Rango               | 3.07                   | 3.00    | 1.67                         | 1.84    | 1.45                     | 3.58    | 0.89                     | 1.04    | 1.02                    | 1.27    | 1.40                          | 1.54    | 1.08                        | 1.28    |
|                     | <i>FEV<sub>1</sub></i> |         | <i>FEV<sub>1</sub> % FVC</i> |         | <i>TLC*</i>              |         | <i>FVC*</i>              |         | <i>RV*</i>              |         | <i>RV % TLC*</i>              |         | <i>R total*</i>             |         |
| Media               | 0.98                   | 1.00    | 0.85                         | 0.83    | 1.05                     | 1.11    | 0.98                     | 1.02    | 1.37                    | 1.53    | 1.24                          | 1.33    | 0.56                        | 0.72    |
| Mediana             | 0.96                   | 0.99    | 0.86                         | 0.85    | 0.99                     | 1.07    | 0.97                     | 1.02    | 0.96                    | 1.53    | 1.08                          | 1.40    | 0.55                        | 0.61    |
| Moda                | 1.07                   | 1.20    | 0.86                         | 0.86    | 0.88                     | 1.01    | 1.06                     | 1.04    | 0.93                    | #N/A    | 1.16                          | 1.84    | 0.60                        | 0.39    |
| Desviación estándar | 0.10                   | 0.12    | 0.04                         | 0.08    | 0.20                     | 0.15    | 0.09                     | 0.10    | 0.76                    | 0.62    | 0.44                          | 0.43    | 0.17                        | 0.49    |
| Rango               | 0.38                   | 0.66    | 0.18                         | 0.47    | 0.85                     | 0.59    | 0.39                     | 0.36    | 3                       | 2.32    | 1.67                          | 1.79    | 0.71                        | 2.62    |
|                     | <i>PEF*</i>            |         | <i>FEF<sub>25</sub>*</i>     |         | <i>FEF<sub>50</sub>*</i> |         | <i>FEF<sub>75</sub>*</i> |         | <i>FEV<sub>1</sub>*</i> |         | <i>FEV<sub>1</sub> % FVC*</i> |         | <i>% Sat. O<sub>2</sub></i> |         |
| Media               | 1.13                   | 1.11    | 1.20                         | 1.13    | 1.13                     | 1.08    | 0.92                     | 0.94    | 1.00                    | 1.03    | 0.86                          | 0.85    | 0.97                        | 0.97    |
| Mediana             | 1.16                   | 1.12    | 1.22                         | 1.14    | 1.10                     | 1.09    | 0.94                     | 0.94    | 0.98                    | 1.01    | 0.86                          | 0.86    | 0.97                        | 0.98    |
| Moda                | 1.11                   | 1.15    | 1.28                         | 1.14    | 1.17                     | 1.22    | 1.04                     | 0.79    | 0.92                    | 1.03    | 0.90                          | 0.85    | 0.97                        | 0.99    |
| Desviación estándar | 0.18                   | 0.15    | 0.21                         | 0.18    | 0.27                     | 0.25    | 0.24                     | 0.22    | 0.10                    | 0.09    | 0.04                          | 0.05    | 0.01                        | 0.01    |
| Rango               | 0.96                   | 0.60    | 1.10                         | 0.79    | 1.22                     | 1.14    | 1.08                     | 1.04    | 0.43                    | 0.41    | 0.16                          | 0.33    | 0.08                        | 0.08    |

ASC: área de superficie corporal; IMC: índice de masa corporal; TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual por ciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 por ciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 por ciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 por ciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo; FEV<sub>1</sub> % FVC: FEV<sub>1</sub> por ciento.

\* Postbroncodilatador.

**Cuadro 3.** Valor *P* de la distribución  $\chi^2$  de Pearson para la prueba  $\chi^2$  de Bartlett

|                             |             |                        | <i>Inicial</i> | <i>Postbroncodilatador</i> |
|-----------------------------|-------------|------------------------|----------------|----------------------------|
| Edad                        | 0.491883901 | TLC                    | 0.796525396    | 0.120887225                |
| Peso                        | 0.673466098 | FVC                    | 0.898318678    | 0.814348334                |
| Talla                       | 0.434642064 | RV                     | 0.998477958    | 0.286576241                |
| Área de superficie corporal | 0.867575985 | RV % TLC               | 0.678244486    | 0.872046598                |
| Índice de masa corporal     | 0.178891124 | R total                | 2.15E-05       | 2.18E-08                   |
| % Sat. O <sub>2</sub>       | 0.877205421 | PEF                    | 0.39360764     | 0.490646414                |
|                             |             | FEF <sub>25</sub>      | 0.527034112    | 0.410393983                |
|                             |             | FEF <sub>50</sub>      | 0.54048482     | 0.673378101                |
|                             |             | FEF <sub>75</sub>      | 0.414211649    | 0.566259339                |
|                             |             | FEV <sub>1</sub>       | 0.224774943    | 0.654467712                |
|                             |             | FEV <sub>1</sub> % FVC | 0.000187888    | 0.038319423                |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo; FEV<sub>1</sub> % FVC: FEV<sub>1</sub> porciento.

**Cuadro 4.** Prueba de la *t* de Student para variables de control

|                                       | <i>Edad</i> | <i>Peso</i> | <i>Talla</i> | <i>ASC</i>  | <i>IMC</i> |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| Estadístico <i>t</i>                  | -0.67980902 | -0.22893613 | -1.44738882  | -0.91967800 | 0.52335333 |
| P(T<=t) una cola                      | 0.24955790  | 0.40983006  | 0.07637304   | 0.18062455  | 0.30128223 |
| Valor crítico de <i>t</i> (una cola)  | 1.66940254  | 1.66940254  | 1.66940254   | 1.66940254  | 1.66940254 |
| P(T<=t) dos colas                     | 0.49911580  | 0.81966012  | 0.15274608   | 0.36124911  | 0.60256446 |
| Valor crítico de <i>t</i> (dos colas) | 1.99834176  | 1.99834176  | 1.99834176   | 1.99834176  | 1.99834176 |

ASC: área de superficie corporal; IMC: índice de masa corporal.

**Cuadro 5.** Análisis de variancia bidireccional de la función respiratoria entre soldadores

| <i>Factores</i> | <i>Inicial</i> | <i>Posterior</i> | <i>Inicial</i>          | <i>Posterior</i> | <i>Inicial</i>          | <i>Posterior</i> | <i>Inicial</i>          | <i>Posterior</i> | <i>Inicial</i>         | <i>Posterior</i> |
|-----------------|----------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|------------------------|------------------|
|                 | <i>TLC</i>     |                  | <i>FVC</i>              |                  | <i>RV</i>               |                  | <i>RV % TLC</i>         |                  | <i>R total</i>         |                  |
| Grupos          | NS             | NS               | NS                      | NS               | NS                      | 0.04962          | NS                      | NS               | NS                     | 0.01192          |
| Hábitos         | 0.03771        | NS               | NS                      | NS               | 5.85E-21                | 7.97E-13         | 2.44E-12                | 4.63E-07         | 9.70E-07               | 1.26E-09         |
| Antigüedad      | NS             | NS               | NS                      | NS               | 3.26E-07                | NS               | 0.0021                  | NS               | NS                     | NS               |
|                 | <i>PEF</i>     |                  | <i>FEF<sub>25</sub></i> |                  | <i>FEF<sub>50</sub></i> |                  | <i>FEF<sub>75</sub></i> |                  | <i>FEV<sub>1</sub></i> |                  |
| Grupos          | NS             | NS               | NS                      | NS               | NS                      | NS               | NS                      | NS               | NS                     | NS               |
| Hábitos         | 0.04474        | 0.01945          | 0.00718                 | 0.00045          | NS                      | 0.04887          | 0.02073                 | NS               | NS                     | NS               |
| Antigüedad      | NS             | NS               | NS                      | NS               | NS                      | NS               | NS                      | NS               | NS                     | NS               |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

**Cuadro 6.** Análisis de variancia bidireccional de la función respiratoria de soldadores contra control

| Factores | Inicial    | Posterior | Inicial                 | Posterior | Inicial                 | Posterior | Inicial                 | Posterior | Inicial                | Posterior |
|----------|------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|
|          | <i>TLC</i> |           | <i>FVC</i>              |           | <i>RV</i>               |           | <i>RV % TLC</i>         |           | <i>R total</i>         |           |
| Grupos   | 0.04976    | NS        | NS                      | NS        | 6.13E-21                | 1.24E-13  | 2.29E-12                | 3.59E-07  | 1.19E-05               | 1.73E-10  |
|          | <i>PEF</i> |           | <i>FEF<sub>25</sub></i> |           | <i>FEF<sub>50</sub></i> |           | <i>FEF<sub>75</sub></i> |           | <i>FEV<sub>1</sub></i> |           |
| Grupos   | NS         | 0.03823   | 0.02062                 | 0.00202   | NS                      | NS        | 0.04913                 | NS        | NS                     | NS        |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

**Cuadro 7.** Análisis de variancia bidireccional de la función respiratoria entre soldadores

| Interacción          | Inicial    | Post. | Inicial    | Post. | Inicial   | Post.    | Inicial         | Post.   | Inicial    | Post. | Inicial                 | Post. | Inicial                 | Post. | Inicial                 | Post. | Inicial                | Post. |
|----------------------|------------|-------|------------|-------|-----------|----------|-----------------|---------|------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|------------------------|-------|
|                      | <i>TLC</i> |       | <i>FVC</i> |       | <i>RV</i> |          | <i>RV % TLC</i> |         | <i>PEF</i> |       | <i>FEF<sub>25</sub></i> |       | <i>FEF<sub>50</sub></i> |       | <i>FEF<sub>75</sub></i> |       | <i>FEV<sub>1</sub></i> |       |
| Grupos · hábitos     | NS         | NS    | NS         | NS    | NS        | NS       | NS              | NS      | NS         | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                     | NS    |
| Grupos · antigüedad  | NS         | NS    | NS         | NS    | 0.00026   | NS       | 0.03418         | NS      | NS         | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                     | NS    |
| Hábitos · antigüedad | NS         | NS    | NS         | NS    | 1.33E-05  | 0.01966  | 0.00515         | NS      | NS         | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                     | NS    |
| Todos los factores   | NS         | NS    | NS         | NS    | 9.71E-05  | 3.07E-07 | NS              | 0.00109 | NS         | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                      | NS    | NS                     | NS    |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

**Cuadro 8.** Análisis de variancia bidireccional de la función respiratoria de soldadores contra control

| Interacción         | Inicial     | Post. | Inicial     | Post. | Inicial    | Post. | Inicial          | Post. | Inicial     | Post. | Inicial                  | Post. | Inicial                  | Post. | Inicial                  | Post. | Inicial                 | Post. |
|---------------------|-------------|-------|-------------|-------|------------|-------|------------------|-------|-------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|-------------------------|-------|
|                     | <i>TLC*</i> |       | <i>FVC*</i> |       | <i>RV*</i> |       | <i>RV % TLC*</i> |       | <i>PEF*</i> |       | <i>FEF<sub>25</sub>*</i> |       | <i>FEF<sub>50</sub>*</i> |       | <i>FEF<sub>75</sub>*</i> |       | <i>FEV<sub>1</sub>*</i> |       |
| Grupos · hábitos    | NS          | NS    | NS          | NS    | NS         | NS    | NS               | NS    | NS          | NS    | NS                       | NS    | NS                       | NS    | NS                       | NS    | NS                      | NS    |
| Grupos · antigüedad | NS          | NS    | NS          | NS    | 4.38E-07   | NS    | 0.00451          | NS    | NS          | NS    | NS                       | NS    | NS                       | NS    | NS                       | NS    | NS                      | NS    |
| Todos los factores  | NS          | NS    | NS          | NS    | 2.86E-05   | NS    | 0.02534          | NS    | NS          | NS    | NS                       | NS    | NS                       | NS    | NS                       | NS    | NS                      | NS    |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

El análisis de covariancia se realizó sobre los datos con ajuste curvilíneo de pendientes e incluyó las variables: antigüedad en la actividad, antigüedad en el empleo, años de fumar, consumo diario de tabaco y consumo acumulado de tabaco (cuadros 10 y 11).

Las tres variables que expresaron el consumo de tabaco se contrastaron de manera independiente. El consumo diario de tabaco demostró ser la variable explicativa que mejor se

ajustó en el análisis de discriminación de la capacidad vital forzada, el volumen residual porciento, la resistencia total, el flujo expiratorio máximo, el flujo expiratorio forzado al 25% y el volumen expiratorio forzado en el primer segundo.

El efecto del broncodilatador se evaluó a través de la variación de los parámetros de función respiratoria empleados en el ajuste rectilíneo de pendientes, corroborándose la homogeneidad de variancias entre todas las muestras (cuadro 12).

**Cuadro 9.** Regresión lineal múltiple de la función respiratoria de soldadores con ajuste rectilíneo

|                                  | TLC     |       | FVC     |       | RV      |       | RV % TLC |       | PEF         |             | FEF <sub>25</sub> |             | FEF <sub>50</sub> |       | FEF <sub>75</sub> |       | FEV <sub>1</sub> |       |  |
|----------------------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------|-------------------|-------|------------------|-------|--|
| <i>Estadísticas de regresión</i> | Inicial | Post. | Inicial | Post. | Inicial | Post. | Inicial  | Post. | Inicial     | Post.       | Inicial           | Post.       | Inicial           | Post. | Inicial           | Post. | Inicial          | Post. |  |
| Coefficiente de correlación      | 0.35    | 0.29  | 0.33    | 0.33  | 0.38    | 0.29  | 0.44     | 0.3   | 0.44        | 0.43        | 0.41              | 0.5         | 0.3               | 0.26  | 0.23              | 0.3   | 0.31             | 0.36  |  |
| Determinación R <sup>2</sup> †   | 0.12    | 0.09  | 0.11    | 0.11  | 0.14    | 0.09  | 0.2      | 0.09  | 0.2         | 0.19        | 0.16              | 0.25        | 0.09              | 0.07  | 0.05              | 0.09  | 0.1              | 0.13  |  |
| Error típico                     | 0.2     | 0.18  | 0.1     | 0.1   | 0.7     | 0.7   | 0.39     | 0.44  | 0.18        | 0.16        | 0.22              | 0.19        | 0.27              | 0.26  | 0.25              | 0.23  | 0.11             | 0.1   |  |
| F                                | 0.85    | 0.58  | 0.74    | 0.76  | 1.01    | 0.58  | 1.5      | 0.62  | 1.51        | 1.42        | 1.2               | 2.03        | 0.6               | 0.43  | 0.35              | 0.59  | 0.67             | 0.91  |  |
| Valor crítico de F               | 0.58    | 0.81  | 0.67    | 0.66  | 0.44    | 0.81  | 0.17     | 0.78  | 0.17        | 0.2         | 0.31              | 0.05        | 0.79              | 0.91  | 0.95              | 0.8   | 0.73             | 0.52  |  |
| <i>Probabilidad</i>              |         |       |         |       |         |       |          |       |             |             |                   |             |                   |       |                   |       |                  |       |  |
| Edad                             | 0.75    | 0.81  | 0.51    | 0.95  | 0.63    | 0.53  | 0.56     | 0.72  | 0.29        | 0.6         | 0.36              | 0.17        | 0.12              | 0.36  | 0.53              | 0.06  | 0.49             | 0.63  |  |
| Peso                             | 0.26    | 1     | 0.43    | 0.52  | 0.25    | 0.85  | 0.34     | 0.72  | 0.43        | 0.47        | 0.38              | 0.28        | 0.75              | 0.35  | 0.74              | 0.97  | 0.79             | 0.88  |  |
| Talla                            | 0.11    | 0.44  | 0.85    | 0.98  | 0.2     | 0.32  | 0.13     | 0.47  | 0.88        | 0.84        | 0.52              | 0.54        | 0.9               | 0.93  | 0.67              | 0.7   | 0.42             | 0.55  |  |
| ASC*                             | 0.18    | 0.68  | 0.73    | 0.62  | 0.22    | 0.55  | 0.3      | 0.45  | 0.58        | 0.73        | 0.77              | 0.54        | 0.79              | 0.54  | 0.42              | 0.72  | 0.52             | 0.89  |  |
| Antigüedad en la actividad       | 0.69    | 0.73  | 0.51    | 0.76  | 0.44    | 0.94  | 0.25     | 0.76  | 0.09        | 0.22        | 0.34              | 0.27        | 0.74              | 0.88  | 0.93              | 0.77  | 0.54             | 0.87  |  |
| Antigüedad en la empresa         | 0.88    | 0.82  | 0.15    | 0.27  | 0.56    | 0.34  | 0.46     | 0.34  | 0.71        | 0.21        | 0.89              | 0.82        | 0.62              | 0.56  | 0.65              | 0.39  | 0.25             | 0.3   |  |
| Años de fumar                    | 0.45    | 0.51  | 0.34    | 0.57  | 0.23    | 0.38  | 0.2      | 0.27  | <b>0.02</b> | 0.13        | 0.14              | 0.06        | 0.4               | 0.34  | 0.76              | 0.87  | 0.4              | 0.6   |  |
| Cigarros/día                     | 0.91    | 0.82  | 0.79    | 0.95  | 0.97    | 0.78  | 0.89     | 0.86  | <b>0.03</b> | <b>0.01</b> | <b>0.05</b>       | <b>0.01</b> | 0.1               | 0.39  | 0.79              | 0.93  | 0.43             | 0.63  |  |
| Consumo acumulado                | 0.81    | 0.91  | 0.72    | 0.96  | 0.7     | 0.96  | 0.76     | 0.85  | <b>0.02</b> | <b>0.02</b> | <b>0.06</b>       | <b>0.02</b> | 0.13              | 0.34  | 0.8               | 0.95  | 0.46             | 0.73  |  |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual por ciento; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 por ciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 por ciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 por ciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo; ASC: área de superficie corporal.  
 † Coeficiente determinación R<sup>2</sup>

**Cuadro 10.** Covariancia de la regresión múltiple con ajuste curvilíneo\* - valor P de la distribución F

| <i>Fuente de variación</i>  | TLC   | FVC   | RV    | RV % TLC  | R total | PEF   | FEF <sub>25</sub> | FEF <sub>50</sub> | FEF <sub>75</sub> | FEV <sub>1</sub> |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-----------|---------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Regresión                   | 0.618 | 0.323 | 0.353 | 0.1606039 | 0.320   | 0.149 | 0.653             | 0.995             | 0.786             | 0.244            |
| Antigüedad en la actividad  | 0.238 | 0.163 | 0.391 | 0.5290335 | 0.189   | 0.249 | 0.468             | 0.792             | 0.307             | 0.117            |
| Antigüedad en la empresa    | 0.337 | 0.079 | 0.422 | 0.2068912 | 0.064   | 0.042 | 0.229             | 0.859             | 0.379             | 0.049            |
| Años de fumar               | 0.655 | 0.136 | 0.126 | 0.0328877 | 0.079   | 0.030 | 0.251             | 0.821             | 0.784             | 0.117            |
| Regresión                   | 0.139 | 0.332 | 0.105 | 0.0604187 | 0.267   | 0.137 | 0.374             | 0.843             | 0.692             | 0.071            |
| Antigüedad en la actividad  | 0.025 | 0.171 | 0.059 | 0.1072664 | 0.142   | 0.219 | 0.158             | 0.367             | 0.231             | 0.022            |
| Antigüedad en la empresa    | 0.033 | 0.083 | 0.063 | 0.0515319 | 0.049   | 0.037 | 0.088             | 0.378             | 0.281             | 0.009            |
| Cigarros/día                | 0.637 | 0.179 | 0.135 | 0.0359211 | 0.052   | 0.037 | 0.249             | 0.589             | 0.768             | 0.128            |
| Regresión                   | 0.364 | 0.483 | 0.206 | 0.1100661 | 0.173   | 0.180 | 0.596             | 0.995             | 0.846             | 0.225            |
| Antigüedad en la actividad  | 0.096 | 0.334 | 0.155 | 0.2623266 | 0.075   | 0.347 | 0.376             | 0.787             | 0.372             | 0.104            |
| Antigüedad en la empresa    | 0.130 | 0.150 | 0.165 | 0.1172810 | 0.027   | 0.054 | 0.192             | 0.852             | 0.469             | 0.044            |
| Consumo acumulado de tabaco | 0.837 | 0.155 | 0.213 | 0.0596283 | 0.044   | 0.031 | 0.222             | 0.789             | 0.688             | 0.097            |

\*Completo. X1, antigüedad en la actividad; X2, antigüedad en la empresa; X3, años de fumar; X3', cigarros/día; X3'', consumo acumulado de tabaco

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual por ciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 por ciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 por ciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 por ciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

**Cuadro 11.** Covariancia de la regresión múltiple con ajuste curvilíneo postbroncodilatador\*

| Fuente de variación         | TLC   | FVC   | RV    | RV % TLC  | R total | PEF   | FEF <sub>25</sub> | FEF <sub>50</sub> | FEF <sub>75</sub> | FEV <sub>1</sub> |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-----------|---------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Regresión                   | 0.550 | 0.226 | 0.756 | 0.8433006 | 0.659   | 0.527 | 0.649             | 0.985             | 0.547             | 0.104            |
| Antigüedad en la actividad  | 0.371 | 0.060 | 0.327 | 0.4088451 | 0.456   | 0.234 | 0.272             | 0.825             | 0.184             | 0.016            |
| Antigüedad en la empresa    | 0.155 | 0.040 | 0.312 | 0.6724964 | 0.689   | 0.148 | 0.208             | 0.743             | 0.358             | 0.015            |
| Años de fumar               | 0.193 | 0.206 | 0.279 | 0.3687274 | 0.298   | 0.162 | 0.366             | 0.764             | 0.546             | 0.360            |
| Regresión                   | 0.376 | 0.187 | 0.749 | 0.8326452 | 0.641   | 0.196 | 0.237             | 0.885             | 0.557             | 0.012            |
| Antigüedad en la actividad  | 0.182 | 0.046 | 0.319 | 0.3942595 | 0.424   | 0.050 | 0.053             | 0.464             | 0.190             | 0.001            |
| Antigüedad en la empresa    | 0.083 | 0.031 | 0.306 | 0.6372905 | 0.623   | 0.034 | 0.042             | 0.441             | 0.372             | 0.001            |
| Cigarros/día                | 0.209 | 0.289 | 0.377 | 0.5203531 | 0.199   | 0.229 | 0.413             | 0.713             | 0.417             | 0.448            |
| Regresión                   | 0.557 | 0.371 | 0.788 | 0.8735668 | 0.567   | 0.473 | 0.637             | 0.974             | 0.610             | 0.069            |
| Antigüedad en la actividad  | 0.381 | 0.126 | 0.363 | 0.4555011 | 0.324   | 0.193 | 0.261             | 0.731             | 0.226             | 0.009            |
| Antigüedad en la empresa    | 0.159 | 0.082 | 0.346 | 0.8171357 | 0.447   | 0.123 | 0.201             | 0.674             | 0.458             | 0.009            |
| Consumo acumulado de tabaco | 0.179 | 0.218 | 0.322 | 0.4858829 | 0.159   | 0.162 | 0.327             | 0.785             | 0.484             | 0.264            |

\*Completo. X1, antigüedad en la actividad; X2, antigüedad en la empresa; X3, años de fumar; X3', cigarros/día; X3'', consumo acumulado de tabaco

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

**Cuadro 12.** Efecto del broncodilatador prueba *t* de Student para medias de muestras dependientes

|   | TLC   | FVC    | RV    | RV % TLC  | R total | PEF    | FEF <sub>25</sub> | FEF <sub>50</sub> | FEF <sub>75</sub> | FEV <sub>1</sub> |
|---|-------|--------|-------|-----------|---------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Valor <i>P</i> de la X <sup>2</sup> de Bartlett | 0.52  | 0.632  | 0.771 | 0.5467556 | 0.103   | 0.253  | 0.266             | 0.696             | 0.643             | 0.731            |
| Coefficiente de correlación de Pearson*         | 1     | 1      | 1     | 1         | 1       | 1      | 1                 | 1                 | 1                 | 1                |
| Estadístico <i>t</i>                            | 23.23 | -11.53 | 69.66 | 37.175104 | 16.35   | -10.56 | -12.84            | -17.25            | -35.35            | -39.39           |
| P(T<=t) una cola                                | 3E-33 | 1E-17  | 2E-62 | 2.389E-45 | 8E-25   | 6E-16  | 1E-19             | 5E-26             | 5E-44             | 7E-47            |
| Valor crítico de <i>t</i> (una cola)            | 1.669 | 1.669  | 1.669 | 1.6690137 | 1.669   | 1.669  | 1.669             | 1.669             | 1.669             | 1.669            |
| P(T<=t) dos colas                               | 7E-33 | 3E-17  | 5E-62 | 4.777E-45 | 2E-24   | 1E-15  | 2E-19             | 1E-25             | 1E-43             | 1E-46            |
| Valor crítico de <i>t</i> (dos colas)           | 1.998 | 1.998  | 1.998 | 1.9977278 | 1.998   | 1.998  | 1.998             | 1.998             | 1.998             | 1.998            |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual porciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 porciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 porciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 porciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo.

\* Grados de libertad = 64

El nivel de alteración de los parámetros de función pulmonar en los soldados se representó por clases (cuadros 13 y 14). Sólo se reportaron 22 de las 39 actividades del cuestionario de antecedentes de exposición (cuadro 15).

**DISCUSIÓN**

A diferencia de otros estudios sobre soldados de acero que utilizan soldadura al arco, donde los efectos del dete-

rioro en la función pulmonar parecen poco evidentes, este estudio mostró una prevalencia elevada de alteraciones en la función respiratoria atribuible al hábito del consumo de tabaco y al ambiente laboral.<sup>6,8</sup> El deterioro en la función respiratoria en sujetos expuestos puede ser una consecuencia de la importante exposición al polvo del aire y que se encuentra en gran cantidad en el humo de la soldadura. No obstante, debe tenerse en mente que la exposición ambiental de los soldados, aun utilizando un solo proceso, varía

**Cuadro 13.** Número de soldadores clasificados por nivel de variación en la función pulmonar

| <i>Inicial*</i>   | <i>TLC</i> | <i>FVC</i> | <i>RV</i> | <i>RV % TLC</i> | <i>R total</i> | <i>PEF</i> | <i>FEF<sub>25</sub></i> | <i>FEF<sub>50</sub></i> | <i>FEF<sub>75</sub></i> | <i>FEV<sub>1</sub></i> | <i>FEV<sub>1</sub> % FVC</i> |
|-------------------|------------|------------|-----------|-----------------|----------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| <b>Incremento</b> |            |            |           |                 |                |            |                         |                         |                         |                        |                              |
| I. 20 a 40%       | 10         | 0          | 6         | 9               | 3              | 14         | 16                      | 8                       | 5                       | 1                      | 0                            |
| II. 40 a 60%      | 5          | 0          | 5         | 13              | 0              | 3          | 4                       | 5                       | 1                       | 0                      | 0                            |
| III. > 60%        | 2          | 0          | 31        | 20              | 2              | 1          | 1                       | 3                       | 0                       | 0                      | 0                            |
| Total             | 17         | 0          | 42        | 42              | 5              | 18         | 21                      | 16                      | 6                       | 1                      | 0                            |
| <b>Decremento</b> |            |            |           |                 |                |            |                         |                         |                         |                        |                              |
| I. 60 a 80%       | 0          | 1          | 1         | 1               | 22             | 4          | 3                       | 5                       | 18                      | 1                      | 8                            |
| II. 40 a 60%      | 0          | 0          | 0         | 0               | 20             | 1          | 0                       | 1                       | 5                       | 1                      | 1                            |
| III. < 40%        | 0          | 0          | 1         | 1               | 4              | 0          | 1                       | 0                       | 2                       | 0                      | 0                            |
| Total             | 0          | 1          | 2         | 2               | 46             | 5          | 4                       | 6                       | 25                      | 2                      | 9                            |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual por ciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 por ciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 por ciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 por ciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo; FEV<sub>1</sub> % FVC: FEV<sub>1</sub> por ciento. \* muestra = 65

**Cuadro 14.** Número de soldadores clasificados por nivel de variación en la función pulmonar

| <i>Post*</i>      | <i>TLC</i> | <i>FVC</i> | <i>RV</i> | <i>RV % TLC</i> | <i>R total</i> | <i>PEF</i> | <i>FEF<sub>25</sub></i> | <i>FEF<sub>50</sub></i> | <i>FEF<sub>75</sub></i> | <i>FEV<sub>1</sub></i> | <i>FEV<sub>1</sub> % FVC</i> |
|-------------------|------------|------------|-----------|-----------------|----------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| <b>Incremento</b> |            |            |           |                 |                |            |                         |                         |                         |                        |                              |
| 20 a 40%          | 15         | 2          | 3         | 5               | 1              | 17         | 21                      | 15                      | 6                       | 3                      | 0                            |
| 40 a 60%          | 2          | 0          | 6         | 7               | 1              | 1          | 5                       | 6                       | 2                       | 0                      | 0                            |
| > 60 %            | 0          | 0          | 25        | 21              | 1              | 1          | 2                       | 2                       | 0                       | 0                      | 0                            |
| Total             | 17         | 2          | 34        | 33              | 3              | 19         | 28                      | 23                      | 8                       | 3                      | 0                            |
| <b>Decremento</b> |            |            |           |                 |                |            |                         |                         |                         |                        |                              |
| 60 a 80%          | 0          | 0          | 3         | 2               | 17             | 1          | 3                       | 5                       | 16                      | 0                      | 6                            |
| 40 a 60%          | 0          | 0          | 5         | 4               | 22             | 0          | 0                       | 1                       | 5                       | 0                      | 0                            |
| < 40%             | 0          | 0          | 1         | 1               | 13             | 0          | 0                       | 0                       | 0                       | 0                      | 0                            |
| Total             | 0          | 0          | 9         | 7               | 52             | 1          | 3                       | 6                       | 21                      | 0                      | 6                            |

TLC: capacidad pulmonar total; FVC: capacidad vital forzada; RV: volumen residual; RV % TLC: volumen residual por ciento; R total: resistencia total; PEF: flujo expiratorio máximo; FEF<sub>25</sub>: flujo expiratorio forzado al 25 por ciento; FEF<sub>50</sub>: flujo expiratorio forzado al 50 por ciento; FEF<sub>75</sub>: flujo expiratorio forzado al 75 por ciento; FEV<sub>1</sub>: volumen expiratorio forzado en un segundo; FEV<sub>1</sub> % FVC: FEV<sub>1</sub> por ciento. \* muestra = 65

**Cuadro 15.** Frecuencia de respuestas del grupo de soldadores con antecedentes de exposición

| <i>Actividad</i>                   | <i>número</i> | <i>Actividad</i>                             | <i>número</i> |
|------------------------------------|---------------|--|---------------|
| Construcción                       | 13            | Fabricación de alimentos                     | 2             |
| Siderúrgica o fundición            | 5             | Fabricación de cemento o fibrocemento        | 1             |
| ¿Ha estado expuesto a disolventes? | 4             | Fabricación de pinturas                      | 1             |
| Industria cerámica                 | 3             | Fabricación de papel                         | 1             |
| Fabricación de refractarios        | 3             | Industria textil                             | 1             |
| Fabricación de abrasivos           | 3             | Fabricación de pesticidas                    | 1             |
| Fabricación de vidrio              | 3             | Fabricación de fertilizantes                 | 1             |
| Industria maderera                 | 3             | Galvanización, resinas epoxi                 | 1             |
| Industria de plásticos             | 2             | Avicultura                                   | 1             |
| Industria de gomas                 | 2             | Extracción de crudo o industria petroquímica | 1             |
| Producción de piezas de aluminio   | 2             | ¿Vive cerca de alguna mina o cantera?        | 1             |

según el contenido de metales en el humo emitido. De igual forma, debe considerarse que la concentración de las sustancias transportadas en el aire depende de las circunstancias del ambiente de trabajo, es decir, técnica de soldadura, posición adoptada y ventilación, que son limitantes de este y otros estudios ante la imposibilidad de medir la influencia de estos factores y la susceptibilidad de respuesta individual a los agentes nocivos de las vías respiratorias. En comparación con otros estudios, las ventajas en la interpretación de los resultados de esta investigación son, por un lado, que la muestra se obtuvo de una sola empresa en forma aleatoria, descartando de la población a los trabajadores implicados en procesos distintos a la soldadura al arco del tipo metal gas inerte; ningún trabajador empleó dispositivo de protección respiratoria y sólo nueve soldados se practicaron el examen entre 3 y 6 horas después de la jornada laboral. La determinación de los parámetros de función pulmonar se realizó con equipo perfeccionado en un ambiente controlado. Sin embargo, aun en una misma planta con procesos productivos similares guiados por lineamientos de seguridad o higiene homogéneos pueden existir variaciones en la intensidad de exposición.

Los antecedentes de exposición no mostraron un efecto significativo entre los grupos de soldados, dato que resulta interesante si se considera que la mayor parte de los estudios suelen excluir a estos trabajadores por la simple aplicación de encuestas autoaplicables.

Aunque el análisis de discriminación resulta de utilidad para establecer la influencia de los factores con carácter acumulativo sobre los parámetros de función respiratoria de un modo particular, no es el método idóneo para evaluar el efecto sobre los patrones respiratorios anormales, considerando que el ordenamiento de datos requerido para este tipo de pruebas estadísticas no puede diferenciar qué partes de la muestra conforman un patrón obstructivo, restrictivo o mixto.

La capacidad vital forzada, el volumen residual porcento, la resistencia total, el flujo expiratorio máximo, el flujo expiratorio forzado al 25% y el volumen expiratorio forzado en el primer segundo mostraron efectos aditivos del hábito tabáquico estadísticamente significativos.

No obstante las tendencias reducidas de deterioro en los valores de la función pulmonar entre soldados, a mayor antigüedad en la actividad y en el empleo, resulta poco prudente el esfuerzo de algunos investigadores para proyectar estimaciones de predicción ante los efectos

divergentes de los factores ambientales y el hábito tabáquico que determinan distintos patrones de alteración respiratoria, porque la patogenia y evolución no son las mismas.<sup>6</sup> Así, no resulta extraño que la interacción de factores haya mostrado escaso significado estadístico, si se considera que esta situación deriva de las mismas circunstancias.

Los parámetros de la función respiratoria se modificaron de manera significativa con empleo de salbutamol, aunque la atenuación del broncoespasmo no disminuyó de forma notoria el número total de pacientes afectados.<sup>12</sup> Los valores de la función pulmonar que apuntan hacia una función respiratoria satisfactoria no deben considerarse reflejo de un "efecto saludable" en trabajadores expuestos a diferentes contaminantes como polvo y gas.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio no concuerdan con los estudios realizados en otros países, donde los efectos de la exposición laboral en el deterioro de la función pulmonar parecen poco evidentes. El decremento de la función pulmonar registrado en los soldados estudiados se debe probablemente al efecto nocivo de las sustancias en las vías respiratorias. La ausencia de alteraciones en la evaluación de función respiratoria no constituye un indicador para modificar la aplicación de medidas higiénicas o la periodicidad de los exámenes médicos. Tampoco debe asumirse como un atenuante de la necesidad del empleo de protección respiratoria.<sup>13,14</sup>

## REFERENCIAS

1. Bradshaw LM, Fishwick D, Slater T, Pearce N. Chronic bronchitis, work related respiratory symptoms and pulmonary function in welders in New Zeland. *Occup Environ Med* 1998;55:150-54.
2. Nakadate T, Aizawa Y, Yagami T, Z Yi-Qin, Kotani M, Ishiwata K. Change in obstructive pulmonary function as a result of cumulative exposure to welding fumes as determined by magnetopneumography in Japanese arc welders. *Occup Environ Med* 1998;55:673-77.
3. Donoghue AM, Glass WI, Herbison GP. Transient changes in the pulmonary function of welders: a cross sectional study of monday peak expiratory flow. *Occup Environ Med* 1994;51:553-56.
4. Contreras G, Chan-Yeung Moira. Bronchial reactions to exposure to welding fumes. *Occup Environ Med* 1997;54:836-39.
5. Edme JL, Shirali P, Mereau M, Sobaszek A, Boulenguez C, Diebold F, Haguenoer JM. Assessment of biological chromium

- among stainless steel and mild steel welders in relation to welding processes. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:237-42.
6. Sobaszek A, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Mereau M, Robin H, Haguenoer JM. Respiratory symptoms and pulmonary function among stainless steel welders. *JOEM* 1994;40: 223-29.
  7. Chinn DJ, Cotes JE, El Gamal FM, Wollaston JF. Respiratory health of young shipyard welders and other tradesmen studied cross sectionally and longitudinally. *Occup Environ Med* 1995;52: 33-42.
  8. Özdemir Ö, Numanoğlu N, Gönüllü U, Savaş I, Alper D. Chronic effects of welding exposure on pulmonary function test and respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 1995;52:800-03.
  9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285-98.
  10. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg C J, Burrows B. Changes in the normal maximum expiratory flow volume curve with growth and ageing. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725-34.
  11. Marez T, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P, Haguenoer JM. Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methylmethacrylate. *Br J Ind Med* 1993;50:894-7.
  12. Hjortsberg U, Urbeck P, Arborelius M. Small air ways dysfunction among non-smoking shipyard arc welders. *Br J Ind Med* 1992;49:441-44.
  13. Hewitt PJ, Hirst AA. A systems approach to the control of welding fumes at source. *Ann Occup Hyg* 1993;37:297-306.
  14. Hewitt PJ, Hirst AA. The effects of welding parameters on ultraviolet light emissions, ozone and Cr VI formation in MIG welding. *Ann Occup Hyg* 1993;41:95-104.

### **Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

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

El contenido general de la página es el siguiente:

- Mesa directiva
- Misión del CMIM
- Código de ética
- Historia de la sociedad
- Estatutos
- Sede
- Cuotas
- Congreso nacional
- Programa académico
- Boletín
- Directorio
- Consejo mexicano de medicina interna
- MEDINET

**Las direcciones actuales son:**  
**[www.amim.org.mx](http://www.amim.org.mx) y [www.cmim.org.mx](http://www.cmim.org.mx)**



## Artículo original

# Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAME) vs SAME más metilprednisolona

Alfredo Rodríguez Magallán,\* Roxana Martínez Gómez,\* Eli García Ruíz,\* Laura Zapata Irisson,\* Carlos Pérez Guzmán\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la hepatitis tóxica por alcohol se origina por la ingestión abundante de etanol durante tiempo prolongado. Clínicamente puede manifestarse como esteatosis moderada o severa, ésta última con elevado índice de mortalidad.

**Objetivo:** comparar la eficacia de dos modalidades de tratamiento en el manejo de la hepatitis tóxica grave por alcohol.

**Material y métodos:** se revisaron 126 casos de hepatitis tóxica por alcohol en el Hospital Juárez de México de noviembre de 1999 a febrero del 2003, de los cuales sólo se incluyeron 44 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se eliminaron los pacientes que tenían Índice de Maddrey inferior a 32, los que no completaron el esquema terapéutico y los que fallecieron. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: el grupo A (SAME) y el grupo B (SAME más metilprednisolona). Al comparar uno y otro grupo, se observó que de los 44 casos, 42% fueron hombres y 2% mujeres con edad promedio de 39.1 años. El grupo A estuvo formado por 23 casos y el B por 21. Los pacientes recibieron SAME a dosis de 200 mg cada 12 h y metilprednisolona a dosis de 40 mg cada 24 h; los dos grupos durante un mes.

**Resultados:** en ambos grupos, la evolución clínica hospitalaria fue, en general, satisfactoria. Se observó mínima disminución sérica de leucocitos y enzimas hepáticas (AST y ALT), así como discreto incremento en las concentraciones de albúmina en los pacientes del segundo grupo. A su vez, el tiempo de protrombina, las bilirrubinas y, por consiguiente, el índice de Maddrey, mejoraron en forma considerable con el tratamiento combinado.

**Conclusiones:** en este estudio, el tratamiento con SAME más metilprednisolona tuvo mejores resultados que cuando sólo se administró SAME. Dicho esquema puede ser de utilidad en el tratamiento de la hepatitis tóxica por alcohol.

**Palabras clave:** hepatitis tóxica por alcohol, tratamiento, sulfoadenosil-L-metionina, metilprednisolona.

### ABSTRACT

**Background:** Alcohol-toxic hepatitis is due to the high ingestion of ethanol during a long time.

**Objective:** To compare the efficacy of two modalities of treatment in the management of the severe toxic hepatitis due to alcohol.

**Material and methods:** One hundred twenty-six patients with hepatitis toxic by alcohol were studied in the Hospital Juarez of Mexico from 1999 to 2003. Of these, 44 serious cases were selected. \* Patients were eliminated when they did not complete the therapeutic plan and the ones that died. Of these 44 cases, 42 were men and 2 women, with an average age of 39.1 years. Twenty-three patients received sulfaadenosil-L-methionine (SAME) at dose of 200 mg t.i.d and 21 patients received SAME and methylprednisolone 40 mg q.p., both groups during a month.

**Results:** The hospital clinical evolution was, in general, satisfactory in these groups of patients. A minimum decrease was observed in the serum leukocytes and liver enzymes (AST and ALT) as well as discrete elevation of the albumin in the patients of the second group. On the other hand the prothrombin time, the serum bilirubin and consequently the index of Maddrey improved significantly, with the combined treatment.

**Conclusion:** In the present study the treatment of SAME plus metilprednisolone was better than the first product administered alone. This scheme can be useful in the treatment of the alcoholic toxic hepatitis.

**Key words:** alcohol-toxic hepatitis, treatment, sulfaadenosil-L-methionine, metilprednisolone.

**L**a enfermedad hepática por alcohol es una afección que incluye a la esteatosis, la esteatonecrosis o hepatitis tóxica y a la cirrosis. La lesión inicial producida por el etanol es la esteatosis, la cual puede evolucionar a etapas más avanzadas. Lo anterior depende de la cantidad y tiempo de ingestión de etanol, al igual que de factores como: sexo, virus de la hepatitis y polimorfismo genético, entre otros.<sup>1,2</sup>

Durante las últimas tres décadas ha aumentado la frecuencia de la hepatopatía por alcohol. De acuerdo con los informes proporcionados por el Centro de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA) del Hospital General de México,<sup>3</sup> su frecuencia es de 118/100,000 en hombres y de 21/100,000 en mujeres. Según este informe, la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida son los grupos etarios más afectados; así mismo, 3 de cada 10 alcohólicos padecen la enfermedad. En el servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México, la enfermedad hepática por alcohol es la causa más frecuente de hospitalización y mortalidad.<sup>4</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas, éstas van desde las formas asintomáticas hasta la cirrosis, lo que dependerá en gran medida de la gravedad del daño hepático.

En la hepatitis tóxica, los marcadores bioquímicos de gravedad encontrados son las bilirrubinas y la cuantificación de la protrombina, que sirven para calcular el índice discriminatorio de Maddrey (IDM). Este parámetro permite valorar el pronóstico de la enfermedad, el cual se obtiene al multiplicar 4.6 por la diferencia del tiempo de protrombina del paciente, menos el tiempo de protrombina testigo cuantificado en segundos; a este resultado se le agrega la bilirrubina total:  $IDM = 4.6 (TP'' \text{ paciente} - TP'' \text{ testigo}) + BT$ .

Cuando el resultado es mayor a 32, se puede establecer un mal pronóstico que conlleva a una mortalidad mayor del 50%, como lo estableció Maddrey en su descripción original.<sup>5</sup>

En el tratamiento de la hepatitis tóxica se han utilizado diversos fármacos con el fin de reestablecer la disfunción hepática y evitar la progresión de las lesiones hacia etapas más avanzadas como la cirrosis. El tratamiento en esta última etapa del padecimiento se basa sólo en el control de las complicaciones.

Se han utilizado diversos medicamentos cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia. Tal es el caso de los corticoides,<sup>6,7</sup> anabólicos,<sup>8</sup> propiltiouracilo,<sup>9</sup> colchicina,<sup>10</sup> la combinación de insulina con glucagón,<sup>11</sup> limpiadores de radicales libres como cianidanol,<sup>12</sup> bloqueadores de canales de calcio,<sup>13</sup> ácido quenodesoxicólico<sup>14</sup> y recientemente pentoxifilina.<sup>15,16</sup> Los resultados con estos productos son contradictorios y hasta el momento no se ha determinado su verdadera utilidad. Los más utilizados son los corticoides cuyos efectos antiinflamatorios, antiinmunológicos y antifibróticos permiten mejorar las condiciones clínicas de algunos pacientes, en especial las de los que tienen encefalopatía hepática.<sup>17</sup>

SAME es una sustancia que normalmente se sintetiza en el hígado a partir de la metionina.<sup>18</sup> Sus funciones son la metilación de diversas moléculas, en particular la de los fosfolípidos de las membranas celulares, y la síntesis de glutatión, principal precursor de los detoxificadores hepáticos.<sup>19</sup>

Debido a que dicha sustancia se encuentra disminuida en las células hepáticas del paciente con enfermedad hepática por alcohol, se ha utilizado en forma sintética con cierto éxito. Los efectos favorables de SAME son: revertir la degeneración grasa y mejorar la colestasis que se consigue al metilar los fosfolípidos de la membrana plasmática y sulfurar los ácidos biliares.<sup>20,21</sup> El objetivo de este medicamento es reestablecer la funcionalidad hepática que se ha deteriorado con la ingestión crónica de etanol.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis tóxica por alcohol que estuvieron internados en el servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México de noviembre de 1999 a febrero del 2003. Se incluyeron pacientes adultos de uno y otro sexo con antecedentes de alcoholismo crónico, con ingestión mayor a 120 g/día durante, por lo menos, 20 días antes de su internamiento. El diagnóstico se

\* Hospital Juárez de México

\*\* Centro Médico la Raza.

Correspondencia: Dr. Alfredo Rodríguez Magallán. Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: noviembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

basó en la presencia de ictericia, elevación de enzimas hepáticas, principalmente aspartato amino transferasas (AST) con radio de 2.1 o más en relación con la alaninaminotransferasa (ALT) y con un índice de Maddrey mayor a 32.

Se excluyeron los casos que, con anterioridad, habían recibido corticoides o coleréticos y los que manifestaron padecimientos graves concomitantes. Se eliminaron los que no terminaron el tratamiento y los que fallecieron durante el transcurso del estudio. Se clasificaron en dos grupos al azar y se les dio tratamiento no cegado.

El grupo A recibió SAME a dosis de 200 mg cada 12 h y al grupo B se le dio SAME a la misma dosis más metilprednisolona a dosis de 40 mg cada 24 h. Ambos grupos recibieron el tratamiento durante un mes. Se hicieron mediciones al inicio y al final del estudio. De igual forma, se aplicaron los medicamentos requeridos para cada caso en particular, como bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de bomba de protones, diuréticos y medidas antiemión, entre otros.

A todos los pacientes se les efectuaron, a su ingreso y 30 días después de iniciado el tratamiento, exámenes de laboratorio: citología hemática, química sanguínea, pruebas funcionales del hígado, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. A los pacientes que se encontraron en condiciones clínicas aceptables, se les realizó una endoscopia y un ultrasonido de abdomen superior.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de las variables de frecuencia se realizó mediante las pruebas de la ji al cuadrado o la exacta de Fisher. Las

variables numéricas de grupos independientes de distribución normal se hicieron con la prueba de la t de Student y las de distribución no normal con la prueba U de Mann-Whitney. En las variables numéricas de distribución normal de grupos dependientes se utilizó la prueba de la t pareada y en las de distribución no normal la prueba de Wilcoxon.

El análisis se efectuó con el programa de cómputo Epi-Info v 6.0 (Centers for Disease Control and Prevention CDC, WHO, Geneva, Switzerland) y Prophet v5.0 (BBN Technologies, USA). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  bimarginal.

## RESULTADOS

De los 126 casos, sólo se incluyeron 44 que cumplieron con los criterios del estudio. Los casos se distribuyeron en dos grupos, 23 en el grupo A y 21 en el grupo B.

Al analizar las variables medidas, al inicio del estudio, en ambos grupos se observó que la edad promedio y la distribución por género no fue diferente entre ellas (cuadro 1).

La ingestión total promedio de alcohol en los dos grupos no mostró diferencia estadística: grupo A:  $259.5 \pm 77.6$  mL vs grupo B:  $298.1 \pm 149.3$  mL ( $p > 0.05$ ). El tiempo de ingestión de alcohol, previo al ingreso, en el grupo A fue de  $11.2 \pm 24.6$  meses y en el grupo B fue de  $8.8 \pm 15.4$  meses (cuadro 1), sin obtener diferencia estadística ( $p = 0.8$ ).

Al iniciar el estudio, las concentraciones séricas de albúmina, bilirrubinas, leucocitos totales, TGO, TGP y el índice de Maddrey fueron iguales en uno y otro grupo (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Comparación entre ambos grupos al inicio del estudio

| Variable                              | Grupo A      | Grupo B       | p   |
|---------------------------------------|--------------|---------------|-----|
| Edad (años)                           | 38.6 ± 7.7   | 40.3 ± 8.9    | 0.5 |
| Sexo                                  |              |               |     |
| Masculino                             | 23           | 19            | 0.2 |
| Femenino                              | 0            | 2             |     |
| Alcohol total (mL)                    | 259.5 ± 77.6 | 298.1 ± 149.3 | 0.7 |
| Tiempo de ingestión de alcohol (años) | 13.0 ± 5.58  | 11.5 ± 6.3    | 0.2 |
| Ingestión previa al ingreso (meses)   | 11.2 ± 24.6  | 8.8 ± 15.4    | 0.8 |
| Albúmina (g/dL)                       | 2.8 ± 0.6    | 2.6 ± 0.6     | 0.2 |
| Bilirrubinas (mg/dL)                  | 19.1 ± 8.8   | 24.7 ± 11.7   | 0.1 |
| Leucocitos mm <sup>3</sup>            | 13900 ± 7250 | 16880 ± 13060 | 0.3 |
| TGP (U/dL)                            | 74 ± 50.2    | 77.8 ± 32.3   | 0.3 |
| TGO (U/dL)                            | 159.7 ± 51.4 | 147.0 ± 41.3  | 0.5 |
| Índice de Maddrey                     | 54.4 ± 14.4  | 54.3 ± 20.2   | 0.8 |

Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar.

\* diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos

Se compararon las variables del grupo A, al ingreso, con las del egreso y se observó que las concentraciones de albúmina aumentaron de  $2.8 \pm 0.6$  a  $3.1 \pm 0.7$  g/dL con diferencia estadística ( $p=0.02$ ). Por otro lado, las concentraciones sanguíneas de bilirrubinas totales, leucocitos totales, TGO e índice de Maddrey disminuyeron estadísticamente ( $p<0.05$ ), (cuadro 2). La TGP también disminuyó, sin embargo, no mostró diferencia estadísticamente significativa ( $p>0.05$ ).

En el grupo B se observó el mismo fenómeno para las mismas variables: albúmina, bilirrubinas totales, leucocitos totales, TGO e índice de Maddrey, ya que disminuyeron de manera estadísticamente importante y similar ( $p<0.05$ ). La TGP disminuyó, pero no alcanzó diferencia estadística (cuadro 3).

Al término del estudio, se compararon las variables de ambos grupos y se observó que mostraron una evolución similar (cuadro 4), puesto que tuvieron cambios parecidos en ellas sin obtener diferencias estadísticas (cuadro 4).

### COMENTARIO

La hepatitis tóxica por alcohol se origina por la ingestión abundante de etanol durante tiempo prolongado. Clínicamente puede manifestarse como esteatosis moderada o severa, esta última con elevado índice de mortalidad.

Hoy en día, no existe un fármaco que demuestre su eficacia ni en la mejoría clínica y bioquímica ni en la supervivencia. Los corticoides han dado buenos resultados, sobre todo en

**Cuadro 2.** Comparación entre las variables al ingreso y egreso del grupo A

| <i>Variable</i>            | <i>Ingreso</i>   | <i>Egreso</i>    | <i>p</i> |
|----------------------------|------------------|------------------|----------|
| Albúmina (g/dL)            | $2.8 \pm 0.6$    | $3.1 \pm 0.7$    | 0.02     |
| Bilirrubinas (mg/dL)       | $19.1 \pm 8.7$   | $13.6 \pm 8.3$   | 0.006    |
| Leucocitos mm <sup>3</sup> | $16.9 \pm 13.1$  | $11300 \pm 7800$ | 0.01     |
| TGP (U/dL)                 | $77.8 \pm 32.3$  | $67.4 \pm 43.0$  | 0.6      |
| TGO (U/dL)                 | $159.8 \pm 51.4$ | $120.2 \pm 59.4$ | 0.02     |
| Índice de Maddrey          | $54.3 \pm 20.2$  | $39.7 \pm 18.4$  | 0.0001   |

Los valores se expresan en promedio  $\pm$  desviación estándar.

\* diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos

**Cuadro 3.** Comparación entre las variables al ingreso y egreso del grupo B

| <i>Variable</i>            | <i>Ingreso</i>    | <i>Egreso</i>    | <i>p</i> |
|----------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Albúmina (g/dL)            | $2.6 \pm 0.6$     | $3.1 \pm 0.7$    | 0.0001   |
| Bilirrubinas (mg/dL)       | $24.7 \pm 11.7$   | $14.6 \pm 8.8$   | 0.001    |
| Leucocitos mm <sup>3</sup> | $16880 \pm 13060$ | $11260 \pm 7740$ | 0.01     |
| TGP (U/dL)                 | $77.8 \pm 32.3$   | $70.2 \pm 52.9$  | 0.6      |
| TGO (U/dL)                 | $147.0 \pm 41.3$  | $97.7 \pm 44.2$  | 0.0001   |
| Índice de Maddrey          | $54.3 \pm 20.2$   | $33.2 \pm 13.2$  | 0.0001   |

Los valores se expresan en promedio  $\pm$  desviación estándar.

\* diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos

**Cuadro 4.** Comparación entre ambos grupos al egreso

| <i>Variable</i>            | <i>Grupo A</i>   | <i>Grupo B</i>   | <i>p</i> |
|----------------------------|------------------|------------------|----------|
| Albúmina (g/dL)            | $3.1 \pm 0.7$    | $3.1 \pm 0.7$    | 0.7      |
| Bilirrubinas (mg/dL)       | $13.6 \pm 8.3$   | $14.6 \pm 8.8$   | 0.5      |
| Leucocitos mm <sup>3</sup> | $11300 \pm 7800$ | $11260 \pm 7740$ | 0.3      |
| TGP (U/dL)                 | $67.4 \pm 43.0$  | $70.2 \pm 52.9$  | 0.8      |
| TGO (U/dL)                 | $120.2 \pm 59.4$ | $97.7 \pm 44.2$  | 0.2      |
| Índice de Maddrey          | $39.7 \pm 18.4$  | $33.2 \pm 13.2$  | 0.6      |

Los valores se expresan en promedio  $\pm$  desviación estándar.

\* diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos

la encefalopatía hepática y en los pacientes que cursan con infiltrado inflamatorio acentuado en los espacios de la vena porta; sin embargo, su uso en casos de hepatitis grave por alcohol muestra resultados inconsistentes. A pesar de esto, son los medicamentos que más se utilizan.

SAMe es un producto relativamente nuevo. Sus estudios comenzaron a aparecer a finales de la década de 1980 para el tratamiento de las hepatopatías colestáticas con excelentes resultados. Más tarde, se utilizó para tratar la hepatitis por alcohol con respuestas favorables.<sup>22,23</sup>

El presente estudio permite concluir que los corticoides como SAMe representan una alternativa terapéutica para este tipo de pacientes que tienen el índice de Maddrey elevado. De acuerdo con las investigaciones, se demuestra que son útiles, sobre todo, si se utilizan en forma combinada.

Este resultado favorable es de esperarse, en particular, con el tratamiento combinado dado el diferente mecanismo de acción de los productos. Por una parte, los corticoides actúan inhibiendo la inflamación, lo que conlleva menor producción de radicales libres y citocinas producidas por las células inflamatorias. Estas sustancias deletéreas participan, de alguna forma, en el inicio o prolongación del proceso inflamatorio del hígado. Por otra parte, SAMe actúa en la membrana celular de los hepatocitos mediante la donación de iones metilo, lo que permite reestructurar los fosfolípidos de la membrana celular y reestablecer, así, su integridad anatómica y funcional dañada por el alcohol.

El índice de Maddrey es un parámetro clínico que permite valorar la gravedad del daño hepático por alcohol y, por lo tanto, predecir un pronóstico. La elevación de las bilirrubinas y la prolongación del tiempo de protrombina orientan para valorar la funcionalidad e integridad anatómica de los hepatocitos; así que, a mayor alteración del índice discriminatorio, peor pronóstico. De tal manera que su modificación hacia la mejoría en un determinado lapso permite deducir que las condiciones estructurales y funcionales del hígado, principalmente en lo que se refiere a la secreción biliar, son favorables. Esto no sucede cuando se utiliza el placebo.<sup>26</sup>

En los enfermos incluidos en este estudio, se observó mejoría del índice de Maddrey cuando se utilizaron los dos fármacos juntos. Lo anterior puede explicarse por la suma de los productos con diferente mecanismo de acción; uno que disminuye la inflamación y el otro que mejora la permeabilidad celular de los hepatocitos y que permite mejor secreción intracelular de bilis e intercambio de Na/Cl.

Sin embargo, llama la atención que después del tratamiento los cambios fueron moderados en cuanto a la disminución de las enzimas hepáticas AST y ALT. Esto sugiere la persistencia de la necrosis hepatocelular en la que se espera un reestablecimiento, principalmente, con el uso de SAMe. Es posible que para conseguir mejores resultados tenga que utilizarse una dosis mayor o emplearse por más tiempo.

Así pues, los resultados parecerían ser halagadores, por lo menos en lo que se refiere a la supervivencia durante el mes de tratamiento. Por desgracia, muchos de los pacientes que son dados de alta por mejoría ya no acuden a sus citas en la consulta externa. En estas condiciones, es difícil saber si continuaron con mejoría clínica, si se estabilizaron, si volvieron a ingerir alcohol o si fallecieron. Por tal motivo, en este estudio no se pueden evaluar los resultados a mediano o largo plazo.

La combinación de SAMe más corticoides, en especial metilprednisolona, es de utilidad para el tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol y es una alternativa que debe considerarse.

## REFERENCIAS

1. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, *et al.* Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
2. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Terelius Y, Eliasson E, Clot P, *et al.* Ethanol-inducible cytochrome P-450E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol* 1993;10:447-52.
3. Díaz BA. Epidemiología del alcoholismo en México. *Alcoholismo*. México: Piensa, 1997; p:17.
4. Martínez SG, Rodríguez MA. Epidemiología de la cirrosis por alcohol en el Hospital Juárez de México. *Rev HJ Mex* 1994;61:72-74.
5. Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: Clinicopathologic features and therapy. *Semin Liver Dis* 1988;8:91-102.
6. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507-12.
7. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond M, *et al.* Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847-53.
8. Mendenhall CL, Anderson S, Garcipont P. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxadrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464-27.
9. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, *et al.* Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1424-27.
10. Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Reynolds TB, Kanel G, *et al.* Failure of colchicine to improve short-term

- survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990;99:811-8.
11. Feher J, Cornides A, Romany A, *et al.* A prospective multicenter study of insulin and glucagon infusion therapy in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1987;5:224-31.
  12. Colman JC, Morgan MY, Schener PJ, *et al.* Treatment of alcohol-related liver disease with cyanidanol-3: a randomized double-blind trial. *Gut* 1980;21:965.
  13. Limuro Y, Ikejima K, Rose ML, *et al.* Nimodipine, a dihydropyridine-type calcium channel blocker, prevents alcoholic hepatitis caused by chronic intragastric ethanol exposure in the rat. *Hepatology* 1996;24:391-7.
  14. Cirello NW, Zwas FR. Ursodeoxycholic acid: the treatment of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1447-52.
  15. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, *et al.* Pentoxifylline improved short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind placebo control trial. *Gastroenterology* 2000; 119:1637-48.
  16. Timothy R, Morgan C and McClain J. Pentoxifylline and alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1787-90.
  17. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
  18. Mato J, Alvarez L, Ortiz P, Pajares M. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther* 1997;73:265-80.
  19. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, *et al.* Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:407-15.
  20. Frezza M, Terpin M. The use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders. *Drug Invest* 1992; 4:101-8.
  21. Barak AJ, Beckenhamer HC, Tuma DJ. S-adenosylmethionine generation of alcoholic fatty liver. *Alcohol* 1994;11:501-3.
  22. Mato JM, Camara J, Fernández J, Caballeria LI, *et al.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081-9.
  23. Díaz Belmont A, Domínguez HR, Uribe A. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebo in the treatment of alcoholic liver disease (Spanish). *A Med Int* 1996;13:9-15.

## **Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

Estimados colegiados:

Informamos a ustedes que a partir de estas fechas el Colegio de Medicina Interna cuenta con un despacho de asesoría jurídica (Solución Integral Empresarial), servicios que se hacen extensivos a todos ustedes como socios de este Colegio.

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional en trámite o litigio, el costo será siempre menor al 50% del importe ordinario.

Servicios jurídicos:

Laboral (todo tipo de demandas o emplazamientos).

Civil (representación de diversos tribunales, revisión de contratos, obligaciones en general).

Mercantil (cartera vencida, cobranzas en general, judicial o extrajudicial).

Administrativo (todo tipo de revisión o verificación de empresas, multas impuestas o cobros indebidos).

Penal (asesoría y atención en toda averiguación previa y representación en juicios penales ante juzgados).

Arrendamiento (elaboración y revisión de contratos de arrendamiento y representación en juzgados).

Familiar (cualquier problema familiar, divorcios, intestados, pensiones alimenticias, etc.).

Este servicio estará disponible las 24 horas del día los 365 días del año, de requerirse, ofrecemos asistencia inmediata por el profesionista.

Informes :

**Lic. David López Moreno**

Tel.: 10421948, cel.: 044-55-1279-1857.

Nextel: ID 54363\*12

E-mail: dlmius@terra.com.mx



## Artículo original

# Nevirapina o efavirenz en combinación con dos análogos de nucleósidos en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo

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

### RESUMEN

**Antecedentes:** los esquemas de tratamiento antirretroviral basados en un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido, como nevirapina o efavirenz, junto con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, se consideran entre las combinaciones preferidas para el tratamiento inicial dada su potencia, comodidad y tolerabilidad.

**Objetivo:** evaluar la actividad antiviral y la tolerancia de dos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, nevirapina y efavirenz en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.

**Material y métodos:** en un servicio de consulta externa de infectología de un hospital de tercer nivel, se realizó un ensayo clínico piloto, abierto y al azar. Se incluyeron pacientes VIH sin tratamiento antirretroviral previo, con cuenta de linfocitos CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup>, carga viral plasmática RNA VIH > 55,000 copias/mL, y/o enfermedades relacionadas con SIDA. Se distribuyeron por sorteo para recibir zidovudina/lamivudina en combinación con nevirapina o efavirenz. Se realizaron evaluaciones cada cuatro semanas durante un periodo de 48. Las variables estudiadas fueron: proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones de ARN VIH no detectables de menos de 400 copias/mL a las 24 y 48 semanas, cambios en la cuenta de linfocitos CD4, eventos definitorios de SIDA o muerte y aparición de reacciones adversas asociadas con los medicamentos antivirales. Las características basales se compararon tanto en el brazo de nevirapina (n = 28) como en el de efavirenz (n = 30).

**Resultados:** en el análisis de intención de tratar se mostraron cargas virales no detectables a las 24 semanas, 18/28 pacientes (64%) en el grupo de nevirapina y 24/30 (81%) en el de efavirenz; a las 48 semanas 15/18 (54%) en el brazo de nevirapina y 20/30 (68%) en el de efavirenz. El incremento en el número de linfocitos CD4 fue semejante, no ocurrieron eventos definitorios de SIDA ni muertes durante el estudio. En dos pacientes de cada grupo se manifestaron efectos adversos que justificaron la suspensión del inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Conclusiones:** tanto nevirapina como efavirenz, en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, son bien tolerados y efectivos para lograr carga viral no detectable en pacientes sin tratamiento antiviral previo.

**Palabras clave:** nevirapina, efavirenz, infección por VIH.

### ABSTRACT

**Background:** Antiretroviral treatment-schemes based on a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs), such as nevirapine and efavirenz, associated to two nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, are considered among the preferred combinations for the initial treatment because of its potency and tolerability.

**Objective:** To assess the antiviral activity and tolerability of two nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), nevirapine (NVP) and efavirenz (EFV).

**Material and methods:** In an infectious diseases outpatient service at a tertiary level hospital a randomized, open-label, pilot study was done. HIV-infected antiretroviral-naive adults with CD4 counts <350 cells/mm<sup>3</sup> and detectable plasma HIV RNA >55,000 copies/mL and/or AIDS defining conditions were randomized to receive zidovudine/lamivudine, plus either NVP or EFV. Assessments were made every 4 weeks during 48 weeks. Study variables were the proportion of patients achieving plasma HIV RNA <400 copies/mL at 24 and 48 weeks, changes on CD4 counts, emergence of AIDS-defining conditions or death, and development of antiviral-related toxicities. Baseline features were comparable for participants in the NVP (n = 28) and EFV arms (n = 30).

**Results:** Intention to treat (ITT) analysis at 24 weeks showed that 18/28 (64%) patients in NVP arm and 24/30 (81%) with EFV achieved undetectable viral load (<400 HIV RNA copies/mL). And at 48 weeks, 15/18 (54%) in the NVP arm, and 20/30 (68%) with EFV. Rise on CD4 counts were similar, and there were no emerging AIDS defining conditions or deaths in both groups. Adverse events led to NNRTI discontinuation in 2 patients either at NVP and EFV arms.

**Conclusion:** NVP and EFV along with two nucleotide reverse transcriptase inhibitors may be equally well tolerated and effective at achieving undetectable viral load in naive HIV-infected patients.

**Key words:** nevirapine, efavirenz, HIV infection.

**A**l indicar por vez primera un tratamiento antirretroviral debe elegirse un régimen que logre la supresión sostenida del ARN VIH o carga viral, aumento progresivo de la cuenta de linfocitos T CD4 y evolución clínica favorable. De igual forma, debe considerarse el número diario de comprimidos a ingerir, la frecuencia de las tomas, los requerimientos de ajuste en cuanto a la alimentación, los efectos adversos a corto y largo plazo y las interacciones medicamentosas.<sup>1</sup>

Los esquemas de tratamiento antirretroviral basados en un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido, como nevirapina o efavirenz, junto con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos se consideran entre las combinaciones preferidas para el tratamiento inicial dada su potencia, comodidad y tolerabilidad. No obstante, existen pocos estudios que los comparen directamente para tomarlos como datos sugestivos.<sup>2,3</sup> Con base en lo anterior y considerando que la Sociedad Internacional del SIDA toma en cuenta, para establecer conclusiones, estudios prospectivos de más de 20 pacientes con al menos 48 semanas de seguimiento y publicados<sup>2</sup> se decidió realizar este estudio y mostrar los resultados obtenidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma prospectiva, al azar y abierta los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de infectología del Hospital de Especialidades núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Monterrey, NL, y que cumplieron con los siguientes criterios:

Mayores de 18 años, sexo indistinto, VIH por el método de ELISA confirmado por Western blot, que no hubiesen tomado algún medicamento antirretroviral antes de su ingreso al protocolo y que pudieran seguir un control regular en el servicio.

\* Servicio de infectología.

\*\* División 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 del IMSS, Av. Fidel Velázquez y Lincoln, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel.: (01-81) 8346-3860, fax: (01-81) 8347-5217. E-mail: jjag50@hotmail.com  
Recibido: septiembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

En el caso de mujeres en edad fértil, se requirió prueba inmunológica de embarazo negativa y la condición de recibir un método anticonceptivo eficaz (anovulatorios orales, implante o inyección hormonal u oclusión tubárica).

No se incluyeron los pacientes con contraindicación para los medicamentos utilizados, embarazo o intención de embarazarse, disminución de la función renal o hepática determinada mediante métodos de laboratorio habituales.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del hospital.

A todos los pacientes se les efectuó historia clínica completa en donde se sintetizaron los aspectos demográficos. Así mismo, se clasificó la etapa clínica de acuerdo con los criterios ya establecidos.<sup>4</sup> El tratamiento se inició en el paciente sintomático o asintomático con cuenta de linfocitos CD4 <350 cel/mm<sup>3</sup> y carga viral >55,000 copias/mL.<sup>1-3</sup> Se distribuyeron, al azar, en los dos brazos de este estudio:

A. Nevirapina (Viramune, Boehringer-Promeco) comprimidos de 200 mg. La dosis inicial fue de un comprimido a la hora de dormir y uno cada doce horas después de la primera semana.

B. Efavirenz (Stocrin, MSD) cápsulas de 200 mg. Tres cápsulas diarias a la hora de dormir.

Como inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido, en ambos grupos se empleó un comprimido cada doce horas de la combinación comercial de zidovudina 300 mg/lamivudina 150 mg (Combivir, GSK).

La vía de administración fue oral. Todos los pacientes recibieron información sobre cómo tomar el medicamento, las interacciones medicamentosas y los efectos adversos.

Se evaluó a los pacientes cada cuatro semanas durante un periodo de 48. En cada visita se realizó un examen físico completo y se buscaron, intencionadamente, eventos definitorios de SIDA; así como efectos adversos de los medicamentos. Al inicio y periódicamente se efectuaban biometría hemática, química sanguínea y perfil hepático. En todos los pacientes, cuando menos al inicio, a las 24 y 48 semanas se les efectuaron cuentas de CD4 y carga viral. La cuenta de linfocitos se procesó mediante citometría de flujo y la carga viral mediante el método Amplicor (Roche) con límite de detección < 400 copias/mL.

Se consideró respuesta exitosa cuando la carga viral se encontraba no detectable a las 24 semanas y al término del seguimiento.<sup>1-3</sup> Otras variables estudiadas fueron: cambios en la cuenta de CD4, nuevos eventos definitorios de SIDA, efectos adversos de los medicamentos y muerte.

*Análisis estadístico*

Los datos se presentan en promedio, desviación estándar y proporciones. Antes de su análisis, los valores de carga viral se transformaron a log<sup>10</sup>. Los resultados que mostraron < 400 copias/mL se consideraron equivalentes a 400 copias/mL (2.6 log). Las variables continuas se analizaron con la prueba de la t de Student y en las categóricas se utilizó la  $\chi^2$ , con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, según fuera el caso. Se consideró significativo el valor  $p \leq 0.05$ .

**RESULTADOS**

Se incluyeron 58 pacientes a partir del mes de enero del 2001, de los cuales 28 ingresaron al grupo de manejo con nevirapina y los restantes al de efavirenz (cuadro 1). No hubo diferencias en las características demográficas de los grupos, etapa clínica, número de pacientes con linfocitos CD4 < 350, diagnóstico de SIDA al ingreso, linfocitos CD4 y carga viral basal. En 17 pacientes de cada grupo la carga viral basal fue > 100,000 copias/mL (nevirapina 60.7%, efavirenz 56.6%).

Se obtuvo carga viral no detectable en 90% de los pacientes en tratamiento del brazo con nevirapina y en 100% del grupo con efavirenz a las 24 semanas; y del 100% en ambos grupos a las 48 (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Proporción de pacientes con carga viral no detectable (< 400 copias/mL)

|            | <i>Nevirapina</i> | <i>Efavirenz</i> | <i>p</i> |
|------------|-------------------|------------------|----------|
| 24 semanas |                   |                  |          |
| ET %       | 90                | 100              |          |
| n          | 18/20             | 22/22            |          |
| IT %       | 64                | 81               | 0.1522   |
| n          | 18/28             | 22/27            |          |
| 48 semanas |                   |                  |          |
| ET %       | 100               | 100              |          |
| n          | 13/13             | 13/13            |          |
| IT %       | 54                | 68               | 0.3424   |
| n          | 13/24             | 13/19            |          |

ET: en tratamiento; AIT: análisis de intención de tratar.

De acuerdo con el análisis de intención de tratar, 64% de los pacientes del grupo con nevirapina y 81% del grupo con efavirenz llegaron a carga viral no detectable a las 24 semanas; y 54 y 68% a las 48 semanas mostrando diferencias no significativas.

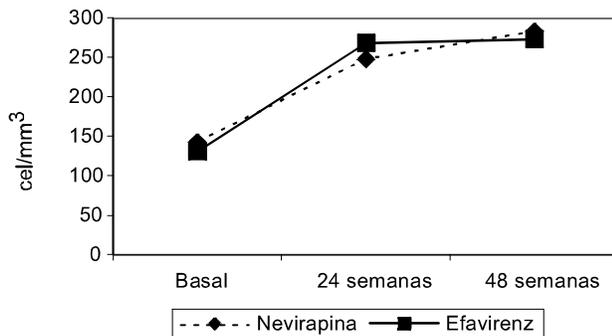
El análisis de intención de tratar en los pacientes con carga viral basal > 100,000 copias/mL mostró respuestas exitosas en 53 y 70.5%, así como 53 y 59% a las 24 y 48 semanas con nevirapina y efavirenz, respectivamente.

En uno y otro grupo se observó un incremento semejante en la cuenta de linfocitos CD4 a las 24 y 48 semanas de seguimiento (figura 1), con una media aritmética de incremento de

**Cuadro 1.** Características demográficas de 58 adultos con VIH que participaron en el estudio

|  | <i>Nevirapina</i> | <i>Efavirenz</i> | <i>p</i> |
|--|-------------------|------------------|----------|
| Pacientes n                              | 28                | 30               |          |
| Hombres n (%)                            | 23 (82)           | 24 (80)          |          |
| Edad, años (rango)                       | 32 (18-63)        | 36 (25-56)       |          |
| Factor de riesgo %                       |                   |                  |          |
| Homosexual                               | 50                | 33               | 0.1978   |
| Bisexual                                 | 32                | 47               | 0.2585   |
| Heterosexual                             | 14                | 20               | 0.6483   |
| Desconocido                              | 4                 | 0                |          |
| Clasificación inicial CDC %              |                   |                  |          |
| A  | 39                | 50               | 0.4122   |
| B  | 14                | 13               | 0.7955   |
| C  | 47                | 37               | 0.4506   |
| Pac. < 200 cel/mm <sup>3</sup> CD4 n (%) | 19 (68)           | 24 (80)          | 0.2912   |
| Pac. con SIDA n (%)                      | 20 (71)           | 25 (83)          | 0.2773   |
| CD4 (cel/mm <sup>3</sup> ) (rango)       | 143 (1-603)       | 131 (5-486)      | 0.7044   |
| CV log. (rango)                          | 5.05 (2.6-5.91)   | 4.98 (3.17-6.01) | 0.623    |

121 y 137 células a las 24 semanas y de 133 y 144 a las 48 en los grupos de nevirapina y efavirenz, respectivamente.



**Figura 1.** Cambio en la cuenta de linfocitos T CD4 a las 24 y 48 semanas en dos grupos de pacientes adultos con VIH que recibieron como tratamiento inicial nevirapina o efavirenz, combinados con dos inhibidores análogos de los nucleósidos.

En las primeras semanas de iniciado el tratamiento con nevirapina se presentaron tres episodios de rash (10.7%), uno moderado y dos severos; en estos últimos se discontinuó el tratamiento. Tres pacientes (10.7%) manifestaron efectos gastrointestinales leves que no ameritaron la suspensión del tratamiento. En el grupo con efavirenz se suspendió el manejo en dos casos de depresión severa (6.6%) por considerarse relacionada con el medicamento.

De todos los pacientes, tres (5.1%) padecieron anemia severa relacionada con zidovudina por lo que se sustituyó por stavudina; uno del brazo con nevirapina y dos del de efavirenz.

No ocurrieron eventos definitivos de SIDA ni defunciones durante el seguimiento.

## DISCUSIÓN

En diversos estudios clínicos se ha demostrado que los esquemas basados en un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos en pacientes sin tratamiento previo tienen una potencia equivalente o aún mayor a combinaciones similares que contienen inhibidores de proteasa.<sup>5-8</sup> Sin embargo, se encontraron cuatro<sup>9-12</sup> estudios publicados que comparan nevirapina con efavirenz en pacientes sin tratamiento previo; otros estudios sólo se han presentado en congresos.<sup>13,14</sup> A excepción de Hartmann y colaboradores<sup>14</sup> que encontraron resultados que favorecen a la nevirapina, los demás parecen favorecer al efavirenz sin mostrar diferencias signi-

ficativas en ninguno. Los estudios publicados por Matthews y colaboradores,<sup>9</sup> por Cozzi-Lepri y colaboradores<sup>10</sup> y por Keiser P y colaboradores,<sup>12</sup> aunque cuentan con mayor número de pacientes, no tuvieron asignación al azar, como en este diseño. Sólo en dos estudios presentados en Barcelona en el 2002<sup>13,14</sup> fueron prospectivos, el estudio SENC<sup>11</sup> reunió a 67 pacientes, mientras que en el de Lonca y colaboradores<sup>13</sup> fueron 68. De éstos, al ingresar al estudio, 34% tuvieron eventos definitivos de SIDA y 76% carga viral > 100,000 copias/mL. En los pacientes de esta investigación, el porcentaje fue de 77 y 58%, respectivamente. No hubo eventos definitivos de SIDA ni casos de muerte durante el seguimiento, como ocurrió con 9 y 6% señalado por Lonca.<sup>13</sup>

Con el análisis de intención de tratar, en 24 semanas se obtuvieron resultados favorables en 64% del grupo con nevirapina y 81% con efavirenz, semejante al 78 y 87% informado en el estudio SENC.<sup>11</sup> A las 48 semanas los resultados fueron exitosos en 54% del grupo con nevirapina y 68% con efavirenz, parecido al 64 y 74% o 66 y 79% encontrados por el grupo español SENC<sup>11</sup> o por Lonca,<sup>13</sup> respectivamente.

Los resultados de este estudio también fueron semejantes en cuanto a la elevación de la cuenta de linfocitos CD4.

Los efectos adversos encontrados corresponden a los que la bibliografía pone de manifiesto.<sup>1-3</sup> También se comparó la regularidad con que se suspendió el tratamiento y se encontró que la nevirapina se discontinuó con mayor frecuencia que el efavirenz. Lo anterior ocurrió, por lo general, en los primeros tres o cuatro meses debido a hipersensibilidad; mientras que con efavirenz la aparición de trastornos depresivos severos fueron la razón para discontinuarlo.

## CONCLUSIONES

Los esquemas de tratamiento antirretroviral a base de nevirapina o efavirenz en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos en pacientes con el VIH sin tratamiento previo son potentes, con buena tolerancia y facilitan el apego del paciente al esquema terapéutico.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la supresión viral o al incremento de linfocitos CD4. No hubo episodios clínicos relacionados con el SIDA ni mortalidad durante las 48 semanas de seguimiento. Los efectos adversos observados fueron los

expresados, comúnmente, en la bibliografía y ocurrieron en las primeras semanas de iniciado el tratamiento.

#### REFERENCIAS

1. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Feb 4, 2002.
2. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, *et al.* Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Update recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002;288:222-35.
3. AMMVIH. Guía para el uso de medicamentos antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA 2002. Asociación Médica Mexicana de VIH/SIDA, A.C. México, 2002.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:1-19.
5. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, *et al.* Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV infection in adults. N Engl J Med 1999;341:1865-73.
6. Murphy R, Katlama C, Johnson V, Squires K, Horban A, Gatell JM, *et al.* The Atlantic Study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen. 48 week data. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, 1999 (Abstract LB22).
7. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Peres J, Perez JL, *et al.* Preliminary results of a randomized multicenter study comparing ZDV/3TC plus nevirapine or nevirapine in HIV-infected naive patients (COMBIN-E study). 7<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000 (Abstract 510).
8. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: A meta-analysis of randomized clinical trials. HIV Clin Trials 2002;2:113-21.
9. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, *et al.* Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. AIDS 2002;16:53-61.
10. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Monforte AA, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, *et al.* Virological and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. J Infect Dis 2002;185:1062-69.
11. Nuñez M, Soriano V, Martín-Carbonero L, Barrios A, *et al.* SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. HIV Clin Trials 2002;3:186-94.
12. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine and efavirenz containing antiretroviral regimens in antiretroviral naive patients: a cohort study. HIV Clin Trials 2002;3:296-303.
13. Lonca M, Martínez E, Milinkovic A, García M, Blanco JL, Pérez-Cuevas JB, *et al.* Triple antiretroviral therapy containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral naive HIV-1 infected patients with less than 200 CD4 cells/mm<sup>3</sup>. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 (Abstract 4457).
14. Hartmann M, Rump A, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procacchianti M, *et al.* Comparison of efavirenz and nevirapine in antiretroviral naive and pretreated patients in a real world setting. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 (Abstract 4471).

### Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Estimados colegas:

Informamos a ustedes que a partir de estas fechas el Colegio de Medicina Interna cuenta con un despacho de asesoría contable (Villaguirre García y Asociados, S.C.), servicios que se hacen extensivos a todos ustedes como socios de este Colegio.

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional, el costo será siempre menor al importe ordinario.

Informes:

CP Eduardo García Guzmán  
 CP Lorena Aguirre  
 CP José Manuel Villa  
 CP Antolin Cruz

Tels.: 5664-0130

E-mail: villaaguirregarcia@axtel.net



## Original article

# Nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in HIV-infected antiretroviral-naive patients

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

### RESUMEN

**Antecedentes:** los esquemas de tratamiento antirretroviral basados en un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido, como nevirapina o efavirenz, junto con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, se consideran entre las combinaciones preferidas para el tratamiento inicial dada su potencia, comodidad y tolerabilidad.

**Objetivo:** evaluar la actividad antiviral y la tolerancia de dos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, nevirapina y efavirenz en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.

**Material y métodos:** en un servicio de consulta externa de infectología de un hospital de tercer nivel, se realizó un ensayo clínico piloto, abierto y al azar. Se incluyeron pacientes VIH sin tratamiento antirretroviral previo, con cuenta de linfocitos CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup>, carga viral plasmática RNA VIH > 55,000 copias/mL, y/o enfermedades relacionadas con SIDA. Se distribuyeron por sorteo para recibir zidovudina/lamivudina en combinación con nevirapina o efavirenz. Se realizaron evaluaciones cada cuatro semanas durante un periodo de 48. Las variables estudiadas fueron: proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones de RNA VIH no detectables de menos de 400 copias/mL a las 24 y 48 semanas, cambios en la cuenta de linfocitos CD4, eventos definitorios de SIDA o muerte y aparición de reacciones adversas asociadas con los medicamentos antivirales. Las características basales se compararon tanto en el brazo de nevirapina (n = 28) como en el de efavirenz (n = 30).

**Resultados:** en el análisis de intención de tratar se mostraron cargas virales no detectables a las 24 semanas, 18/28 pacientes (64%) en el grupo de nevirapina y 24/30 (81%) en el de efavirenz; a las 48 semanas 15/18 (54%) en el brazo de nevirapina y 20/30 (68%) en el de efavirenz. El incremento en el número de linfocitos CD4 fue semejante, no ocurrieron eventos definitorios de SIDA ni muertes durante el estudio. En dos pacientes de cada grupo se manifestaron efectos adversos que justificaron la suspensión del inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Conclusiones:** tanto nevirapina como efavirenz, en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, son bien tolerados y efectivos para lograr carga viral no detectable en pacientes sin tratamiento antiviral previo.

**Palabras clave:** nevirapina, efavirenz, infección por VIH.

### ABSTRACT

**Background:** Antiretroviral treatment-schemes based on a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs), such as nevirapine and efavirenz, associated to two nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, are considered among the preferred combinations for the initial treatment because of its potency and tolerability.

**Objective:** To assess the antiviral activity and tolerability of two nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), nevirapine (NVP) and efavirenz (EFV).

**Material and methods:** In an infectious diseases outpatient service at a tertiary level hospital a randomized, open-label, pilot study was done. HIV-infected antiretroviral-naive adults with CD4 counts <350 cells/mm<sup>3</sup> and detectable plasma HIV RNA >55,000 copies/mL and/or AIDS defining conditions were randomized to receive zidovudine/lamivudine, plus either NVP or EFV. Assessments were made every 4 weeks during 48 weeks. Study variables were the proportion of patients achieving plasma HIV RNA <400 copies/mL at 24 and 48 weeks, changes on CD4 counts, emergence of AIDS-defining conditions or death, and development of antiviral-related toxicities. Baseline features were comparable for participants in the NVP (n = 28) and EFV arms (n = 30).

**Results:** Intention to treat (ITT) analysis at 24 weeks showed that 18/28 (64%) patients in NVP arm and 24/30 (81%) with EFV achieved undetectable viral load (<400 HIV RNA copies/mL). And at 48 weeks, 15/18 (54%) in the NVP arm, and 20/30 (68%) with EFV. Rise on CD4 counts were similar, and there were no emerging AIDS defining conditions or deaths in both groups. Adverse events led to NNRTI discontinuation in 2 patients either at NVP and EFV arms.

**Conclusion:** NVP and EFV along with two nucleotide reverse transcriptase inhibitors may be equally well tolerated and effective at achieving undetectable viral load in naive HIV-infected patients.

**Key words:** nevirapine, efavirenz, HIV infection.

**W**hen indicating antiretroviral treatment (ARVT) for the first time, the selected regimen should achieve sustained suppression of HIV RNA, or viral load, a continuous increase in CD4 cell count (CD4), and a favorable clinical evolution. Also to be considered are number of pills ingested daily, frequency of dosage, necessary dietary adjustments, long-term and short-term adverse effects, and medication interactions.<sup>1</sup>

ARVT regimens based on a nonnucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) such as nevirapine or efavirenz, associated with two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI) are considered among the preferred combinations for initial treatment because of their potency, comfort, and tolerability. However, there are few existing studies that directly compare these so as to offer citable evidence.<sup>2,3</sup> Based on these factors, and considering that the International AIDS Society bases its conclusions on published, prospective studies of more than 20 patients with at least 48 weeks of follow-up,<sup>2</sup> we decided to conduct this study and publish the results obtained.

## MATERIAL AND METHODS

In this study, we included, in a prospective, open, randomized manner, patients who visited the outpatient infectology service of the Department of Infectology of Hospital de Especialidades No. 25, of the Mexican Social Security Institute in Monterrey, Nuevo Leon, and who met the following criteria:

At least 18 years old, of either gender, HIV-positive as determined by ELISA method confirmed by Western blot, who had not received any antiretroviral medication prior to protocol entry (antiretroviral-naive), and who could adhere to the visitation schedule required for the study.

\* Infectology Service.

\*\* Internal Medicine Division.  
Hospital Regional de Especialidades no. 25, IMSS, Monterrey, NL, Mexico.

Correspondence: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Hospital Regional de Especialidades no. 25, Av. Fidel Velázquez y Lincoln, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel.: (01-81) 8346-3860, fax: (01-81) 8347-5217. E-mail: jjag50@hotmail.com

The complete version of this article is also available in internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

In the case of females of fertile age, we admitted only those who were not pregnant, did not intend to become pregnant, and who agreed to practice acceptable methods of birth control (oral anovulatorys, implant, hormonal injection, or tubal occlusion).

We did not include patients with contraindications to the drugs used, or who had diminished renal or liver function, as determined by routine laboratory methods.

All patients signed a waiver of informed consent. This study was approved by our hospital's Committee on Investigation and Ethics.

For every patient, a complete medical history was obtained, from which demographic aspects were documented, and clinical state was categorized according to criteria already established.<sup>4</sup> Treatment was initiated in symptomatic patients, or in those who, although asymptomatic, had CD4 counts > 350 cells/mm<sup>3</sup> and/or viral load > 55,000 copies/mL.<sup>1-3</sup> Two medications were randomly distributed within the two participating groups:

A. Nevirapine (Viramune, Boehringer-Promeco) tablets of 200 mg, one every 12 hours after the first week. Initial dose was one tablet of 200 mg, at bedtime.

B. Efavirenz (Stocrin, MSD) capsules of 200 mg, three capsules daily, at bedtime.

As nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor in each group, one tablet every 12 hours of a combination of zidovudine 300 mg and lamivudine 150 mg (Combivir, GSK).

Route of medication administration was oral, and all patients received information pertaining to correct intake, related interactions, and adverse effects.

Patients were evaluated every 4 weeks over a period of 48 weeks. During each visit, in addition to conducting a complete physical examination, we checked for AIDS-defining conditions, as well as adverse effects caused by the medications. At the outset, and thereafter in periodic form, we checked hematic biometry, blood chemistry and hepatic profile. In all patients, CD4 and viral load counts were measured at 24 and 48 weeks. CD4 counts were determined by flow cytometry. Viral load was determined by Amplicor (Roche) method with detection limit of < 400 copies/mL.

Successful response was defined as undetectable viral load at 24 weeks and at the termination of the study. Other variables studied included: changes in CD4 cell count, new AIDS-defining conditions, medication-related adverse effects, and death.

Data were presented as averages, standard deviations and proportions. Viral load values were transformed to  $\log^{10}$  before analysis, and reported results of  $< 400$  copies/mL were considered equal to 400 copies/mL (2.6 log). Continuous variables were analyzed with t-Student test, and for categorical data, the  $\chi^2$  test was used, with Yates correction or Fisher exact test, depending on the case. A value of  $p \leq 0.05$  was considered significant.

## RESULTS

58 patients were included from January 2001, of whom 28 enrolled in the nevirapine treatment group, and the rest in the efavirenz group (table 1). Between the groups, there were no differences in demographic characteristics, clinical stage, number of patients with  $CD4 < 350$ , AIDS diagnosis at outset, and baseline  $CD4$ . In 17 patients of each group, baseline viral load was  $> 100,000$  copies/mL (nevirapine 60.7%, efavirenz 56.6%).

In the on-treatment analysis (OT), at 24 weeks, undetectable viral load was obtained in 90% of the patients in the nevirapine arm and in 100% of the patients in the efavirenz group, and at 48 weeks, undetectable viral load was obtained in 100% of both groups (table 2).

In intention-to-treat (ITT) analysis at 24 weeks, 64% of the nevirapine group and 81% of the efavirenz group reached undetectable viral load; with 54% and 68% at 48 weeks, with insignificant differences.

**Table 2.** Proportion of patients with undetectable viral load ( $< 400$  copies/mL)

|          | <i>Nevirapine</i> | <i>Efavirenz</i> | <i>p</i> |
|----------|-------------------|------------------|----------|
| 24 weeks |                   |                  |          |
| OT %     | 90                | 100              |          |
| n        | 18/20             | 22/22            |          |
| ITT %    | 64                | 81               | 0.1522   |
| n        | 18/28             | 22/27            |          |
| 48 weeks |                   |                  |          |
| OT %     | 100               | 100              |          |
| n        | 13/13             | 13/13            |          |
| ITT %    | 54                | 68               | 0.3424   |
| n        | 13/24             | 13/19            |          |

OT: on-treatment analysis; ITT: intention-to-treat-analysis.

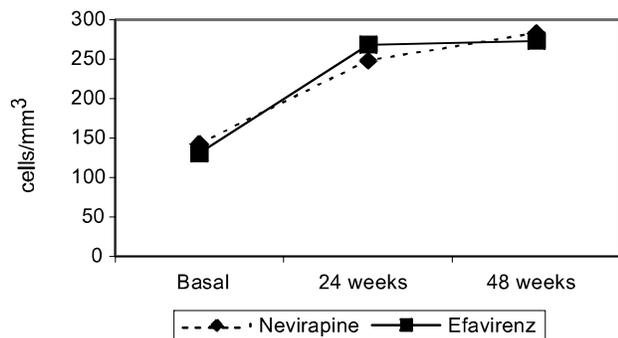
ITT analysis in patients with baseline viral load  $> 100,000$  copies/mL showed successful responses in 53% and 70.5%, and 53% and 59%, at 24 and 48 weeks, respectively, in the nevirapine and efavirenz groups.

A similar increase in  $CD4$  cell count was observed in both groups at 24 and 48 weeks of follow-up (figure 1). With an arithmetic mean increase of 121 and 137 cells at 24 weeks, and of 133 and 144 cells at 48 weeks, in the nevirapine and efavirenz groups, respectively (NS).

During the early weeks of treatment, three episodes of rash (10.7%) presented, in one case moderate. In the other two cases, rash was severe, causing discontinuation of treatment. Three patients presented mild gastrointestinal effects that did not merit suspension of treatment. In the

**Table 1.** Demographic characteristics of 58 HIV-positive adult study participants

|                                  | <i>Nevirapine</i> | <i>Efavirenz</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Patients n                       | 28                | 30               |          |
| Men n (%)                        | 23 (82)           | 24 (80)          |          |
| Age, years (range)               | 32 (18-63)        | 36 (25-56)       |          |
| Risk factor %                    |                   |                  |          |
| Homosexual                       | 50                | 33               | 0.1978   |
| Bisexual                         | 32                | 47               | 0.2585   |
| Heterosexual                     | 14                | 20               | 0.6483   |
| Unknown                          | 4                 | 0                |          |
| Initial classification CDC %     |                   |                  |          |
| A                                | 39                | 50               | 0.4122   |
| B                                | 14                | 13               | 0.7955   |
| C                                | 47                | 37               | 0.4506   |
| Pts. $< 200$ cells/ $mm^3$ n (%) | 19 (68)           | 24 (80)          | 0.2912   |
| Pts. with AIDS n (%)             | 20 (71)           | 25 (83)          | 0.2773   |
| $CD4$ (cells/ $mm^3$ ) (range)   | 143 (1-603)       | 131 (5-486)      | 0.7044   |
| CV log. (range)                  | 5.05 (2.6-5.91)   | 4.98 (3.17-6.01) | 0.623    |



**Figure 1.** Change in CD4 count at 24 and 48 weeks in two groups of HIV-positive adults who received nevirapine and efavirenz as initial treatment, combined with two nucleoside analogue inhibitors.

efavirenz group, treatment was suspended in two cases (6.6%) due to severe depression believed to be medication-related.

Among all patients involved in the study, three (5.1%) presented severe anemia from zidovudine, for which was substituted stavudine, one in the nevirapine arm and two in the efavirenz arm.

No AIDS-defining conditions emerged, nor were there any deaths during the follow-up.

## DISCUSSION

In diverse clinical studies it has been shown that nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor regimens in combination with two nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in patients without prior treatment have a potency that is equivalent or even superior to similar combinations containing protease inhibitors.<sup>5-8</sup> Nevertheless, after completing a thorough search for published comparative studies of nevirapine and efavirenz in patients without previous treatment, we found only four.<sup>9-12</sup> Various other studies have been presented only during congresses.<sup>13,14</sup> With the exception of Hartmann, et al,<sup>14</sup> who found results that favored nevirapine, the rest of the studies, as did ours, presented data which seemed to favor efavirenz, although none showed significant differences. While the studies published by Matthews, et al,<sup>9</sup> Cozzi-Lepri, et al<sup>10</sup> and Keiser, et al,<sup>12</sup> involved a greater number of patients, these did not have random assignment, while ours did. Only two studies, both presented at poster sessions in Barcelona in 2002,<sup>13,14</sup> were prospective. The SENC study<sup>11</sup> gathered 67 patients, while the study by Lonca and collaborators<sup>13</sup>

had 68 patients. In these groups, 34% showed AIDS-defining conditions upon entry, and 76% had viral load >100,000 copies/mL. In our patients, 77% and 58%, respectively, presented these signs. There were no AIDS-defining conditions, nor deaths, during our follow-up, as occurred in 9% and 6%, respectively, in the study by Lonca.<sup>13</sup>

In ITT analysis at 24 weeks, we obtained successful results in 64% of the nevirapine group and in 81% of the efavirenz group, similar to the 78% and 87% informed in the SENC study.<sup>11</sup> At 48 weeks, the results were successful in 54% of the nevirapine group and in 68% of the efavirenz group, similar to the 64% and 74%, or 66% and 79% found, respectively, by the Spanish group SENC,<sup>11</sup> and by Lonca.<sup>13</sup>

Our results were also similar with respect to elevation in CD4 cell count.

Adverse effects encountered corresponded with the data typically reported in the literature.<sup>1-3</sup> We also compared frequency of discontinuation of treatment, and found that nevirapine was discontinued more often than was efavirenz, as this occurred principally during the first 3 or 4 months, due to hypersensitivity, while with efavirenz, depressive symptoms were the cause of discontinuation.

## CONCLUSIONS

Antiretroviral treatment with nevirapine or efavirenz associated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor in patients with HIV infection without prior treatment, is potent, with favorable tolerance, and is conducive to therapeutic adherence.

We did not encounter significant differences between the groups with respect to viral suppression or increase in CD4 cell count.

There were no AIDS-related clinical events, nor mortality, during the 48 weeks of observation. The observed adverse effects occurred during the early weeks of treatment, and as such were regularly reported in the literature.

## REFERENCES

1. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Feb 4, 2002.
2. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Update recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002;288:222-35.

3. AMMVIH. Guía para el uso de medicamentos antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA 2002. Asociación Médica Mexicana de VIH/SIDA, A.C. México, 2002.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1-19.
5. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, *et al.* Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
6. Murphy R, Katlama C, Johnson V, Squires K, Horban A, Gatell JM, *et al.* The Atlantic Study: A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen. 48 week data. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, 1999 (Abstract LB22).
7. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Peres J, Perez JL, *et al.* Preliminary results of a randomized multicenter study comparing ZDV/3TC plus nevirapine or efavirenz in HIV-infected naive patients (COMBIN-E study). 7<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000 (Abstract 510).
8. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: A meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2002;2:113-21.
9. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, *et al.* Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53-61.
10. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Monforte AA, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, *et al.* Virological and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002;185:1062-69.
11. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, *et al.* SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002;3:186-94.
12. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine and efavirenz containing antiretroviral regimens in antiretroviral naive patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002;3:296-303.
13. Lonca M, Martinez E, Milinkovic A, Garcia M, Blanco JL, Perez-Cuevas JB, *et al.* Triple antiretroviral therapy containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral naive HIV-1 infected patients with less than 200 CD4 cells/mm<sup>3</sup>. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 (Abstract 4457).
14. Hartmann M, Rump A, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procacchianti M, *et al.* Comparison of efavirenz and nevirapine in antiretroviral naive and pretreated patients in a real world setting. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002 (Abstract 4471).



## Artículo original

# Hiponatremia por hiperglucemia en hospitalización

L. Fernando García Frade R.\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la causa más frecuente de hiponatremia hipertónica es la hiperglucemia. En el estudio prospectivo observacional y transversal de hiponatremia en hospitalización realizado a 103 pacientes en el Hospital Ángeles del Pedregal, se observó que sólo 5.8% tiene hiponatremia (sodio sérico menor a 135 mEq/L) por hiperglucemia. Al compararlo con el mismo estudio efectuado por Anderson en el Hospital de Colorado, se observó que la hiponatremia en 16% de los pacientes fue secundaria a la hiperglucemia.

**Objetivo:** conocer la prevalencia de hiponatremia por hiperglucemia en hospitalización.

**Material y método:** en este estudio se analizaron 103 pacientes con hiponatremia y con concentraciones séricas de glucosa mayores a 200 mg/dL. Se calculó el sodio corregido mediante el índice de corrección de 1.4 mEq/L de sodio con concentraciones séricas de glucosa que van de 200 a 400 mg/dL y el índice de corrección de 4 mEq/L por cada 100 mg/dL de glucosa cuando está por arriba de 400 mg/dL.

**Resultados:** de los 103 pacientes, 23 (22%) tuvieron concentraciones séricas de glucosa mayores a 200 mg/dL y al calcularles el nivel de sodio corregido se obtuvo que 4 (3.8%) alcanzaron concentraciones de sodio sérico iguales o mayores a 135 mEq/L.

**Discusión:** con el tiempo se han propuesto varios factores para la corrección del sodio sérico en presencia de hiperglucemia. Algunos de los últimos los propusieron Hillier y Abbott en 1999 y al utilizarlos, en este estudio, colocan a la hiperglucemia como novena causa de hiponatremia en hospitalización en nuestro medio.

**Conclusiones:** a todo paciente con hiponatremia se le deben determinar: osmolaridad sérica y urinaria, sodio urinario, glucosa sérica, triglicéridos y proteínas totales; estos dos últimos, siempre que no se cuente con medición de sodio sérico con electrodo de ión específico. Además, se debe calcular el sodio corregido cuando la glucosa sérica sea igual o mayor a 200 mg/dL y si éste no alcanza los 135 mEq/L, se deberá investigar otra causa de hiponatremia.

**Palabras clave:** hiponatremia, hiperglucemia.

### ABSTRACT

**Background:** The most frequent cause of hypertonic hyponatremia is hyperglycemia. In the observational and cross-sectional study prospective of hyponatremia in hospitalization made in the hospital Angeles del Pedregal and whose results were already reported, it was found that in 5.8% of the 103 patients with hyponatremia (serum sodium lesser than 135 mEq/L), hyponatremia was attributed to hyperglycemia, unlike to Anderson's study, which found 16% of hyponatremia due to hyperglycemia.

**Objective:** To know the prevalence of hyponatremia due to hyperglycemia in hospitalization.

**Material and method:** In the present study we analyzed 103 patients with hyponatremia and serum glucose levels greater than 200 mg/dL. Corrected sodium was calculated by correction index of 1.4 mEq/L of sodium when glucose was from 200 to 400 mg/dL and a 4 mEq/L index by each 100 mg/dL of glucose higher than 400 mg/dL.

**Results:** Out of 103 subjects, 23 (22%) had serum glucose levels greater than 200 mg/dL, from which, when calculating the corrected sodium level, 4 (3.8%) patients reached serum sodium levels  $\geq$  135 mEq/L.

**Conclusions:** Throughout the time several factors of correction of serum sodium in the presence of hyperglycemia have been set out. All patients with hyponatremia must be submitted to determination of serum and urinary osmolarity, urinary sodium, serum glucose, as well as tryglicerides and total proteins, these two last ones, whenever the measurement of serum sodium with specific ion electrode is not possible. Moreover, it is necessary to calculate the corrected sodium when a serum glucose is  $\geq$  200 mg/dL and if it does not reach 135 mEq/L, another cause of hyponatremia must be searched.

**Key words:** hyponatremia, hyperglycemia.

La causa más frecuente de hiponatremia hipertónica es la hiperglucemia.<sup>1</sup> En ésta, la corrección de sodio sérico en pacientes con hiperglucemia se realiza mediante el índice de corrección de 1.4 mEq/L de sodio con concentraciones séricas de glucosa que van de 200 a 400 mg/dL y el índice de corrección de 4 mEq/L por cada 100 mg/dL de glucosa cuando está por arriba de 400 mg/dL.<sup>2</sup>

En el estudio realizado a 103 pacientes con hiponatremia en el Hospital Ángeles del Pedregal, se observó que sólo 5.8% tienen hiponatremia por hiperglucemia. Sin embargo, 23 (22%) pacientes tuvieron concentraciones séricas de glucosa mayores a 200 mg/dL.<sup>3</sup> Al revisar estos resultados con los de otros dos estudios, se determinó que el porcentaje de hiponatremia por hiperglucemia fue de 5.8% comparado con 16% obtenido por Anderson en el Hospital de Colorado. Entre tanto, como el resto de las características analizadas en ambos estudios fueron relativamente semejantes,<sup>3</sup> se decidió estudiar a los pacientes hiponatrémicos que tuvieran glucosa sérica mayor a 200 mg/dL al momento de la recolección de los datos. De igual forma, se calculó el sodio corregido de acuerdo con los índices de corrección antes mencionados.

## OBJETIVO

Conocer la prevalencia de hiponatremia por hiperglucemia en hospitalización.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el Hospital Ángeles del Pedregal de julio a noviembre del 2002. Uno de sus objetivos fue conocer las principales causas de hiponatremia en hospitalización y dónde se publicaron los resultados de tal estudio.<sup>3</sup>

En dicha investigación, la disminución del sodio sérico por hiperglucemia se atribuyó en sólo 5.8% de los 103 pa-

cientes con hiponatremia que comprendió el estudio; no obstante, se obtuvieron concentraciones séricas de glucosa en 94 (92%) pacientes. Por lo tanto, en este trabajo se calculó el sodio corregido de acuerdo con las concentraciones séricas de glucosa y se expresaron los resultados en forma de porcentajes.

### *Criterios de inclusión*

Para corregir el sodio sérico se incluyeron a todos los pacientes con hiponatremia, comprendidos en el estudio anterior, que tuvieron concentraciones séricas de glucosa mayores a 200 mg/dL.

### *Criterios de exclusión*

Se excluyeron a los pacientes con concentraciones séricas de glucosa menores a 200 mg/dL y aquellos pacientes con hiponatremia en los que no se obtuvieron concentraciones séricas de glucosa (8%, 9 pacientes).

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se refieren las características de los pacientes con hiponatremia que obtuvieron concentraciones séricas de glucosa mayores a 200 mg/dL.

El cuadro 2 se obtuvo al calcular el sodio corregido mediante el índice de corrección de 1.4 mEq/L de sodio con concentraciones séricas de glucosa que van de 200 a 400 mg/dL y el índice de corrección de 4 mEq/L por cada 100 mg/dL de glucosa cuando está por arriba de 400 mg/dL. Así mismo, se muestran en él los síntomas relacionados con la hiponatremia.

Como se observa en el cuadro 2, tras la corrección del sodio sérico, sólo 4 pacientes (3.8%) tuvieron hiponatremia por hiperglucemia. Los 19 restantes continuaron con concentraciones de sodio sérico menores a 135 mEq/L con todo y su corrección.

De los 103 pacientes con hiponatremia incluidos en el estudio, 94 (92%) obtuvieron concentraciones séricas de glucosa y, de éstos, 37 (36%) mostraron concentraciones de glucosa iguales o menores a 110 mg/dL al momento de la recolección de los datos, con un promedio de 96 mg/dL (concentración mínima 47 mg/dL). Por otra parte, los 66 (64%) restantes con concentraciones séricas de glucosa mayores a 110 mg/dL tuvieron una concentración promedio de 184 mg/dL (concentración máxima 700 mg/dL); de los cuales, sólo 23 (22%) presentaron concentraciones

\* Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. L. Fernando García Frade R. Camino a Santa Teresa núm. 890, Torre 1, depto. 304, col. Héroes de Padierna, México, DF, CP 10700. Tel.: 5568-9939. E-mail: doctorfrade@starmedia.com  
Recibido: noviembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

**Cuadro 1.** Pacientes con hiponatremia e hiperglucemia<sup>3</sup>

| <i>Género</i> | <i>Edad (años)</i> | <i>Sodio sérico (mEq/L)</i> | <i>Glucosa sérica (mg/dL)</i> |
|---------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Masculino     | 67                 | 131                         | 331                           |
| Femenino      | 57                 | 130                         | 270                           |
| Femenino      | 87                 | 105                         | 244                           |
| Masculino     | 63                 | 128                         | 558                           |
| Masculino     | 64                 | 132                         | 201                           |
| Masculino     | 67                 | 134                         | 250                           |
| Masculino     | 72                 | 131                         | 548                           |
| Masculino     | 48                 | 110                         | 700                           |
| Masculino     | 64                 | 131                         | 274                           |
| Femenino      | 81                 | 128                         | 278                           |
| Femenino      | 69                 | 125                         | 259                           |
| Femenino      | 73                 | 132                         | 236                           |
| Masculino     | 76                 | 132                         | 288                           |
| Femenino      | 66                 | 133                         | 324                           |
| Masculino     | 77                 | 131                         | 208                           |
| Femenino      | 74                 | 120                         | 211                           |
| Femenino      | 85                 | 132                         | 240                           |
| Femenino      | 86                 | 134                         | 295                           |
| Masculino     | 69                 | 128                         | 372                           |
| Femenino      | 57                 | 128                         | 279                           |
| Masculino     | 62                 | 133                         | 402                           |
| Masculino     | 51                 | 126                         | 409                           |
| Masculino     | 85                 | 128                         | 260                           |

**Cuadro 2.** Sodio corregido y síntomas relacionados con la hiponatremia

| <i>Sodio sérico (mEq/L)</i> | <i>Glucosa sérica (mg/dL)</i> | <i>Sodio corregido (mEq/L)</i> | <i>Síntoma relacionado con la hiponatremia</i> |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|
| 131                         | 331                           | 132                            | Asintomático                                   |
| 130                         | 270                           | 131                            | Asintomático                                   |
| 105                         | 244                           | 106                            | Náuseas, estupor                               |
| 128                         | 558                           | 132                            | Asintomático                                   |
| 132                         | 201                           | 133                            | Calambres musculares                           |
| 134                         | 250                           | 135                            | Asintomático                                   |
| 131                         | 548                           | 135                            | Asintomático                                   |
| 110                         | 700                           | 122                            | Náusea, vómito, somnolencia                    |
| 131                         | 274                           | 132                            | Asintomático                                   |
| 128                         | 278                           | 129                            | Asintomático                                   |
| 125                         | 259                           | 126                            | Asintomático                                   |
| 132                         | 236                           | 133                            | Asintomático                                   |
| 132                         | 288                           | 133                            | Asintomático                                   |
| 133                         | 324                           | 134                            | Asintomático                                   |
| 131                         | 208                           | 132                            | Somnoliento                                    |
| 120                         | 211                           | 121                            | Vómito, somnolencia                            |
| 132                         | 240                           | 133                            | Asintomático                                   |
| 134                         | 295                           | 135                            | Asintomático                                   |
| 128                         | 372                           | 129                            | Cefalea  |
| 128                         | 279                           | 129                            | Somnolencia                                    |
| 133                         | 402                           | 137                            | Asintomático                                   |
| 126                         | 409                           | 130                            | Asintomático                                   |
| 128                         | 260                           | 129                            | Asintomático                                   |

séricas de glucosa mayores a 200 mg/dL y, de éstos, sólo 4 (3.8%) alcanzaron un sodio sérico corregido de 135 mEq/L o mayor.

## DISCUSIÓN

A lo largo del tiempo han aparecido varias publicaciones que han intentado encontrar el factor de corrección de sodio, más cercano a lo fisiológico, cuando hay hiperglucemia. Entre los más relevantes se encuentra el de Katz en 1973, que propuso el factor de corrección de 1.6 mEq/L en la disminución del sodio sérico por cada 100 mg/dL de glucosa sérica.<sup>5</sup>

En 1975, Roscoe y sus colaboradores de la Universidad de Toronto propusieron un nuevo factor de corrección metabólico de 1.35 mEq/L de sodio por cada 100 mg/dL de glucosa al considerar las concentraciones de glucosa y agua en los espacios intra y extracelular. Consideraron que aunque la diferencia numérica con el factor propuesto por Katz era mínima, las diferencias metabólicas con el nuevo factor serían importantes.<sup>6</sup>

En 1982, McNair y col., realizaron en Dinamarca un estudio de hiponatremia e hipercaliemia en relación con la hiperglucemia en pacientes diabéticos ambulatorios tratados con insulina. Se reportó moderada hiponatremia y ligera hipercaliemia, se observó disminución del sodio sérico de 0.41 mmol/L por mmol/L en el incremento de la glucosa sérica y se señaló que la hiponatremia puede ser una respuesta osmorreguladora a la hipertonidad inducida por la hiperglucemia.<sup>7</sup>

Una de las publicaciones más recientes al respecto fue la de Hillier y Abbott en 1999. En ella proponen que las concentraciones de sodio y glucosa no son lineales y sugieren los factores de corrección mencionados y que se emplean en este estudio para el cálculo del sodio corregido.<sup>2</sup>

En el estudio de Anderson se mostró que la hiponatremia en 16% de 194 pacientes se debió a hiperglucemia,<sup>4</sup> a diferencia del "calculado" 3.8% de nuestro estudio y no 5.8% como se reportó en el estudio previo, el cual, al ser un estudio puramente observacional, arrojó una cifra no específica. Dicha diferencia quizá se deba a mejor control actual de las concentraciones séricas de glucosa o puede ser reflejo de menor prevalencia de hiperglucemia en nuestro medio.

Con base en los resultados de este estudio, la hiperglucemia puede considerarse la novena causa de hiponatremia en hospitalización en nuestro medio.<sup>3</sup>

## CONCLUSIÓN

La hiponatremia por hiperglucemia es la causa más frecuente de hiponatremia hipertónica. A todo paciente con diagnóstico de hiponatremia se le deben determinar: osmolaridad sérica y urinaria, sodio urinario, concentraciones séricas de glucosa, concentraciones séricas de triglicéridos y proteínas totales, siempre y cuando no se cuente con medición de sodio sérico con electrodo de ión específico. Además, se debe conocer el estado de volumen del paciente, lo cual permite ponerle "apellidos" a la hiponatremia.

Siempre que se obtienen concentraciones séricas de glucosa de 200 a 400 mg/dL se debe calcular el sodio sérico corregido con un factor de corrección de 1.4 mEq/L. Cuando las concentraciones séricas de glucosa se encuentran mayores a 400 mg/dL se utiliza el factor de corrección de 4 mEq/L de sodio por cada 100 mg/dL de glucosa por arriba de aquella cifra. Sólo si después de calcular el sodio corregido éste alcanza los 135 mEq/L o más, se puede hacer diagnóstico de hiponatremia por hiperglucemia junto con osmolaridad sérica elevada. De lo contrario, hay que investigar otra causa relacionada con la hiponatremia ya que no es suficiente diagnosticarla sólo con concentraciones de sodio sérico disminuidas sin considerar otros elementos metabólicos que pueden influir en los valores numéricos del mismo y, por lo tanto, en el tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Tierney LM. Trastornos de líquidos y electrolitos. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. 37ª ed. México: El Manual Moderno, 2002.
2. Hillier T, Abbott R. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-403.
3. García-Frade L. F. Hiponatremia en hospitalización. *Med Int Mex* 2003;6:352-55.
4. Anderson R. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102(2):164-68.
5. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia: calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289(16):843-44.
6. Roscoe J, Halperin M, Rolleston F, Goldstein M. Hyperglycemia-induced hyponatremia: metabolic considerations in calculation of serum sodium depression. *Can Med Assoc J* 1975;112:452-3.
7. McNair P, Madsbad S, Christiansen C, Christensen M, Transbol I. Hyponatremia and hyperkalemia in relation to hyperglycemia in insulin-treated diabetic out-patients. *Clin Chim Acta* 1982;120:243-50.
8. Jenkins P, Larmore C. Hyperglycemia-induced hyponatremia. *Letter. N Engl J Med* 1974;290:573.



## Artículo original

# Eficacia y tolerabilidad del nifedipino de liberación osmótica en pacientes hipertensos mexicanos

Alberto Francisco Rubio Guerra,\* Carlos García Gutiérrez,\*\* Fernando Rodríguez Rergis\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la presentación del nifedipino con sistema de liberación osmótica es una formulación de acción prolongada que proporciona concentraciones séricas sostenidas durante 24 horas, lo que vuelve al tratamiento de la hipertensión arterial eficaz y seguro.

**Objetivo:** determinar la eficacia y tolerabilidad del nifedipino con sistema de liberación osmótica en pacientes hipertensos mexicanos.

**Material y métodos:** evaluación clínica de farmacovigilancia en la práctica clínica cotidiana en la que se incluyeron 1,114 pacientes hipertensos quienes, previo periodo de lavado de una semana, recibieron 30 mg de nifedipino con sistema de liberación osmótica una vez al día. Los pacientes se evaluaron a las 4, 8 y 12 semanas, y se aumentó la dosis a 60 mg diarios en los casos de mal control de la presión arterial.

**Resultados:** todos los pacientes estaban controlados en sus cifras tensionales a las 12 semanas ( $165.3 \pm 19.5/100.4 \pm 11.1$  mmHg a  $135 \pm 12.5/82.7 \pm 7.2$  mmHg,  $p < 0.001$ ). La respuesta a la monoterapia con nifedipino con sistema de liberación osmótica al final del periodo de estudio se alcanzó en 80% de los pacientes. Los efectos adversos reportados con más frecuencia fueron: cefalea (7.8%), edema periférico (2.9%) y mareo (1.2%). Nueve casos se consideraron severos y en cinco se requirió suspender el fármaco.

**Conclusión:** el nifedipino con sistema de liberación osmótica es eficaz y seguro en el tratamiento de los pacientes hipertensos mexicanos, con el que se mantiene un adecuado efecto antihipertensivo durante 24 horas.

**Palabras clave:** hipertensión, nifedipino, sistema de liberación osmótica.

### ABSTRACT

**Background:** Osmotic release nifedipine is a long-acting formulation of the drug offering sustained therapeutic levels during a 24 hour period. This particularity gives the patients an efficacious and safe option for the treatment of high blood pressure.

**Objective:** To determine the efficacy and tolerability of osmotic release nifedipine in Mexican hypertensive patients, through a clinical pharmaco-surveillance program in daily clinical practice.

**Material and methods:** We included 1,114 hypertensive patients with previous one week washout period, who received osmotic release nifedipine 30 mg once a day. Patients were evaluated at weeks 4, 8 and 12, and dose was increased to 60 mg in the case of a poor blood pressure control.

**Results:** At week 12, all patients' blood pressure values were controlled ( $165.3 \pm 19.5/100.4 \pm 11.1$  mmHg to  $135 \pm 12.5/82.7 \pm 7.2$  mmHg,  $p < 0.001$ ). However, 20% of patients required 60 mg of nifedipine. Adverse events reported were headache (7.8%), limbs edema (2.9%) and dizziness (1.2%). Nine of them were considered severe and in five patients the drug was stopped.

**Conclusion:** Osmotic release nifedipine is effective and safe in the treatment of hypertensive Mexican patients, monotherapy response to 30 mg was found in 80% of the patients with an adequate antihypertensive effect during a 24 hour period.

**Key words:** hypertension, nifedipine, osmotic release system.

La hipertensión arterial es la enfermedad crónica más frecuente en México. Afecta al 30% de la población adulta; sin embargo, los aspectos importantes del padecimiento radican en la repercusión sobre la esperanza y calidad de vida del paciente, a

pesar de ello y de la variedad de fármacos disponibles en la actualidad, con muy buenos perfiles de seguridad y eficacia, sólo 19% de los pacientes hipertensos en nuestro país logran un buen control del padecimiento (cifras  $< 140/90$  mmHg).<sup>1</sup>

El uso de dihidropiridinas en el manejo de la hipertensión arterial se cuestionó en el pasado por los informes que establecían un riesgo aumentado de mortalidad en quienes recibían estos fármacos; sin embargo, los metaanálisis que dieron origen a esas afirmaciones mostraron varios errores, por lo que los cuestionamientos se desmintieron.<sup>2</sup>

En la actualidad, existen varios estudios prospectivos que apoyan el uso de estos fármacos para el tratamiento de pacientes hipertensos, cuya acción se sostenga durante 24 horas, además de que persista por lo menos 50% del efecto máximo antes de la siguiente toma (índice valle/pico).<sup>2-4</sup> Este equipo de trabajo ha utilizado formulaciones de nifedipino de liberación prolongada en el tratamiento de pacientes hipertensos mexicanos, con buenos resultados en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad se refiere.<sup>5,6</sup>

La presentación de nifedipino con sistema de liberación osmótica permite concentraciones plasmáticas prácticamente constantes durante todo el día, lo que evita concentraciones elevadas del medicamento en la circulación (reduce efectos adversos) y mantiene un índice valle-pico del 81%.<sup>4</sup>

El nifedipino de sistema de liberación osmótica se ha utilizado con éxito en la hipertensión arterial.<sup>7</sup> El estudio INSIGHT mostró resultados comparables, desde el punto de vista cardiovascular, con diuréticos (establecidos como medicamentos de referencia), aunque con ventajas para el nifedipino desde el punto de vista metabólico, como una incidencia 20% menor en los casos nuevos de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo que recibió el antagonista del calcio,<sup>8</sup> y una disminución del riesgo relativo de eventos cardiovasculares del 50%. En dicho estudio, el nifedipino mostró una adecuada seguridad y eficacia, así como un perfil de tolerabilidad aceptable (eventos adversos).

El propósito de esta evaluación clínica de farmacovigilancia fue evaluar la eficacia y tolerabilidad del nifedipino

\* Alumno de doctorado. Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional. Investigador Asociado C. Clínica de Hipertensión Arterial del Hospital General de Ticomán, SS DF.

\*\* Departamento Médico, Bayer de México S.A. de C.V. División Farmacéutica.

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra. Clínica de Hipertensión Arterial del Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis s/n, esq. Bandera, Col. Ticomán, México, DF, CP 07330. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com  
Recibido: octubre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

con sistema de liberación osmótica en la práctica clínica cotidiana, administrado una vez al día en pacientes hipertensos mexicanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 1,114 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial de leve a moderada (cifras de presión arterial > 140/90 pero < 180/110 mmHg), provenientes de 27 centros de salud en el país, a quienes después de un periodo de lavado en su tratamiento antihipertensivo previo, se les prescribió como antihipertensivo nifedipino con sistema de liberación osmótica, a la dosis de 30 mg una vez al día. Los pacientes se evaluaron a las 4, 8 y 12 semanas, se registraron cifras de presión arterial por duplicado tomadas con esfigmomanómetro mercurial, después de un periodo de reposo sentado durante 5 minutos, y dejando un lapso por lo menos de 1 minuto entre cada toma, con el brazalete apropiado al grosor del brazo y sin deseo de micción. Se utilizó el brazo del mismo lado en cada paciente durante todo el estudio, y se hicieron registros con el enfermo sentado y parado en cada visita. También se hicieron mediciones de frecuencia cardíaca y peso corporal cada cuatro semanas, así como del registro de los efectos adversos; en cada visita la dosis podía incrementarse a 60 mg en caso de que la tensión arterial persistiese por arriba de 140/90 mmHg.

Se excluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) y/o renal (creatinina > 2.5 mg/dL). Síndrome de malabsorción intestinal. Episodio coronario agudo o enfermedad vascular cerebral en los últimos seis meses. Hipertensión secundaria, datos de valvulopatía, bloqueo aurículo-ventricular o arritmia cardíaca. Alcoholismo o consumo de drogas psicotrópicas. Personas con crisis convulsivas o diabetes mellitus sin control (glucemia > 250 mg/dL); embarazadas o en lactancia, historia de intolerancia a las dihidropiridinas. Participación en otro estudio clínico 30 días previos al inicio del presente trabajo.

Los medicamentos no permitidos durante la evaluación clínica fueron: cualquier otro agente antihipertensivo, antidepressivos tricíclicos y/o inhibidores de la mono-amino-oxidasa, y cualquier fármaco de investigación en los últimos 30 días.

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, el análisis estadístico se realizó con pruebas de T pareadas para cada variable (T/A, peso, frecuencia cardíaca),

con un intervalo de confianza de 95%. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk, se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

Para el análisis de tolerabilidad, las reacciones adversas se incluyeron en una tabla de frecuencias.

## RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se describen en el cuadro 1.

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

|                         |                              |
|-------------------------|------------------------------|
| Edad                    | 56.8 ± 12.2 años             |
| Género (mujeres)        | 569 (50.9%)                  |
| Índice de masa corporal | 28.1 ± 4.1                   |
| Peso                    | 74.4 ± 13.1 kg               |
| Diabetes mellitus 2     | 341                          |
| Historia de HTA         | 49.7 meses                   |
| T/A inicial             | 165.3 ± 19.5/100 ± 11.1 mmHg |
| Frecuencia cardiaca     | 81.8 X'                      |

Todos los pacientes estaban controlados en sus cifras tensionales a las 12 semanas, tanto sentados (165.3 ± 19.5/100.4 ± 11.1 mmHg a 135 ± 12.5/82.7 ± 7.2 mmHg,  $p < 0.001$ ), como de pie (165. ± 20/100.1 ± 10.7 mmHg a 135.1 ± 12.6/82.4 ± 7.5 mmHg,  $p < 0.001$ ). De los 1,114 pacientes, 892 pacientes (80%) estaban controlados con 30 mg. En el cuadro 2 se muestran los valores de presión sistólica y diastólica, así como frecuencia cardiaca, en las distintas visitas.

El intervalo de confianza de 95% para diferencias en la presión arterial fue de -30.3, -28.2 para la sistólica y -18.3, -16.9 para la diastólica, en ambos casos con  $p < 0.001$ .

La frecuencia cardiaca disminuyó de 81.8 X' a 77.6 X', aunque no fue significativo.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea (7.8%), edema periférico (2.9%) y mareo (1.2%). Nueve ca-

sos se consideraron severos y en cinco se suspendió el fármaco.

## DISCUSIÓN

En esta evaluación clínica de farmacovigilancia se encontró que el nifedipino con sistema de liberación osmótica es eficaz y seguro en el control de la hipertensión arterial en pacientes mexicanos, ofrece un efecto terapéutico adecuado, con un aceptable perfil de tolerabilidad. La vida media del fármaco, así como sus propiedades farmacológicas permiten el control de la hipertensión arterial durante todo el día con una sola administración.<sup>4</sup> Esto concuerda con lo reportado por otros autores en estudios realizados en el extranjero,<sup>2</sup> así como lo encontrado en otro estudio de estos autores con un grupo al que se administró otra preparación de nifedipino de liberación retardada.<sup>5,6,9</sup>

Por lo común, los mexicanos tienen concentraciones plasmáticas de nifedipino mayores a las alcanzadas por sujetos caucásicos, esto se debe a factores de raza que involucran los mecanismos del metabolismo de la dihidropiridina, y que puede ocasionar más susceptibilidad a efectos adversos. Además, la población en nuestro país tiene menor depuración del fármaco.<sup>10,11</sup> Es importante mencionar la baja incidencia de fenómenos secundarios en este trabajo. En el estudio INSIGHT sólo 6% de los pacientes refirieron estos efectos adversos.<sup>8</sup> En la clínica de hipertensión en la que se realizó este estudio, de igual manera se ha encontrado una baja incidencia de efectos adversos con nifedipino de liberación retardada en pacientes hipertensos mexicanos, con un porcentaje menor a 5% de edema pretibial y cefalea.<sup>5,6,9</sup>

Este hecho también explica que 80% de los pacientes se controlaran con 30 mg de nifedipino con sistema de liberación osmótica, ya que habitualmente 70% requieren al menos dos fármacos para controlarse, ese 80% es un porcentaje

**Cuadro 2.** Frecuencia cardiaca y presión arterial (sentados) de los pacientes en las diferentes visitas (la visita 1 no se muestra por ser la de detección)

|                     |       | Visita 2<br>(basal) | Visita 3<br>(4 semanas) | Visita 4<br>(8 semanas) | Visita 5<br>(12 semanas) | Diferencias<br>Visita 2-visita 5 |
|---------------------|-------|---------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Sistólica (mmHg)    | Media | 165.3               | 146.3                   | 139.4                   | 135.7                    | -29.3                            |
|                     | DE    | 19.5                | 15.8                    | 13.5                    | 12.5                     | $p < 0.001$                      |
| Diastólica (mmHg)   | Media | 100.4               | 88.8                    | 85                      | 82.7                     | -17.6                            |
|                     | DE    | 11.1                | 8.8                     | 7.5                     | 7.2                      | $p < 0.001$                      |
| Frecuencia cardiaca | Media | 81.8                | 79.4                    | 78.1                    | 77.6                     | -4.2                             |
|                     | DE    | 10.7                | 8.3                     | 8                       | 7.6                      | $p < 0.001$                      |

superior al encontrado en el estudio INSIGHT,<sup>8</sup> en el que al final 69% de los sujetos con nifedipino se mantuvieron con monoterapia, pero es explicable por la menor depuración del fármaco en nuestra población.<sup>11</sup> El 80% de pacientes controlados con monoterapia es compatible con lo encontrado por este grupo en varios estudios con la dihidropiridina, en los que se emplea la automedición de la presión arterial, el porcentaje (72%) de pacientes que se controlan con una sola dosis de 30 mg diarios es alto.<sup>5,6,9</sup> Es importante señalar que este porcentaje es muy superior a lo reportado con otro fármacos, por ejemplo, en el estudio LIFE sólo 9% de los pacientes se controlaron con 50 mg de losartán y 10% con 50 mg de atenolol.<sup>12</sup>

Calvo y sus colaboradores, en un estudio multicéntrico hecho en México, con automedición de la presión arterial, encontraron que sólo 33% de los pacientes que recibieron valsartán se controlaron con 80 mg diarios.<sup>13</sup>

El nifedipino de liberación osmótica no alcanza concentraciones séricas elevadas en forma brusca, no produce vasodilatación excesiva ni tampoco la respuesta neurohumoral que, por lo común, acompaña la vasodilatación.<sup>9</sup> Este comportamiento farmacocinético, sin respuesta neurohumoral importante, también explica la falta de modificación en la frecuencia cardíaca con esta formulación de nifedipino.<sup>14</sup>

En este estudio, la frecuencia cardíaca tuvo una tendencia a la reducción, aunque esto no fue estadísticamente significativo, lo que puede deberse que a diferencia de otras dihidropiridinas, esta presentación de nifedipino no provoca descarga simpática refleja.<sup>15</sup> Es importante señalar esto último, porque la taquicardia refleja que acompaña a las preparaciones de nifedipino de vida media corta se asocia a daño cardiovascular a largo plazo.<sup>16</sup> Sin embargo, establecer que la población mexicana tiene menor incidencia de fenómenos secundarios a las dihidropiridinas requiere un estudio con mayor número de pacientes y un seguimiento a un plazo más largo.

El valor de los estudios de farmacovigilancia radica en corroborar de la práctica cotidiana el comportamiento de los medicamentos en etapa de comercialización, si bien es cierto que el nifedipino con sistema de liberación osmótica inició su comercialización en 1993, hasta ahora no ha habido un reporte publicado sobre su comportamiento en el mercado mexicano.

Los resultados de esta evaluación confirman su perfil de tolerabilidad debido a que sólo se reportaron efectos adversos en menos del 5% de los pacientes; sin embargo,

es muy interesante que en esta evaluación clínica se encontrara respuesta a la monoterapia con nifedipino con sistema de liberación osmótica en 80% de los pacientes, estableciéndose así la posibilidad de realizar estudios controlados para confirmar este hallazgo.

En conclusión, estos resultados apoyan el uso del nifedipino con sistema de liberación osmótica a dosis de 30 mg una vez al día, como un fármaco de primera línea para el tratamiento cotidiano de pacientes mexicanos con hipertensión arterial, debido su actividad antihipertensiva eficaz como monoterapia (80%), se mantiene durante 24 horas, y además, con un margen de tolerabilidad aceptable.

#### REFERENCIAS

1. Velásquez O, Rosas M, Lara A, Pastelín F, Attie F, Tapia R. Hipertensión arterial en México. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
2. Ruilope LM. Long-term protection in at-risk hypertensive patients-A role for Nifedipine GITS? *Blood Pressure* 2002;11:106-9.
3. Gong L, Zhang W, Zhu Y, *et al.* Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237-45.
4. Palma JA, Castañeda G, Ponce H, Chávez A. Nifedipino. Farmacocinética y adecuado uso terapéutico. *Rev Med IMSS* 1999;37:47-58.
5. Rubio AF, Rodríguez L, Vargas G, Lozano JJ, Narváez JL, Serrano L. Evaluación durante 24 horas del control antihipertensivo en el paciente geriátrico con nifedipino de liberación retardada. *Med Int Mex* 2000;16:123-7.
6. Rubio AF, Narváez JL, Lozano JJ, *et al.* Comparación de la eficacia antihipertensiva del nifedipino con centro cubierto con la del captopril en la mujer postmenopáusica. *Climaterio* 2002;5(27):118-23.
7. Schulte KL, Lenz T, Fischer M, Meyer-Sabellek W, Gotzen R. Underestimation of 24-hour hypotensive efficacy of nifedipine GITS *versus* enalapril: Ambulatory recording as an adjunct to clinical blood pressure measurement. *Blood Pressure* 2000;9:221-226.
8. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
9. Rubio AF, Rodríguez L, Vargas G, Lozano JJ, Narváez JL. Eficacia y seguridad del nifedipino centro cubierto en el paciente con hipertensión sistólica aislada. Evaluación del control antihipertensivo durante 24 horas sobre la presión sistólica y del pulso usando el modelo de automedición a préstamo. *Rev Mex Aterosc Prev Cardiovasc* 2002;5:3-8.
10. Hoyo C, Castañeda G, Herrera JE, *et al.* Pharmacokinetics of nifedipine slow release tablet in Mexican subjects: further evidence for an oxidation polymorphism. *J Clin Pharmacol* 1989;29:816-20.
11. Castañeda G, Palma JA, Montoya MA, Flores FJ. Interethnic

- variability in nifedipine disposition: reduced systemic plasma clearance in Mexican subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:433-4.
12. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
  13. Calvo CG, Rubio AF, Galarza DA, García C. Eficacia del valsartán y la hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Estudio realizado mediante la automedicación de la presión arterial. *Med In Mex* 2002;18:67-74.
  14. Rubio AF, Vargas G, Narváez JL, Lozano JJ, Rodríguez L. Comparison between isosorbide dinitrate aerosol and nifedipine in the treatment of hypertensive emergencies. *J Hum Hypertens* 1999;13:473-6.
  15. Champlain J, Karas M, Nguyen P, *et al.* Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:1357-69.
  16. Messerli FH. What, if anything, is controversial about calcium antagonists? *Am J Hypertens* 1996;9:177S-181S.

## **Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

### **Actividades del Colegio para el 2004**

#### **Sesiones mensuales**

*Febrero 25*

*Mayo 29*

*Agosto 25*

*Marzo 31*

*Junio 30*

*Septiembre 29*

*Abril 28*

*Julio 28*

*Octubre 27*

#### **II Curso de Actualización en Medicina Interna de Primer Contacto**

*6, 13, 20 y 27 de marzo*

*Auditorio Abraham Ayala González, Hospital General de México, O.D.*

#### **XXIX Curso Internacional de Medicina Interna**

*Del 11 al 14 de julio*

*Auditorio de la Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional Siglo XXI*

#### **XXVII Congreso Nacional de Medicina Interna**

*Del 15 al 20 de noviembre*

*WTC, Veracruz, Veracruz*

#### **Cuotas**

**Paquete 1:** \$2,000.00

*Incluye: anualidad, Curso Sabatino, Curso Internacional y Congreso Nacional Hasta febrero del 2004.*

**Paquete 2:** \$2,000.00

*Incluye: anualidad, Curso Internacional y Congreso Nacional Hasta junio 30 del 2004.*

#### **Cuotas individuales:**

*Curso Sabatino: \$500.00/ \$150.00 por sábado*

*Curso Internacional: \$1,000.00*

*Congreso Nacional: \$1,500.00*

**Informes e inscripciones:** *Av. Insurgentes Sur 569 6° piso, col. Nápoles, México, DF, CP 03810.*

*Tel.: 5536-6067, 5687-7963, 5687-7977.*

*E-mail: amim96@data.net.mx, www.amim.org.mx*



## Artículo de revisión

# Insuficiencia cardiaca. Diagnóstico y tratamiento

Carlos Alberto Aguirre Molina,\* Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,\*\* Ernesto Román López\*\*

### RESUMEN

La insuficiencia cardiaca se define como un síndrome complejo que puede resultar de un daño cardiaco estructural o funcional, que disminuye la capacidad del ventrículo para llenarse o para expulsar la sangre de manera suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos. Este artículo revisa los aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. **Palabras clave:** insuficiencia cardiaca, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Heart failure is defined as a complex syndrome resulting in structural or functional heart damage, diminishing the ventricle's ability to fill or expulse blood enough to accomplish the metabolic needs of tissues. This article reviews the aspects related to diagnosis and treatment of heart failure.

**Key words:** heart failure, diagnosis, treatment.

**L**a insuficiencia cardiaca se define como un síndrome complejo, que puede resultar de un daño cardiaco estructural o funcional, que disminuye la capacidad del ventrículo para llenarse o para expulsar la sangre, de manera suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos.

en Estados Unidos por esta enfermedad. La insuficiencia cardiaca es un padecimiento del adulto mayor, ya que sólo entre 6 y 10% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen menos de 65 años de edad.

### EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública importante. En Estados Unidos cerca de 5 millones de personas tienen insuficiencia cardiaca, así mismo 500,000 personas se diagnostican al año por primera vez con este padecimiento y cada año mueren cerca de 300,000 personas

### ORIGEN

Cualquier trastorno que cause necrosis miocárdica, hipertensión crónica o sobrecarga de volumen puede producir disfunción miocárdica e insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca es un síndrome y puede ser producto de muchos trastornos cardiacos y/o sistémicos.

Existen ciertos factores de riesgo para la insuficiencia cardiaca, entre los que se incluyen: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, valvulopatías, cardiopatías congénitas, dislipidemias, tabaquismo, alcoholismo, consumo de cocaína, quimioterápicos como las antraciclinas, trastornos tiroideos, radioterapia del mediastino.

\* Médico residente de primer año de la especialidad de Medicina Interna. Curso de Postgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de México.

\*\* Médico residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna. Hospital General de México. SSA, OD.

Correspondencia: Dr. Carlos Alberto Aguirre Molina. Calle Conkal Manzana 373, lote 2, Col. Torres de Padierna, CP 14200, México, DF. Tel.: 5631-9451.

E-mail: sahadin@msn.com, charlymed@hotmail.com.

Recibido: noviembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

### FISIOPATOLOGÍA

Al disminuir la función contráctil del miocardio por cualquier factor predisponente, ya sea por lesión aguda directa del miocardio (infarto agudo, fármacos cardiotóxicos,

miocarditis, etc.) o sobrecargas crónicas (hipertensión arterial sistémica, valvulopatías, etc.), se activa una serie de mecanismos reguladores para aumentar el gasto cardiaco. Entre estas adaptaciones reguladoras tenemos adaptaciones locales y sistémicas.

Una de las primeras adaptaciones locales es que al aumentar la precarga, se incrementa el grado de distensión de las fibras miocárdicas y con ello, se eleva el grado de energía con la que se produce la contracción (ley de Frank Starling) y el volumen eyectado aumenta y con esto el gasto cardiaco. Este mecanismo funciona siempre y cuando las PTDVI no sobrepasen los 14 mmHg.

Otro mecanismo local es la respuesta al aumento de la poscarga, la cual incrementa de forma directamente proporcional el MVO<sub>2</sub>, y con esto, el estrés parietal (fuerza que tiende a separar las miofibrillas), de tal manera que el miocardio responde a ese estrés incrementando el espesor

de la pared del ventrículo (ley de La Place), con lo que tiende a disminuir la poscarga y aumentar el gasto cardiaco.

Entre los mecanismos reguladores sistémicos más representativos están: al disminuir el gasto cardiaco disminuye la presión del pulso, de tal manera que se activan barorreceptores que favorecen la secreción de catecolaminas y se eleva el cronotropismo e inotropismo; esto ayuda a evitar una caída del gasto cardiaco. El otro mecanismo muy importante consiste en que con la caída del gasto cardiaco la perfusión renal disminuye, lo que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y como consecuencia aumenta el volumen circulante, en un principio compensador, pero después se vuelve una carga importante de líquido, que el ventrículo dañado no puede manejar de manera adecuada y favorece que finalmente claudique.

Así mismo se sabe que tanto las catecolaminas y angiotensinas, así como la aldosterona, producen cardio-

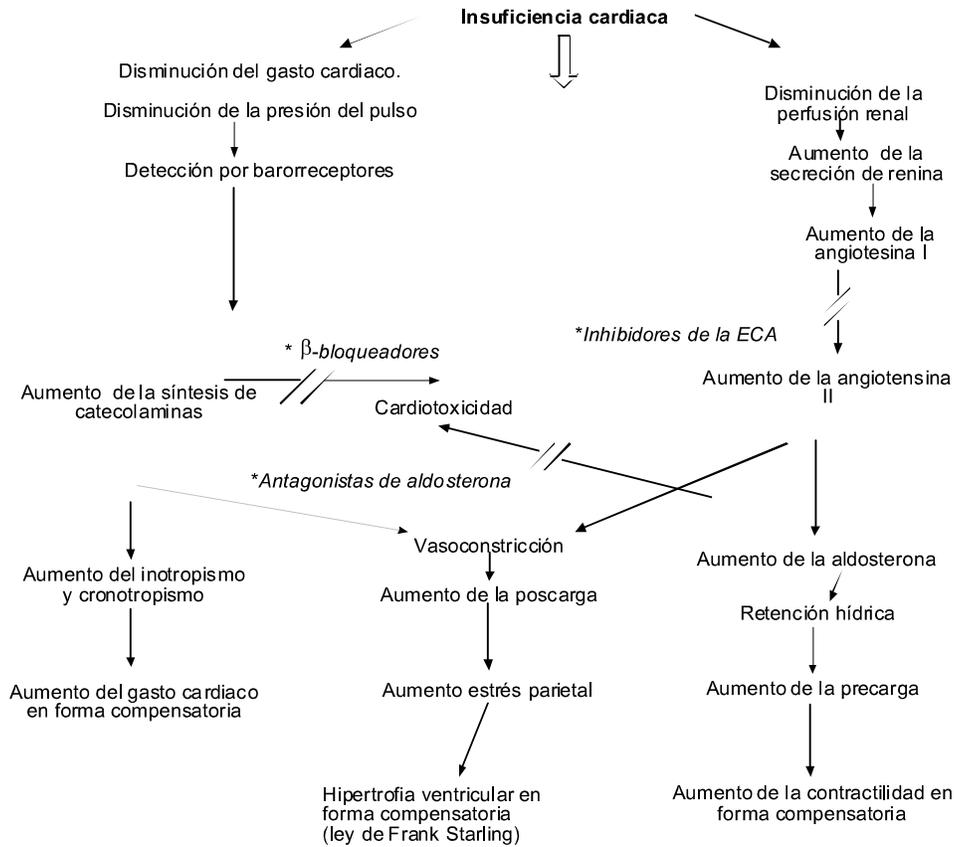


Figura 1. Algoritmo de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

\* Fármacos que actúan inhibiendo la cardiotoxicidad.

toxicidad directa, que favorece la aparición de lesión, fibrosis y apoptosis, de aquí la importancia de los actuales tratamientos que modifican la mortalidad (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los  $\beta$ -bloqueadores, figura 1).

## ESTUDIO CLÍNICO

### *Manifestaciones de la insuficiencia cardíaca*

A. *Sistólica o diastólica.* La diferenciación adecuada entre estas dos formas de insuficiencia cardíaca tiene gran importancia, ya que la historia natural de la enfermedad es distinta y requieren diversas estrategias de tratamiento.

La disfunción sistólica se refiere a la incapacidad del ventrículo para contraerse en forma normal y expulsar suficiente cantidad de sangre. Ésta ocurre cuando la fracción de eyección es menor del 40%. En cambio, la disfunción diastólica, que aparece entre 20 y 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, se debe a la incapacidad para que se realice la adecuada relajación ventricular o el llenado ventricular adecuado, como en el infarto agudo del miocardio, la hipertensión arterial sistémica, la miocardiopatía restrictiva y otras enfermedades. En el cuadro 1 se mencionan las características de los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

B. *De gasto alto o gasto bajo.* Es conveniente clasificar la insuficiencia cardíaca con base en el gasto cardíaco, aunque en muchos casos las variaciones son amplias (índice cardíaco de 2.2 a 3.5 L/min/m<sup>2</sup>). En los casos de insuficiencia cardíaca de gasto bajo, éste se puede encontrar en los límites normales en reposo, pero no se eleva durante el ejercicio, y en los casos de insuficiencia cardíaca de gasto elevado, éste a veces no supera los límites de la normalidad, aunque así hubiese sucedido de haberse medido antes de la aparición de la insuficiencia cardíaca. Ejemplos de índice cardíaco de gasto alto: anemia, enfermedad de Paget, tirotoxicosis, beriberi, derivación arterio-venosa, embarazo.

C. *Aguda y crónica.* El prototipo de insuficiencia cardíaca aguda es el infarto agudo del miocardio extenso, la rotura valvular o del músculo papilar. Esta alteración suele ser fundamentalmente sistólica y la reducción brusca del gasto cardíaco produce hipotensión arterial sistémica sin edema periférico. A su vez, en la insuficiencia cardíaca crónica el deterioro de la función cardíaca es lenta y progresiva, y la presión arterial se mantiene hasta fases avanzadas, pero suele encontrarse edema.

D. *Derecha e izquierda.* Es importante debido a que las manifestaciones clínicas principales se encuentran por de-

**Cuadro 1.** Características de la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica

| <i>Características</i>                                     | <i>Insuficiencia cardíaca diastólica</i>                           | <i>Insuficiencia cardíaca sistólica</i>             |
|--|--|---|
| Edad   | Frecuentemente ancianos  | Todas las edades, con predominio entre 50 y 70 años |
| Sexo   | Frecuentemente femenino  | Más frecuente en masculinos                         |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo              | Preservada o normal, por lo común 40% o mayor                      | En general menor del 40%                            |
| Tamaño de la cavidad ventricular izquierda                 | Usualmente normal, después con hipertrofia ventricular concéntrica | Usualmente dilatada                                 |
| Hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma | Usualmente presente  | Algunas veces presente                              |
| Radiografía de tórax                                       | Congestión pulmonar con o sin cardiomegalia                        | Congestión pulmonar y cardiomegalia                 |
| Ritmo de galope  | S-4  | S-3   |
| <b>Afecciones coexistentes</b>                             |  |   |
| Hipertensión   | +++  | ++  |
| Diabetes mellitus  | +++  | ++  |
| Infarto del miocardio previo                               | +  | +++   |
| Obesidad   | +++  | +   |
| Enfermedad pulmonar crónica                                | ++   | 0   |
| Apnea del sueño  | ++   | ++  |
| Diálisis por largo tiempo                                  | ++   | 0   |
| Fibrilación auricular                                      | +  | +   |
|  | (usualmente paroxística)   | (usualmente persistente)                            |

trás de los ventrículos afectados. En el izquierdo aparece disnea y ortopnea; en el derecho, edema, hepatomegalia y distensión venosa. Sin embargo, si la insuficiencia cardiaca persiste por meses o años los síntomas pueden ser mixtos (insuficiencia cardiaca global).

E. *Retrógada o anterógada.* El concepto de insuficiencia cardiaca retrógrada implica que el ventrículo (izquierdo o derecho) es incapaz de descargar su contenido o llenarse normalmente; como consecuencia, las presiones aumentan en la aurícula y en el sistema venoso detrás de ese ventrículo.

La insuficiencia cardiaca anterógada es consecuencia directa de la inadecuada eyección de sangre al sistema arterial con baja perfusión a los tejidos.

La diferenciación entre la insuficiencia cardiaca retrógrada y la anterógada o izquierda y derecha es, hasta cierto grado, para entender la fisiopatología así como los síntomas, ya que ambos mecanismos actúan en grado variable en la mayor parte de los casos de insuficiencia cardiaca.

Los síntomas dependen de las clasificaciones señaladas, si es derecha, izquierda, global, aguda, crónica,

**Cuadro 2.** Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca

| <i>Criterios mayores</i>  | <i>Criterios menores</i>   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea paroxística nocturna</li> <li>• Distensión venosa yugular</li> <li>• Estertores crepitantes</li> <li>• Cardiomegalia</li> <li>• Edema agudo pulmonar</li> <li>• Ritmo de galope S-3</li> <li>• Aumento de la presión venosa mayor de 16 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>• Tiempo de circulación mayor de 25 s por minuto</li> <li>• Reflujo hepatoyugular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema de miembros pélvicos</li> <li>• Tos nocturna</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Disnea de esfuerzo</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Disminución de la capacidad vital en un tercio de lo normal</li> <li>• Taquicardia mayor de 120 latidos por minuto</li> </ul> |
| <i>Criterio mayor o menor</i>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso de 4.5 kg o más después de 5 días de tratamiento</li> </ul>  |  |

**Cuadro 3.** Criterios de la escala de Boston para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca

| <i>Categoría</i>  | <i>Puntos</i> |
|---|---------------|
| <b>Categoría I (historia)</b>   |               |
| 1. Disnea de esfuerzo   | 4             |
| 2. Ortopnea   | 4             |
| 3. Disnea paroxística nocturna  | 3             |
| 4. Disnea de altura   | 1             |
| <b>Categoría II (examen físico)</b>   |               |
| 1. Frecuencia cardiaca de 91-109 latidos por minuto   | 1             |
| 2. Frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto o mayor  | 2             |
| 3. Presión venosa yugular mayor de 6 cm H <sub>2</sub> O o hepatomegalia o edema de miembros pélvicos | 3             |
| 4. Estertores basales   | 1             |
| 5. Estertores más arriba de las bases pulmonares  | 2             |
| 6. Sibilancias  | 3             |
| 7. Ritmo de galope S-3  | 3             |
| <b>Categoría III (radiografía de tórax)</b>   |               |
| 1. Edema alveolar pulmonar  | 4             |
| 2. Edema intersticial pulmonar  | 3             |
| 3. Derrame pleural bilateral  | 3             |
| 4. Índice cardiorácico mayor de 0.5   | 3             |
| 5. Cefalización de flujo pulmonar   | 2             |

Deberán tomarse no más de 4 puntos por cada categoría y el máximo posible es de 12 puntos. Diagnóstico posible: 5-7 puntos; diagnóstico definitivo: 8-12 puntos.

retrógrada, anterógrada, de gasto alto o bajo, disfunción sistólica o disfunción diastólica.

Existen ciertos criterios a los que se debe atender ante un paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca (cuadros 2 y 3).

En general, los pacientes con insuficiencia cardiaca cursan con uno o más de los siguientes síndromes:

1. Síndrome de decremento de la tolerancia al ejercicio. La mayoría de los pacientes busca atención médica cuando se percata de la reducción de la tolerancia al ejercicio, que se manifiesta por disnea o fatiga. Estos dos síntomas aparecen durante el ejercicio o el reposo, y el paciente o el médico pueden interpretarlos como falta de condición física o trastornos pulmonares.

2. Síndrome de retención hídrica. Los enfermos pueden sufrir edema en los miembros pélvicos, ascitis, derrame pleural o enanasarca, como su único síntoma principal. La localización del edema depende de la posición y las alteraciones concomitantes. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que condicionan el edema de los miembros pélvicos y el síndrome de retención hídrica (alteraciones del flujo venoso, hepatopatías y nefropatías).

3. Con síntomas de otro trastorno cardiaco o no cardiaco. Durante la evolución de otra enfermedad (infarto agudo del miocardio, tromboembolia pulmonar o alteraciones pulmonares) estos pacientes pueden cursar con disfunción cardiaca crónica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca se puede establecer tomando en cuenta todo lo descrito, criterios de Framingham, criterios de la escala de Boston, exámenes de laboratorio, estudios de gabinete. Sin embargo, se deberá tener en cuenta que algunas de las enfermedades pulmonares pueden dar un cuadro muy similar, en este contexto son útiles las pruebas de función respiratoria y el péptido natriurético cerebral, ya que si se encuentra por arriba de 100 pg/mL, la disnea es de origen cardiaco.

La tromboembolia pulmonar también se manifiesta con insuficiencia cardiaca, pero la hemoptisis, el dolor pleurítico, el aumento de los dímeros D y la discordancia en la ventilación-perfusión ayudan al diagnóstico.

El edema de los miembros pélvicos puede deberse a venas varicosas, edemas cíclicos o efecto de la gravedad, pero estos pacientes no sufren aumento de la presión venosa yugular en reposo ni con la compresión abdominal.

El edema secundario a enfermedades renales suele identificarse mediante las pruebas de función renal y análisis de orina, y raras veces se relaciona con la elevación de la presión venosa.

El edema de la cirrosis hepática es de predominio abdominal (ascitis), suele identificarse con pruebas de funcionamiento hepático y se distingue de la insuficiencia cardiaca porque, en general, no hay aumento de la presión venosa yugular ni reflujo hepatoyugular.

**Cuadro 4.** Clasificación de la AHA/ACC

| <i>Etapa</i> | <i>Descripción</i>   |
|--------------|--|
| A            | Pacientes con riesgo elevado de padecer insuficiencia cardiaca, pero sin cardiopatía estructural o síntomas de la misma. |
| B            | Pacientes con cardiopatía estructural pero sin síntomas de insuficiencia cardiaca.                                       |
| C            | Pacientes con cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca.                         |
| D            | Insuficiencia cardiaca refractaria que requiere intervenciones especiales.   |

JAMA 2002;287:890-7.

**Cuadro 5.** Clasificación de NYHA

| <i>Clase funcional</i> | <i>Descripción</i>                         |
|------------------------|--|
| I                      | Sin síntomas con actividad habitual        |
| II                     | Síntomas con actividad moderada.           |
| III                    | Síntomas con actividad ligera.             |
| IV                     | Síntomas con actividad mínima y en reposo. |

AHA/ACC Guidelines 2001.

Una vez realizado el diagnóstico de insuficiencia cardiaca el paciente se puede clasificar con base en las características señaladas en los cuadros 4 y 5.

La clasificación de la AHA/ACC es muy importante porque establece los factores de riesgo y las anomalías estructurales para la insuficiencia cardiaca, reconoce la naturaleza progresiva de la enfermedad, y propone estrategias y tratamientos preventivos con la finalidad de disminuir la progresión hacia la insuficiencia cardiaca; así mismo propone estrategias de tratamiento a pacientes con insuficiencia establecida.

La clasificación de la NYHA, tradicionalmente conocida, describe las limitaciones funcionales del paciente con insuficiencia cardiaca, en contraste con la clasificación de la AHA/ACC, en la que la progresión de la enfermedad pasa de la etapa inicial a otra sin posibilidad de regresión. En la clasificación de la NYHA un paciente en clase IV puede regresar a clase III, tan sólo con la terapia. De tal forma que la nueva clasificación de la AHA/ACC permite identificar a las personas con factores de riesgo, con enfermedad cardiaca estructural sin insuficiencia y pacientes con insuficiencia cardiaca establecida; lo que hace posible establecer la terapia adecuada para cada una de las etapas y prevenir la progresión hacia la insuficiencia cardiaca.

#### *Estudio bioquímico*

A todo paciente con diagnóstico de insuficiencia cardiaca se le deben realizar los siguientes estudios de laboratorio: BHC, QS, ES (incluyendo calcio y magnesio), PFH, perfil de lípidos, perfil de hormonas tiroideas, factor natriurético cerebral (marcador de disnea en insuficiencia cardiaca superior a 100 pg/mL).

#### *Estudio de gabinete*

*Imagen.* Si bien las radiografías de tórax postero-anterior y lateral proveen información limitada en cuanto al tamaño de las cavidades, la cardiomegalia global, con un índice cardiotorácico mayor de 0.50, es un buen indicador de insuficiencia cardiaca (principalmente en valvulopatías); sin embargo, 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca no tienen elevado este índice.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, y sólo una minoría de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, cursan con hipertensión pulmonar venosa (redistribución apical del flujo, crecimiento de venas

pulmonares, infiltrados perihiliares o periféricos en parche).

Los derrames pulmonares contribuyen de manera importante a la insuficiencia cardiaca y son más frecuentes y grandes los del lado derecho.

*Electrocardiograma.* Es una herramienta importante en la evaluación del paciente con insuficiencia cardiaca, ya que ayuda a valorar desde el ritmo y proporciona datos de simple taquicardia sinusal, que descompensa a un paciente con insuficiencia cardiaca, así como cualquier otra alteración del ritmo. Con los diferentes tipos de sobrecarga, sistólica o diastólica también se observan datos de hipertrofia y crecimiento de las cavidades y de otras enfermedades, como infarto agudo del miocardio y tromboembolia pulmonar.

*Ecocardiograma.* En la valoración de pacientes con insuficiencia cardiaca la ecocardiografía ha sustituido a la radiografía de tórax, ya que se considera el estándar de oro para la evaluación del tamaño de las cavidades. Se pueden valorar los movimientos regionales de la pared libre de los ventrículos, así como del tabique y el grosor de aquéllos. De igual forma, se pueden observar la integridad o alteración de los aparatos valvulares, y por medio de Doppler, los flujos a través de las cavidades, y obtener algunos parámetros de importancia, como: fracción de eyección, gasto cardiaco, gradientes transvalvulares, velocidades de flujo, entre otros.

Otros estudios de gabinete que se pueden realizar son: valoración de la fracción de eyección por radionúclidos, ventriculografía izquierda y coronariografía.

## **TRATAMIENTO**

En la actualidad, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se basa en la etapa de la clasificación de la AHA/ACC (cuadro 6).

Se siguen usando los diuréticos que pueden prescribirse a todos los pacientes con retención hídrica; hasta la fecha, la furosemida es el más usado; sin embargo, se pueden prescribir tiazidas, diuréticos de asa y ahorradores de potasio. Debido a que los pacientes clase funcional III, IV (NYHA) tienen aumento de la aldosterona (en respuesta a la estimulación con angiotensina II y a la disminución del aclaramiento hepático por congestión hepática) y a que ésta estimula la retención de sal, hipertrofia del miocardio y excreción de potasio, los beneficios con la espiro-

**Cuadro 6.** Tratamiento según la clasificación de la AHA/ACC**Estadio A**

- Control de la hipertensión arterial
- Tratamiento de la dislipidemia
- Control de la diabetes mellitus
- Control de taquiarritmias supraventriculares
- Tratamiento de trastornos tiroideos
- Eliminar el consumo de alcohol, drogas y tabaquismo
- Evaluación periódica de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

**Estadio B**

- Medidas tomadas para el estadio A
- Infarto del miocardio (beta bloqueador o IECAS)
- Enfermedad valvular (hidralacina, nifedipino, recambio valvular)
- Evaluación frecuente de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

**Estadio C**

- Diuréticos de asa
- Inhibidores de la ECA
- Digitálicos
- Espironolactona
- Bloqueadores AT-II
- Hidralacina y nitratos
- Recomendaciones de los estadios A y B

**Estadio D**

- Control de retención hídrica
- Apoyo con aminas
- Referir para trasplante cardíaco
- Medidas para pacientes en estadio A, B y C

AHA/ACC Guidelines chronic heart failure 2001.

nolactona pueden incluir lo señalado al bloquear la aldosterona y disminuir la síntesis de colágeno que promueve la fibrosis.

La digoxina continúa en uso en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que mejora la calidad de vida al disminuir de manera importante los síntomas. Debido a su efecto inotrópico positivo al inhibir la bomba de sodio-potasio y con ello el intercambiador de sodio y calcio, aumenta la concentración de calcio intracelular y mejora la contractilidad miocárdica. También tiene efecto vagal al inhibir la bomba de sodio-potasio; esta inhibición actúa en las fibras aferentes del nervio vago y sensibiliza los barorreceptores disminuyendo el flujo eferente simpático desde el sistema nervioso central.

Al inhibir la bomba de sodio-potasio en los riñones reduce la reabsorción tubular de sodio que da como resultado el aumento de la natriuresis y la supresión de la renina de los riñones, de tal manera que la digoxina disminuye la actividad neurohumoral, aumenta la natriuresis y el inotropismo.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona al inhibir la enzima que cataliza la conversión de angiotensina I en un potente vasoconstrictor, como la angiotensina II; sin embargo, también interviene con el sistema de las cininas y favorece el aumento de prostaglandinas que causan vasodilatación, de tal manera que a través de este efecto también se favorece la vasorelajación por medio de los inhibidores de la ECA.

Se cree que las cininas disminuyen el daño al miocardio provocado por la angiotensina, aún más que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (AT II), ya que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la mortalidad y las hospitalizaciones, por lo que con frecuencia se usan con  $\beta$ -bloqueadores y digitálicos.

Los bloqueadores de AT II no se vinculan con las cininas, por ello no se ha demostrado que disminuya la mortalidad en mayor proporción que con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o  $\beta$ -bloqueadores, sólo se usan cuando se contraindican los últimos.

Aunque se ha enseñado a la mayoría de los médicos a evitar los  $\beta$ -bloqueadores en pacientes con insuficiencia cardíaca, las pruebas recientes indican que, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, impiden los efectos perjudiciales del sistema neurohormonal que afectan de manera importante el corazón al promover la apoptosis, hipertrofia, isquemia, vasoconstricción y retención de líquidos.

Los  $\beta$ -bloqueadores se usan principalmente en clases funcionales (NYHA) II y III que corresponden a la etapa C de la AHA/ACC. Se deben evitar si la insuficiencia cardíaca crónica cursa con retención hídrica importante y se agudiza con estertores.

Debe titularse a dosis bajas, crecientes, duplicándolas cada dos a cuatro semanas hasta llegar a la dosis más eficaz sin intolerancia.

Los vasodilatadores, como la hidralacina y el isosorbide de acción directa, pueden producir efectos hemodinámicos favorables a corto plazo. En pacientes con insuficiencia cardíaca su uso a largo plazo no mostró beneficios importantes. En algunos estudios la combinación de hidralacina, isosorbide digital y diuréticos disminuyó el riesgo de muerte, pero muchos pacientes no toleraron los efectos adversos de este tratamiento (cuadro 7).

**Cuadro 7.** Dosis de medicamentos usados en la insuficiencia cardiaca

| <i>Medicamento</i>                               | <i>Dosis inicial</i> | <i>Dosis máxima</i>          |
|--|----------------------|------------------------------|
| <b>Diuréticos de asa</b>                         |                      |                              |
| Bumetamida                                       | 0.5-1 mg 1 o 2/d     | Hasta 10 mg/d                |
| Furosemida                                       | 20-40 mg cada 12 h   | Hasta 400 mg/d               |
| Torseamida                                       | 10-20 mg 1 o 2/d     | Hasta 200 mg/d               |
| <b>Inhibidores de la ECA</b>                     |                      |                              |
| Captopril  | 6.25 mg cada 8 h     | 50 mg cada 8 h               |
| Enalapril  | 2.5 mg cada 12 h     | 10-20 mg cada 12 h           |
| Lisinopril                                       | 2.5-5 mg/d           | 20-40 mg/d                   |
| Fosinopril                                       | 5-10 mg/d            | 40 mg/d                      |
| Quinapril  | 10 mg cada 12 h      | 40 mg cada 12 h              |
| Ramipril   | 1.25-2.5 mg/d        | 10 mg cada 24 h              |
| <b>Beta bloqueadores</b>                         |                      |                              |
| Bisoprolol                                       | 2.25 mg/d            | 10 mg/d                      |
| Carvedilol                                       | 3.125 mg/12 h        | 25 mg/12 h o 50 mg cada 12 h |
| Succinato de metoprolol de liberación prolongada | 12.5-25 mg/d         | 200 mg/d                     |
| <b>Digitálicos</b>                               |                      |                              |
| Digoxina   | 0.125-0.25 mg/d      | 0.125-0.25 mg/d              |

AHA/ACC, Guidelines chronic heart failure, 2001.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Diller PM, Schmucker DR. Management of heart failure. Primary care in office practices. 2000;27(3):651-75.
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med 2001;345:1689-97.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, *et al.* ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the evaluation and management of heart failure). J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.
- Foody JM, Farell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in the heart failure: scientific review. JAMA 2002;287:883-9.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol 2002;39:202-9.
- Goldman L, Bennet Cecil JC. Tratado de medicina interna, 21<sup>era</sup> ed. Barcelona: Aran, 2002(1);pp:228-49.
- Harrison TR, Braunwald E. Principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2003;pp:1552-63.
- The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-72.
- Piña L, Apstein CS, Balady GJ, *et al.* AHA. Exercise and heart failure. A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2003;107:1210-25.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.



## Artículo de revisión

# Proteínas transferidoras de lípidos neutros y fosfolípidos

José Gutiérrez Salinas,\* José Antonio Morales González\*\*

### RESUMEN

En investigaciones recientes se han estudiado las proteínas transferidoras de lípidos, cuya función principal, según se propone, es modular la composición de los lípidos facilitando su movimiento como monómeros entre las membranas celulares de una célula a otra. No se ha definido bien el mecanismo por el que realizan la transferencia de los lípidos; sin embargo, se ha propuesto que pueden intercambiar con una membrana un lípido precargado, o bien, si no tiene un lípido precargado puede extraer un lípido de una membrana e intercambiarlo por un lípido de otra membrana. Estas proteínas se distinguen por su diversa afinidad hacia su sustrato lipídico, lo que permite clasificarlas en intracelulares y extracelulares. Entre las proteínas transferidoras intracelulares se encuentran: las proteínas transferidoras de lípidos mono-específicas (PTLme), proteínas transferidoras de fosfolípidos oligoespecíficos (PTFLoe), proteínas transferidoras de lípidos no específicas (PTLne) y proteínas transferidoras de triacilglicéridos microsomales (PTTM). Entre las proteínas transferidoras de lípidos plasmáticos o extracelulares se encuentran las lipoproteínas transferidoras de lípidos tipo I (LPTL-I) y tipo II (LPTL-II). Estudiar estas proteínas transferidoras es importante ya que conocer su funcionamiento en el organismo podría ayudar al tratamiento o prevención de diversas enfermedades relacionadas con los lípidos.

**Palabras clave:** colesterol, proteínas transferidoras de lípidos extracelulares, proteínas transferidoras de lípidos intracelulares, fosfolípidos.

### ABSTRACT

Recently, the lipid transfer proteins has been studied and its main function is believed to modulate the composition of lipids, making easier the movement of them like monomers between the membrane from one cell to another. It has not been defined the mechanism which the transference takes place. However, they could interchange a pre-charge lipid with a membrane, or, if it has not a pre-charge lipid it could take out a lipid from one membrane and interchange with lipid from another membrane. These proteins can be classified in intracellular and extracellular according to their lipid substrate affinity. Inside the intracellular lipid transfer proteins we can find: monospecific lipid transfer proteins (PTLme), oligospecific phospholipid transfer proteins (PTFLoe), non specific lipid transfer proteins (PTLne) and microsomal triacilglycerid transfer proteins (PTTM). Inside the plasmatic or extracellular lipid transfer proteins we can find: lipid transfer lipoproteins type I (LPTL-I) and type II (LPTL-II). It is important the study of these proteins because if we knew how they work we would prevent or treat many diseases related with lipids.

**Key words:** cholesterol, intracellular lipid transfer protein, extracellular lipid transfer protein, phospholipids.

\* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, Unidad de Investigación Biomédica, División de Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\* Laboratorio de Bioquímica Médica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

Correspondencia: Dr. José Antonio Morales González. Laboratorio de Bioquímica Médica, Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. de los Barrios núm. 1. Los Reyes Iztacala, Estado de México. CP 54090. Tel.: 5623-1291, ext. 230. Fax: 5623-1225. E-mail: jmorales101@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2003. Aceptado: noviembre, 2003.

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

**E**n los organismos superiores el tráfico de los lípidos sucede por una gran variedad de mecanismos, uno de éstos es el de las proteínas que facilitan el movimiento de los lípidos, como un monómero entre las membranas celulares de una célula a otra. Al respecto, distintas proteínas transferidoras de lípidos se han aislado de diferentes tipos celulares así como del plasma de los organismos superiores.<sup>1</sup> *In vitro* estas proteínas unen lípidos y catalizan su transferencia entre las membranas celulares.

## PROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS INTRACELULARES

Las proteínas intracelulares que transfieren lípidos se distinguen entre sí por la especificidad que tienen para con el tipo de lípido que van a transferir; en el cuadro 1 se menciona la clasificación general de las mismas.

**Cuadro 1.** Tipos de proteínas transferidoras de lípidos (PTL)

### Intracelulares

- Monoespecíficas (PTLme)
- De fosfolípidos oligoespecíficos (PTFLoe)
- No específicas (PTLne)
- De triacilglicéridos microsomales (PTTM)

### Extracelulares

- Tipo I (LPTL-I)
- Tipo II (LPTL-II)

### *Proteínas transferidoras de lípidos monoespecíficas (PTLme)*

Este tipo de proteínas se descubrió al observarse que los lípidos marcados con radioactividad que estaban fuera de la célula se localizaban, después de un tiempo, insertados en la membrana de los peroxisomas y las mitocondrias. Estas observaciones dieron lugar al estudio más detallado del fenómeno, y así fue como se descubrieron las proteínas intracelulares encargadas del tráfico interorganelo de los lípidos. Estas proteínas se han identificado en diversos órganos, como el intestino, el riñón, el bazo y el pulmón. Estas proteínas tienen un rango molecular de 21-28 kDa y, en general, tienen un punto isoeléctrico ácido, con la misma especificidad de sustrato para los lípidos.<sup>2</sup>

En estudios hechos con las PTLme purificadas se señala que el sitio de unión para los fosfolípidos sólo puede ocuparlo una molécula a la vez, teniendo además dos sitios por molécula de PTLme, que se llaman sitios sn1 y sn2. En el sitio sn1 se unen, de preferencia, fosfolípidos con cadenas aciladas de 16 carbonos, mientras que en el sitio sn2 se unen, en forma exclusiva, ácidos grasos insaturados. No se conoce con precisión el papel fisiológico de las PTLme dentro de la célula; sin embargo, se ha especulado que intervienen en la génesis de las membranas intracelulares de la mitocondria, el peroxisoma y el retículo endoplásmico, tanto liso como rugoso. Estos datos se obtuvieron de la observación de pulmones en desarrollo y en las líneas celulares cancerosas; no obstante, los datos más importantes se recabaron estudiando el proceso de excreción del factor

surfactante en los pulmones. En estos órganos, la actividad de estas proteínas aumenta cuando las células pulmonares incrementan la excreción de surfactante.<sup>3</sup>

### *Proteínas transferidoras de fosfolípidos oligoespecíficos (PTFLoe)*

Estas proteínas difieren de las PTLme en que su actividad de transferencia de fosfolípido es oligoespecífica y su actividad de transferencia es distinta. Las PTFLoe se clasifican en tres tipos (I, II y III) dependiendo de la actividad de transferencia del fosfolípido oligoespecífico. Las proteínas tipo I y III poseen una masa molecular idéntica (35 kDa) y punto isoeléctrico muy similar (6.5 y 6.8 respectivamente), además de tener preferencia de sustrato similar (específicas para fosfatidil inositol y fosfatidil colina). Debido a estas similitudes se piensa que ambas proteínas (PTFLoe I y III) son dos formas isoméricas de la misma proteína que une lípidos, como fosfatidil inositol y fosfatidil colina. La diferencia en el punto isoeléctrico se debe al tipo de fosfolípido que ocupa el sitio activo. La PTFLoe tipo II se ha descrito en el citosol de líneas de hepatoma con peso molecular de 33.5 kDa y su punto isoeléctrico es 6.3. Esta proteína es específica para unir esfingomiélin y fosfatidil colina.<sup>4-6</sup>

### *Proteínas transferidoras de lípidos no específicas (PTLne)*

Estas proteínas catalizan *in vitro* indiscriminadamente la transferencia de muchas clases de lípidos. Se han purificado a partir de gran cantidad de organismos que incluyen protistas, levaduras, plantas y animales. Muchas de estas proteínas son polipéptidos pequeños con masa molecular aparente, en el rango de 9 a 13 kDa; sin embargo, también se reportan algunas con peso molecular en el rango de los 35 kDa que catalizan la transferencia de fosfatidilserina, fosfatidil etanolamina, cardiolipina, ácido fosfatídico y ergosterol. A pesar del amplio límite de actividad de transferencia para los fosfolípidos, este tipo de proteínas cataliza la transferencia de fosfatidil serina 3 a 10 veces más que para cualquier otro fosfolípido, por lo que se les llama proteínas transferidoras de fosfatidil serina (PTFs). Estas proteínas inhiben su actividad en presencia de fosfolípidos con carga negativa, con exceso de sales, detergentes iónicos y con el calor, por lo que su estudio en el laboratorio ha sido difícil. Las PTFs son abundantes en plantas, tanto en semillas como en hojas y tallos, en donde existen especies de esta proteína con límite de peso molecular que va de 9 a 15 kDa.

En los mamíferos, este tipo de proteínas se distingue por su peso molecular de 13 kDa y su secuencia primaria se conserva entre las especies. Está demostrado que la PTFs de mamíferos es idéntica a la proteína acarreadora de esteroides tipo II, la cual se cree que participa en el metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares, así como en la biosíntesis de hormonas esteroides. Estas proteínas también estimulan la biosíntesis del colesterol, presumiblemente al incrementar la accesibilidad de los sustratos. La biosíntesis del colesterol y los esteroides ocurre en diferentes compartimentos intracelulares, lo que sugiere que existen isoformas de PTFs que están selectivamente unidas a estos organelos. Esta hipótesis se basa en el hallazgo de secuencias de dirección en el extremo amino y carboxilo terminales de la proteína, lo que hace que se dirija hacia las mitocondrias o los peroxisomas; sin embargo, lo anterior no se ha comprobado del todo. Se cree que las proteínas PTFs pueden ser importantes en la reconstrucción de membranas internas y de la membrana celular en general.<sup>7-10</sup>

#### *Proteína microsomal de transferencia de triacilglicéridos (PTTM)*

En comparación con otras proteínas transferidoras de lípidos que son monoméricas y que residen en el citosol, la PTTM es un complejo heterodimérico de alto peso molecular (150 kDa), compuesto de dos subunidades de 58 y 97 kDa y que se localiza en el lumen del retículo endoplásmico del hígado y las células intestinales. Se ha demostrado que la subunidad de 58 kDa es idéntica a la proteína disulfido-isomerasa, que interactúa con la subunidad de 97 kDa en una relación 1:1, para formar un compuesto estable, resistente a la desnaturalización por sales. Sin embargo, en presencia de agentes caotrópicos, la subunidad de 97 kDa pierde actividad de transferencia. La subunidad de 58 kDa cataliza la formación e isomerización de enlaces disulfuro *in vitro* que al formar una asociación muy estrecha con la subunidad de 97 kDa, la retiene en el lumen del retículo endoplásmico rugoso, ya que en su extremo carboxilo terminal contiene una secuencia de aminoácidos que es señal de retención específica para el retículo. El complejo proteínico formado por la unión de las subunidades de 58 y 97 kDa cataliza la transferencia de lípidos neutros y fosfolípidos con una correlación positiva entre la velocidad de transferencia y la hidrofobicidad del lípido. Así, esta proteína transfiere, en el siguiente orden de preferencia, a los lípidos en sistemas *in vitro*: triacilglicéridos (100%) > ésteres de colesterol (66%)

> diacilglicerol (10%) > colesterol (9%) > fosfolípidos (4%) > lisofosfolípidos (0.4%). Además, el grupo polar de las cabezas de los fosfolípidos tiene poco efecto sobre la velocidad y tipo de transferencia; los estudios estequiométricos han determinado que esta proteína une de dos a tres moles de lípidos por mol de proteína, siendo su cinética de transferencia de tipo ping-pong-bi-bi entre la proteína y las membranas.<sup>11-13</sup>

#### **PROTEÍNAS TRANSFERIDORAS DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS O EXTRACELULARES**

La transferencia de fosfolípidos y lípidos neutros entre las lipoproteínas circulantes en la sangre es mediada por proteínas transferidoras extracelulares. Dos de estas proteínas son las llamadas lipoproteínas transferidoras de lípidos tipo I y tipo II (LPTL-I y LPTL-II). Ambas proteínas difieren en especificidad de sustrato y de localización en el plasma humano, además de tener diferencias tanto en su secuencia primaria de aminoácidos como en la organización estructural en los genes. El gen para LPTL-I se encuentra en el brazo largo del cromosoma 16, mientras que el gen que codifica para LPTL-II está en el cromosoma 20. Ambos genes consisten en 16 exones e igual número de intrones y exhiben un alto grado de correspondencia, lo que sugiere que estos genes son el duplicado de un gen ancestro común. Ambas proteínas (LPTL-I y II) se han purificado del plasma humano y así se han podido estudiar algunas de sus características macromoleculares. La LPTL-I es un polipéptido hidrofóbico con masa molecular de 53 kDa, alto contenido de aminoácidos glucosilados que le dan un peso molecular total de 74 kDa. La proteína LPTL-II tiene peso molecular aparente de 78 kDa y un punto isoeléctrico variable (7.8 a 8.0), ya que al parecer existen varias especies de esta proteína. Las LPTL-I catalizan *in vitro* entre varias lipoproteínas la transferencia de ésteres de colesterol<sup>14</sup> (EsCo), triacilglicéridos y fosfolípidos. Los estudios cinéticos hechos con esta proteína revelan que tiene preferencia por lípidos neutros (EsCo y triacilglicéridos), por eso esta proteína también se conoce con el nombre de proteína de transferencia de ésteres de colesterol o PTEC. De esta forma, la PTEC tiene afinidad por los ésteres de colesterol hasta ocho veces más grande con respecto a otras proteínas transferidoras. Por su parte, la LPTL-II es específica para fosfolípidos, por lo que también se conoce con el nombre de proteína plasmática de transferencia de fosfolípidos o por sus siglas PTF.<sup>15</sup>

Tanto la PTEC como la PTF modulan, *in vitro*, el tamaño y composición de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La PTF convierte a la HDL-3 en HDL-2b como consecuencia de la liberación de apoproteínas. La forma de las partículas HDL depende de la actividad de transferencia de la PTF, por lo que juega un papel muy importante en la regulación de estas proteínas en la sangre de los mamíferos.<sup>16</sup> Por su parte, la PTEC renueva la cubierta de ésteres de colesterol de las HDL, lo que hace que disminuya el diámetro de estas partículas, además, libera apolipoproteína A-I, que es un constituyente importante de la HDL. Con base en su capacidad de transferencia y su capacidad para modular la estructura de las partículas HDL, las proteínas PTEC y PTF se han involucrado con el llamado “transporte reverso de colesterol”, el cual libera colesterol de los tejidos periféricos al hígado para su catabolismo. En este sentido, la PTF inicia el proceso al facilitar la transferencia de fosfolípidos desde partículas ricas en triacilglicéridos a las lipoproteínas HDL. Este incremento en el contenido de fosfolípidos en las HDL permite aumentar el contenido de colesterol en estas partículas, de tal forma que se da mayor cantidad de sustrato a la enzima lecitin-colesterol aciltransferasa.<sup>17</sup>

La PTEC cataliza la transferencia de ésteres de colesterol a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a los quilomicrones que son removidos de la circulación por receptores hepáticos específicos. Los mecanismos exactos por medio de los cuales se da la transferencia de lípidos mediada, ya sea por PTEC o PTF entre lipoproteínas circulantes, no se conocen con precisión. El problema se acrecienta ya que existen varias isoformas, tanto de la PTEC como de la PTF, lo que hace pensar que cada una de ellas puede tener un papel en el mecanismo de transferencia; sin embargo, sólo se tienen datos experimentales parciales al respecto.<sup>18</sup>

#### **MECANISMOS DE REACCIÓN DE LA TRANSFERENCIA DE LÍPIDOS DE LAS PTLs**

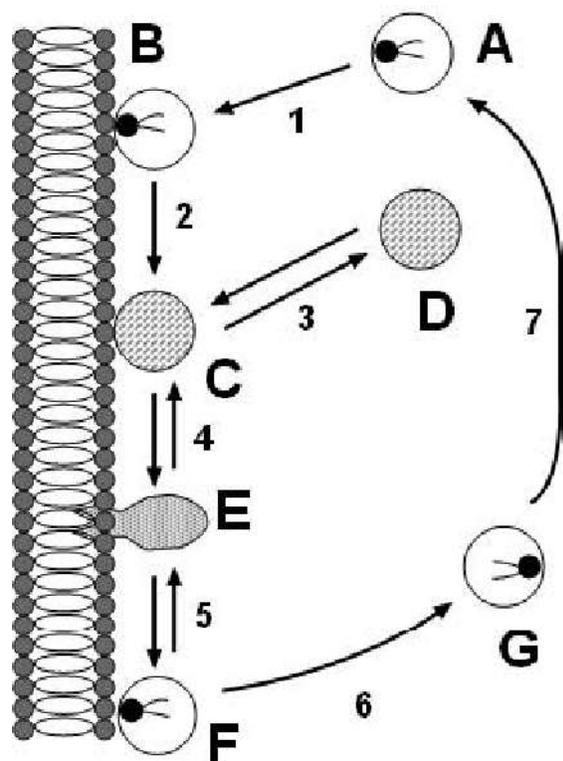
El mecanismo exacto de cómo las proteínas transferidoras de lípidos tienen que ver con la “transferencia” de un fosfolípido de una membrana celular a otra, no ha sido del todo comprendido. Los métodos ideados para demostrar esta transferencia pueden clasificarse en dos clases: *a)* los llamados “discontinuos” que determinan el movimiento de

los lípidos intermembranales y, *b)* los llamados ensayos espectroscópicos que registran el proceso de transferencia continua de un lípido a una membrana. Estos métodos tienen algunos inconvenientes, sobre todo por el uso de material radiactivo; sin embargo, han permitido elucidar a grandes rasgos el mecanismo por medio del cual las PTLs efectúan la transferencia de los lípidos entre las membranas celulares. Algunos aspectos generales de cómo se ejecuta la reacción de transferencia de las PTLs se describen a continuación.

Para revisar cómo se realiza la transferencia de lípidos por PTLs es conveniente disponer del modelo hipotético representado en la figura 1. Como se observa en la figura, se pueden considerar dos estados iniciales de la PTL al inicio de una ronda de “transferencia”: *a)* estado 1 en donde la PTL puede tener precargada una molécula de lípido en relación 1:1 o *b)* estado 2 en donde la PTL no contiene ninguna molécula de lípido.

Estudios hechos *in vitro* con las PTLs purificadas han descubierto que ambos tipos de PTLs coexisten tanto intracelularmente como extracelularmente; sin embargo, se desconoce la relación de masa entre ellas. En cualquiera de las dos condiciones anteriores que se encuentren las PTL interactúan como un primer paso para la transferencia, con la superficie hidrofílica de la membrana celular y transitoriamente se insertan dentro de la bicapa lipídica para tener acceso al ambiente hidrofóbico, que es donde residen las cadenas de grupos acilo de los monómeros lipídicos. Cuando la inserción es exitosa, de alguna forma, la PTL provoca una desorganización transitoria local del paquete de lípidos que las rodea y es ahí donde las PTL “eligen” un lípido específico de acuerdo con sus características moleculares y de especificidad. Esta desorganización local transitoria por extracción de una molécula lipídica no presenta mayores consecuencias para la membrana celular, ya que la PTL únicamente tiene acceso a los lípidos que la rodean y en especial, a un solo tipo de lípido. Este proceso puede modificarse por las siguientes circunstancias: *a)* la fluidez de la membrana y, *b)* el proceso se estimula cuando la superficie de contacto tiene curvaturas que aumentan la eficacia del pegado de la proteína a la membrana.<sup>19,20</sup>

En el caso de que la PTL no contenga una molécula de lípido, esta proteína funciona como un “extractor” de lípidos de la membrana a la que se une con una relación 1:1 y después, se despega de esta membrana para luego pegarse a otra y así liberar el lípido en este nuevo sitio. Cuando la PTL



**Figura 1.** Mecanismos hipotéticos propuestos para la transferencia de lípidos por parte de las proteínas transferidoras de lípidos (PTL): I) Primer mecanismo propuesto para la transferencia de lípidos entre la PTL y las membranas celulares. Este mecanismo supone que una PTL ya trae "cargado" un lípido (A) que tomó de otro sitio y que se aproxima a una membrana (paso 1 y B), en donde se detiene para dejar el lípido (paso 2 y C). Una vez que el lípido se incorpora a la membrana, la PTL abandona la membrana (paso 3) y queda en forma "libre" (D) para obtener otro lípido de membrana.

II) Segundo mecanismo propuesto para la transferencia de lípidos entre la PTL y las membranas celulares. En este caso, se supone que una PTL "vacía" (D) se aproxima a una membrana (paso 3). Una vez en la membrana (C), la PTL "reconoce" un lípido específico (paso 4 y E) y lo incorpora dentro de ella (F). Una vez con el lípido en su interior, la PTL abandona la membrana (paso 6 y G) y "viaja" hacia otra membrana (paso 7 y A) en donde nuevamente se aproxima (B) y "libera" el nuevo lípido a la nueva membrana (B y C y paso 2). Una vez liberado el lípido, la PTL puede liberarse de la membrana y quedar "vacía" (D) o continuar con el intercambio por un nuevo lípido (E).

libera el lípido en la nueva membrana tiene la opción de despegarse y no contener un lípido o tomar un lípido de la membrana y trasferirlo a otra membrana; de esta forma existe un intercambio neto de lípidos entre las membranas por la intermediación de la PTL (figura 1).<sup>21</sup>

Existen algunos puntos señalados por varios investigadores que cuestionan la especificidad de estas proteínas en el tráfico de membranas. Estos puntos son: 1) todas las proteínas transferidoras de lípidos tienen una "promiscuidad" molecular de membrana. Esto es, que estas proteínas pueden realizar su función de transferencia tanto con membranas reconstituidas como con liposomas o cualquier partícula que contenga lípidos; 2) todas las proteínas transferidoras de lípidos realizan su función sin utilizar energía, es decir, son ATP independientes; 3) las proteínas transferidoras de lípidos prefieren efectuar una reacción de intercambio de lípidos en lugar de una transferencia neta.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

Algunos investigadores señalan que el papel de las proteínas transferidoras de lípidos se relaciona con la actividad de transferencia de lípidos a las membranas internas, y así,

llega a modular la composición de lípidos en ella. Sin embargo, la dificultad que existe para trasladar los resultados de los experimentos *in vitro* a la situación *in vivo* veda este tipo de interpretaciones. Por último, es claro que el estudio sistemático de los mecanismos de reacción, así como la caracterización específica de las proteínas transferidoras de lípidos, es muy importante para conocer la forma en que se regulan los lípidos, tanto en el medio intracelular como en el extracelular. Lo anterior puede redundar en beneficios directos ya que podrían conocerse mecanismos íntimamente vinculados con los problemas médicos, como el control de los lípidos en enfermedades como la aterosclerosis, diabetes mellitus, obesidad y un sinnúmero de padecimientos en los que los lípidos juegan un papel preponderante.<sup>23</sup>

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al doctor Enrique Piña, del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, la lectura y crítica de este trabajo. Este trabajo fue parcialmente apoyado por el donativo 34823M del CONACYT, México. Apoyo parcial por el proyecto PAPIIT-UNAM IN211402.

## REFERENCIAS

1. Rueckert DG, Schmidt K. Lipid transfer proteins. *Chem Phys Lipids* 1990;56:1-20.
2. Wirtz K WA, Gadella TWJ Jr. Properties and modes of action of specific and non-specific phospholipid transfer proteins. *Experientia* 1990;46:592-9.
3. Askin FB, Kuhn C. The cellular origin of pulmonary surfactant. *Lab Invest* 1971; 25:260-8.
4. Venuti SE, Helmkamp GM Jr. Tissue distribution, purification and characterization of rat phosphatidylinositol transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 1988;946:119-28.
5. Tu AY, Deeb SS, Iwasaki L, Day JR, Alberts JJ. Organization of human phospholipid transfer protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207:552-8.
6. Tsao FHC, Tian Q, Strickland MS. Purification, characterization and substrate specificity of rabbit lung phospholipid transfer proteins. *Biochim Biophys Acta* 1992;1125:321-9.
7. Poorthuis BJHM, Wirtz KWA. Nonspecific lipid transfer protein from rat liver. *Methods Enzymol* 1983;98:592-6.
8. Gadella TWJ Jr, Bastiaens PIH, Visser AJWG, Wirtz KWA. Shape and lipid-binding site of the nonspecific lipid-transfer protein (sterol carrier protein 2): a steady-state and time-resolved fluorescence study. *Biochem* 1991;30:5555-64.
9. Westerman J, Wirtz KWA. The primary structure of a non-specific lipid transfer protein (sterol carrier protein 2) from bovine liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:333-8.
10. Meijer EA, deVries SC, Sterk P, Gadella DWJ Jr, Wirtz KWA, Hendriks T. Characterization of non-specific lipid transfer protein EP2 from carrot (*Daucus carota L.*). *Mol Cell Biochem* 1993;123:159-66.
11. Désormeaux A, Blochet JE, Pézolet M, Marion D. Amino acid sequence of a non-specific wheat phospholipid transfer protein and its conformation as reveal by infrared and Raman spectroscopy: role of disulfide bridge and phospholipids in the stabilization of the  $\alpha$ -helix structure. *Biochim Biophys Acta* 1992;1121:137-52.
12. Wetterau J.R., Zilversmit D.B. Purification and characterization of microsomal triglyceride transfer protein from bovine liver microsomes. *Chem Phys Lipids* 1985;38:205-22.
13. Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienzle B, Ricci B, Wager-Smith K, *et al.* Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature* 1993;365:65-69.
14. Teerlink T, Van der Krift TP, Post M, Wirtz KWA. Tissue distribution and subcellular localization of phosphatidylcholine transfer protein in rats as determined by radioimmunoassay. *Biochim Biophys Acta* 1982;713:61-67.
15. Drayna D, Jamagin AS, McLean J, Henzel W, Kohr W, Fielding C, Lawn R. Cloning and sequencing of human cholesteryl ester transfer protein cDNA. *Nature*. 1987;327:632-4.
16. Ha YC, Barter PJ. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species. *Comp Biochem Physiol* 1982;71B:265-9.
17. Glomset JA. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;9:155-67.
18. Brown MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, *et al*, editors. *Principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1991;pp:1814-25.
19. Wetterau JR, Aggerback LP, Laplaud PM, McLean LR. Structural properties of the microsomal triglyceride-transfer protein complex. *Biochem* 1991;30:4406-12.
20. Wirtz KWA, Zilversmit DB. Exchange of phospholipids between liver mitochondria and microsomes *in vitro*. *J Biol Chem* 1968;243:3596-602.
21. Einholm C, Zilversmit DB. Exchange of various phospholipids and cholesterol between liposomes in the presence of highly purified phospholipid exchange protein. *J Biol Chem* 1973;248:1719-24.
22. Wirtz KWA. Phospholipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1991;60:73-99.
23. Breslow JL. Familial disorders of high density lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1989;pp:1251-66.



## Artículo de opinión

### Cincuenta años de quimioterapia antineoplásica

Mario Paredes Espinosa\*

**A**l finalizar mi residencia y trabajo como internista de base en Baltimore, en 1956, tuve la oportunidad de convertirme en el primer jefe de residentes y personal del servicio de quimioterapia experimental anticancerosa, en el sexto piso de la unidad James Swing, del Memorial Hospital Cancer and Allied Diseases, que después se convertiría en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), en Manhattan, Nueva York.

La oncología médica no existía en ese entonces.

El presidente del Memorial Sloan Kettering Cancer Center era CP Rhoads, a quien sus amigos llamaban "Dusty". Era el jefe de la división de quimioterapia (convencional y experimental), y ahora, el decano de la oncología mundial. Joseph H Burchenal, de 90 años de edad, domiciliado desde siempre con su hermosa e inmensa familia, en Juniper Hill Road, en Darien, Connecticut, conserva en plenitud su espléndida inteligencia, su increíble fortaleza física, su experiencia médica impar y su agradabilísima sonrisa.

El jefe del servicio del sexto piso del Memorial Sloan Kettering Cancer Center fue, durante muchísimos años, hasta su muerte en 1969, David A. Karnofsky, quien se convirtió en el fundador de la quimioterapia del cáncer en este Continente, maestro de quien todos los quimioterapeutas debemos sentirnos discípulos y quien para mí fue excelso tutor, fraternal amigo y formidable fuente de inspiración, junto con su discípulo preferido, Irwin H. Krakoff, que años después se convirtió en el brillantísimo jefe de la división de medicina en el MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas.

\* Profesor titular por oposición de medicina interna. Consejero fundador del Consejo Mexicano de Medicina Interna. Jefe por oposición del servicio de medicina interna, Hospital Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Mario Paredes Espinosa. Prolongación Av. Américas 1297-203, Col. Providencia, Guadalajara, Jalisco.  
Recibido: septiembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

Lo anterior me obliga a agradecer cumplidamente la oportunidad que me da el CoMIM para relatar mis limitados recuerdos sobre el nacimiento y los primeros cincuenta años de la quimioterapia del cáncer. No pretendo precisar el estado actual (*state of the art*) de la quimioterapia antineoplásica o de las novedades sobre el abanico terapéutico que real o potencialmente pudiera vencer al cáncer en el futuro.

Bruce A. Chabner, alguna vez merecedor de la presea David A. Karnofsky, también profesor de medicina en Harvard y jefe de hematología y oncología médica en el Hospital General de Massachusetts en Boston, informa que los agentes alquilantes se sintetizaron en 1854 y las propiedades vesicantes de la mostaza sulfurada se describieron en 1887; este efecto tóxico se utilizó durante la Primera Guerra Mundial convirtiendo a la mostaza en una potentísima arma química. Krumbhaar y Krumbhaar en 1919 encontraron, en la autopsia de personas fallecidas por mostaza, que había aplasia medular, disolución del tejido linfoide y ulceraciones en el tubo digestivo. Luego, hacia 1943, durante la Segunda Guerra Mundial, ocurrió un bombardeo sobre buques de carga estadounidenses anclados en la Bahía de Bari, en Italia, entre los que estaban el *Liberty ship*, *SS John Harvey*, repleto de toneladas de potentes explosivos y de 100 toneladas de gas mostaza. Todos los barcos estallaron, hubo muchísimos muertos y centenares de heridos que tuvieron que nadar y flotar en el mar embravecido cubierto de fuego, aceite, sangre y mostaza. Se rescataron cerca de 600 heridos por quemaduras y se estudiaron esmeradamente en un Hospital Militar de África del Norte por el joven coronel Stewart Alexander y sus asociados, por lo que enviaron un informe bien detallado a la división de medicina del Servicio de Armamento Químico en el arsenal Edgewood, en Maryland. Alexander publicó, en 1947, sus observaciones en el Military Surgeon, junto con los oficiales de la división de medicina David A. Karnofsky y su comandante CP Rhoads, con licencia de su puesto de presidente del MSKCC.

La Segunda Guerra Mundial y los estudios médicos derivados de ésta enriquecieron enormemente los cono-

cimientos sobre las mostazas y sus efectos en los humanos. Muchos de estos hallazgos los publicaron Alfred Gilman y Fred Philips –radioterapeuta en el Hospital Memorial, al término de la Guerra–. Sin embargo, unos meses antes que se conocieran con amplitud los efectos sobre el tejido linfoide, Alfred Gilman y Louis Goodman trataron con mostaza nitrogenada, llamada  $\text{HN}_2$  durante la guerra, a un paciente con linfoma maligno en la Universidad de Yale, lo que provocó espectacular, aunque transitoria, remisión del tumor; pero esto no se dio a conocer sino hasta 1963 ni tampoco fue el motivo que desencadenó el desarrollo de la quimioterapia antineoplásica moderna.

Al finalizar la guerra, Rhoads se reinstaló como presidente del Sloan Kettering en Manhattan e invitó a Karnofsky a trabajar con él. También extendió la invitación al inteligentísimo internista Joseph H. Burchenal y ellos fueron los iniciadores del primer programa mundial organizado para el estudio experimental y clínico del uso de las mostazas y otros agentes antineoplásicos potenciales en humanos. Rhoads sumó magistralmente todo este esfuerzo, así como sus propósitos en un informe llamado: “El sable y el arado”. Me parece que de todas estas experiencias surgió lo medular, lo que hizo posible la quimioterapia para el cáncer que hoy conocemos. Karnofsky mostró, desde entonces, una actitud que ha sido insuficientemente apreciada en el campo de la farmacología aplicada. Él confiaba plenamente en su propio laboratorio como la principal fuente de material e ideas para experimentar en pacientes con cáncer incurable, pero también utilizaba información clínica del sexto piso del hospital para desnudar la biología y la farmacología de lo que veía en los enfermos muy graves.

Cuando sus jóvenes discípulos, entre los que me encontraba, estudiaban los efectos de los medicamentos experimentales que entonces se usaban en la embriología, la anatomía y la teratología de modelos murinos, en el embrión de pollo y en el *sand dollar*; se comenzaba a entender el efecto de esos medicamentos, en lo que entonces se sabía de la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Ésa era la investigación biodireccional de la forma de curar el cáncer que Karnofsky utilizó en el Cancer Memorial Hospital y en el Sloan-Kettering Institute de la Universidad de Cornell en Manhattan, Nueva York, desde los últimos años de la década de 1940 hasta finales de la de 1960, cuando el maestro falleció.

La memoria debe ahora remontarse a principios del siglo XX cuando Lucy Wills descubrió anemia macrocítica en

muchas mujeres embarazadas en una remota aldea de la India, la que se curaba totalmente cuando las pacientes ingerían verduras de mucho follaje, como lechuga, col, espinacas, y leche, por lo que supuso que la anemia era el resultado de la carencia de algún elemento contenido en los hojales de las verduras, al que se llamó “ácido fólico”. Cuando este ingrediente se aisló se supo que su color era amarillo intenso, semejante al que Sir F. Gowland-Hopkins encontró, a finales del siglo XIX, ornamentando a las mariposas de alas amarillas, como la monarca. Otros colegas de Hopkins nombraron a este grupo de sustancias *pteridinas* utilizando la palabra *pteron* que en griego significa ala. Cuando la estructura química del ácido fólico se precisó, se le llamó ácido pteroilglutámico. En el transcurso de las siguientes décadas se averiguó que el ácido fólico como tal no se encuentra en la naturaleza, pero sí sus diferentes folatos que al reducirlos tienen la importantísima función de donar grupos metilo para la conversión de la aterogénica homocisteína en metionina, y para la síntesis de las purinas y de las pirimidinas cuando los tetrahidrofolatos interactúan con la cobalamina y logran ser decisivos en la síntesis del ácido desoxirribonucleico.

Una importante investigación científica que condujo a producir análogos de los folatos primero, y de las purinas y pirimidinas después, hizo posible el descubrimiento de los antimetabolitos. Sidney Farber, Louis Diamond (quien estudió intensamente los linfomas y trabajó como clínico y radioterapeuta en el Memorial Hospital) y sus asociados, en Boston, en 1948, informaron que un antifólico llamado aminopterina podía producir la remisión completa, aunque breve en la leucemia linfoblástica infantil. Un año antes, la teropterina, el primer antifólico descubierto, se había ensayado sin éxito en el tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello del fumador y famoso Babe Ruth.

En 1951, Hitchgins y Elion sometieron la 6-mercaptopurina y la tioguanina a ensayo terapéutico experimental, como parte de un cuerpo de trabajo que ameritó el Premio Nobel. En 1953, Burchenal, Karnofsky y sus colaboradores informaron la inducción de remisión en niños con leucemia linfoblástica, tratados en el Memorial. Luego vino el tratamiento secuencial de la enfermedad con 6-mercaptopurina primero, y con metotrexato después (otro antifólico originalmente llamado ametopterina). En 1955, Karnofsky resumió en la revista de la Sociedad Americana del Cáncer los medicamentos que hasta entonces se habían encontrado con actividad anticancerosa. La lista era diminuta: mostaza

nitrogenada y derivados como el clorambucilo, la tiotepa, el busulfán, los antimetabolitos y las hormonas. Karnofsky también listó los poquísimos tumores que habían respondido: un año de supervivencia en la leucemia infantil; respuestas incidentales pero sin prolongación de la vida en la enfermedad de Hodgkin, y nada más.

En ese mismo reporte Karnofsky estableció las reglas del juego: criterios objetivos cuantitativos de respuesta terapéutica, información farmacológica precisa de los medicamentos conocidos y los que estaban por ensayarse, como la actinomicina D, el 5-fluorouracilo o los derivados de la *vinca rosea*, y además, información sobre los marcadores tumorales.

En 1956, el impar investigador Min C. Li reportó la curación completa del coriocarcinoma y del coriocadenoma destruens con cursos breves en dosis altas de metotrexato. En algún viaje que hice con Min C. Li a China, me insistió en que él estaba seguro de que los tumores malignos trofoblásticos rompían el cielo inmunológico que permitía el embarazo normal, y que esto facilitaba el completo rechazo del tumor maligno cuando se administraba quimioterapia antineoplásica sola o adicionada con vacunación de esperma de la pareja a la mujer con adyuvante de Freund. Este mismo investigador introdujo por primera vez, en 1961, la quimioterapia combinada en el tratamiento de la carcinomatosis testicular. Las bases teóricas que permitían administrar medicamentos antineoplásicos en combinación eran que su efecto antineoplásico, desde el punto de vista farmacológico, era diferente, así como su efecto tóxico, por lo que se esperaba un efecto benéfico adicional y quizás hasta sinérgico. Li desarrolló toda su espectacular investigación trabajando en el Kings County Hospital, en Brooklyn, y en el MSKCC en Manhattan. El protocolo de quimioterapia para la carcinomatosis testicular lo optimizó en la Universidad de Indiana Larry Einhorn, lo que le valió la presea David A. Karnofsky, en 1990. Min C. Li murió de un infarto al miocardio en California, pero su herencia académica es vitalicia.

Hacia fines de la década de 1950, antes de trasladarse a Orange County en California, Robert Sullivan, mientras trabajaba en el Manhattan Veterans Hospital, anexo al Bellevue, así como bajo la égida de Karnofsky en el MSKCC, con gran agudeza intelectual diseñó bombas para la infusión continua intraarterial de quimioterapéuticos diluidos en suero en las arterias nutrientes del tumor maligno, aunque hubiera sido ya tratado con intervención quirúrgica y radioterapia y

se hubiera luego recidivado. Sin arteriografía digital en esos días, Sullivan demostraba que el catéter introducido en la arteria nutriente irrigaba el tumor maligno al inyectar primero fluoresceína y luego iluminando el tumor con una lámpara de luz ultravioleta. La idea era suculenta y los tumores recibían dosis masivas del quimioterapéutico que luego se diluía en la circulación general sin causar mayor daño tóxico sistémico que el esperado con la misma dosis por vía venosa u oral.

La idea fue productiva y ensayada en nuestro hospital meses después, con el apoyo técnico y académico de Burton Lee (médico personal de George Bush, padre). Se trató una cuarentena de casos en el Hospital Fray Antonio Alcalde en Guadalajara y se presentaron con Karnofsky en las Primeras Jornadas Venezolanas de Oncología, en 1963. Todos los casos fueron de tumores malignos “intratables” de cabeza y cuello o cervicouterinos III B o IV A, se inyectó por infusión lenta y continua metotrexato en la carótida externa uni o bilateralmente, o en ambas arterias uterinas, respectivamente, con resultados espectaculares. Se usaron unas 20 bombas de infusión de Bowman, cortesía del MSKCC. Un lustro después se presentó en un panel en Tokio, presidido por Karnofsky, el tratamiento del cáncer avanzado en México y Centroamérica.

La quimioterapia siguió creciendo. En 1964 Freirich, Karen y Frei utilizaron quimioterapia combinada cíclica con un alcaloide antimicrotubulina llamado vincristina, metotrexato, 6-mercaptopurina y prednisona (VAMP) que resultó en un impresionante y prolongado rescate de niños con leucemia linfoblástica. Entonces, se pudo comenzar a hablar de curación de algunos tumores, incluyendo el recién descubierto linfoma de la mandíbula superior de los niños africanos, descrito por Denis Burkitt, espléndido médico y ministro protestante que trabajó durante décadas en países con altísima prevalencia de tripanosomiasis africana, como Uganda, pero el Todopoderoso permitió, con su protección, que permaneciera sano y descubriera este singular linfoma muy semejante al del gato, con histología llena de necrosis con macrófagos, lo que le da una apariencia de cielo estrellado.

Burchenal fue a África para estudiar este tumor con Burkitt y tratarlo exitosamente con metotrexato. Se encontró que el tumor era frecuente en África Ecuatorial en una franja horizontal cuya extensión es semejante a la de Estados Unidos. Encontró, además, que el tumor posiblemente lo transmitía un artrópodo, y que el virus de Epstein Barr quizá sea un factor etiopatogénico.

Burkitt (de origen irlandés) regresó a Inglaterra, no sin antes descubrir que si se agrega fibra a la dieta se defeca más, pero se puede evitar el cáncer del colon.

Fernando Delgadillo Madrueño, jefe de oncología médica en el Hospital Fray Antonio Alcalde, y yo conocimos a Denis Burkitt en un Congreso en Washington y el extraordinario pastor, quien había perdido un ojo en un accidente cuando era niño, nos confió que Dios le había permitido ver más con un ojo que muchos de nosotros que teníamos dos. Por su participación en el estudio y tratamiento del linfoma de Burkitt, Joseph H. Burchenal recibió la presea David A. Karnofsky, en 1974. Su conferencia magistral en esa ocasión se tituló "From wild fowl to stalking horses. Alchemy in chemotherapy".

Vincent T. DeVita, director del departamento de cáncer y profesor de medicina en la Universidad de Yale, en 1970, publicó un artículo sobre la curación del Hodgkin avanzado con MOPP. Su protocolo se ha optimizado, pero De Vita inició una aguerrida lucha contra esta enfermedad.

Un año antes, en 1969, David A. Karnofsky murió de carcinomatosis pulmonar a pesar de nunca haber fumado. Meses antes de su irreparable deceso, claramente comentó: "Hemos hecho ya lo fácil, ahora viene lo verdaderamente difícil".

Tuvo razón. La mayor parte de las carcinomatosis epiteliales siguen incurables. No se han encontrado los ingredientes terapéuticos que rompan la columna vertebral del cáncer. Los progresos han sido tímidos en los últimos 20 a 30 años: el taxol y sus derivados, el platino y sus análogos, nuevos antifols, antiangiogénicos prometedores, terapia génica con reimplantes de células en las que se han insertado genes *ex vivo*, que después se readministran al huésped, quimiorresistencia inducida por genes a las células hematopoyéticas para protegerlas de la toxicidad de la quimioterapia sistémica, en particular, cuando se administran dosis supraletales, terapia con genes supresores de cáncer o silenciadores de oncogenes, inmunotoxinas o bacterias, como *C. diphtheria* o *Pseudomonas*, moduladores de proteasomas para detener la proliferación maligna.

Debe destacarse que muchísimo del cáncer humano puede evitarse si se elimina el tabaquismo y se reduce la actual epidemia de obesidad-diabetes en todo el mundo, como factor epigenético en el cáncer de mama o próstata. También se debe señalar algún progreso con el uso de agentes biológicos en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, y en el cervicouterino, así como en la leucemia promielocítica aguda.

Lo fundamental está todavía a distancia, y se quisieran entender en plenitud las bases moleculares que hacen posible que el cáncer infantil sea más curable que el cáncer de adulto. También entrar al lugar donde se tiene el poder de tomar decisiones que eviten gastar centenares de miles de millones de dólares en las guerras para que se invierta todo ese dinero en biología básica y ensayos clínicos esmeradamente protocolizados. Creemos, al igual que Lewis Thomas, presidente del MSKCC, que los investigadores clínicos y de ciencias básicas debemos dialogar ininterrumpidamente rompiendo las barreras interdepartamentales para que la curación del cáncer y otras enfermedades se transformen en una meta alcanzable.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hopkins FG. The pigments of the pteridae: A contribution to the study of excretory substances which function in ornament. *Proc Res Soc Lond* 1985;57(5):262.
2. Wills L, Mehta MM. Studies in "pernicious anemia" of pregnancy. Part I. Preliminary report. *Indian J Med Res* 1930;17:777.
3. Leuchtenberger R, Leuchtenberger C, Laszlo D, *et al.* The influence of «folic acid» on spontaneous breast cancers in mice. *Science* 1946;101:46.
4. Gilman A, Philips FS. The biologic actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. *Science* 1946;103:409.
5. Rhoads CP. The Edward Janeway Lecture. The sword and the plowshare. *J Mt Sinai Hosp* 1946;13:299.
6. Rhoads CP. Nitrogen mustard in the treatment of neoplastic disease: Official statement. *JAMA* 1946;131:656.
7. Seeger DR, Smith JM Jr, Hultquist MC. Antagonist for pteroylglutamic acid. *J Am Chem Soc* 1947;69:2567.
8. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, *et al.* Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl glutamic acid (Aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:693.
9. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLead, editor. *Evaluation of chemotherapy agents*. New York: Columbia University Press, 1949.
10. Hitchgins GH, Elion GB, Falco EA, *et al.* *J Biol Chem* 1950;183:1.
11. Burchenal JH, Murphy ML, Ellison RR, *et al.* Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood* 1953;8:965.
12. Karnofsky DA. *Chemotherapy of cancer*. CA 1955;5:165.
13. Karnofsky DA. Assay of chemotherapy agents on the development of chick embryo. *Cancer Res* 1955;15(Suppl 13):83.
14. Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy on choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;93:361.
15. Li MC, Whitmore WF, Golbey R, *et al.* Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA*

- 1960;174:145.
16. Karnofsky DA. Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1961;2:709.
  17. Karnofsky DA, Simmel E. Effect of growth inhibiting chemicals on the sand-dollar embryo. *Echinorachnis Parma. Prog Exp Tumor Res* 1963;254.
  18. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg* 1963;105:574.
  19. Freirich EJ, Karon M, Frei E III. Quadruple combination therapy 318 (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1964;5:20 (Abstr).
  20. Paredes M, Moran R. Management of advanced cancer in Mexico and Central America. Vol 10. Heidelberg: Springer Verlag, 1966.
  21. De Vita VT, Suyrick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:891.
  22. Aur RJA, Simone J, Hustu HO, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 1971;37:272.
  23. Burchenal JH. The fifth annual David A. Karnofsky Memorial Lecture. From wild fowl to stalking horses. *Alchemy in chemotherapy*, 1974 .
  24. Strander H. Interferons: Antineoplastic drugs? *Blut* 1997;35:279.
  25. Merigan FC, Sikora K, Breeden TH, et al. Preliminary observations on the effect of human leukocyte interferon in non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1978;299:14449.
  26. Gutterman JU, Blumenschein GR, Alexanian R, et al. Leukocytic 341 interferon-induced tumor regression in human metastatic breast cancer, multiple myeloma and malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1980;92:399.
  27. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986;315:1501.
  28. Vitetta ES, Fulton RJ, May RD, et al. Redesigning nature's poisons 348 to create anti-tumor reagents. *Science* 1987;238:1098.
  29. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990; 323:795.
  30. Einhorn LH. The twenty first annual David Karnofsky Memorial 355 Lecture. Treatment of testicular cancer: A new and improved model. 1990.
  31. Warrell RP, Frankel SR, Miller WH, et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 1991;324:1395.
  32. Pastan I, Fitzgerald D. Recombinant toxins for cancer treatment. *Science* 1991;254:1173.
  33. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes-Espinosa M, et al. 13-cis-retinoic acid plus interferon  $\alpha$ -2a. Highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:241.
  34. Paredes Espinosa M, Gallardo Rincón D y col. Bases para el uso combinado de los interferones y de los retinoides en oncología clínica. *Rev Inst Nal Cáncer, México* 1994; 40:36.
  35. Paredes Espinosa M, Lippman SM, Kavanagh II y col. Tratamiento de 32 pacientes con carcinoma cérvicouterino con ácido 13-cis-retinoico e interferón  $\alpha$ -2a. *Rev Invest Clin México* 1994;46:105.
  36. Paredes Espinosa M, Lippman SM, Kavanagh II y col. Estudio de factibilidad: ácido 13-ci-retinoico, interferón  $\alpha$ -2a y radioterapia concurrente en el tratamiento de 23 pacientes con carcinoma epidermoide cérvico-uterino avanzado. *Ginecol Obstet Mex* 1995;35:205.
  37. Kavanagh L JJ, Lippman SM, Paredes-Espinosa M, *et al.* The combination of 13-cis-retinoic acid and interferon  $\alpha$ -2a with radiation therapy in squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:439.

## **Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

A todos los futuros miembros del  
**Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**  
se les informa que es requisito indispensable enviar  
su cédula profesional, a fin de agilizar los  
trámites correspondientes.

La dirección electrónica a donde pueden enviar la cédula  
profesional es:

**amim96@data.net.mx**



## Caso clínico

### Depresión miocárdica y enfermedad celíaca

Silvio Antonio Ñamendys Silva,\* Juan Gabriel Posadas Calleja\*\*

#### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 28 años de edad con diagnóstico de enfermedad celíaca complicada con miocarditis autoinmunitaria, con diarrea de 15 meses de evolución. Antes de su ingreso cursó con un episodio de síncope con traumatismo en el tronco posterior y la pelvis. Ingresó con datos de choque resistente al tratamiento con líquidos, se operó y el hallazgo fue de hematomas subcutáneo moderado y retroperitoneal pequeño. Evolucionó con inestabilidad hemodinámica y se le colocó un catéter de flotación pulmonar con patrón cardiogénico, el ecocardiograma mostró dilatación de las cavidades y fracción de eyección de 35%. Se le administró una infusión de dobutamina y milrinona. Quince días después, el ecocardiograma mostró mejoría de la fracción de eyección y de la dilatación de las cavidades. Fue egresada del Instituto sin complicaciones.

**Palabra clave:** enfermedad celíaca, depresión miocárdica, miocarditis autoinmunitaria.

#### ABSTRACT

We report a case of myocarditis autoimmune as a complication of celiac sprue in a 28 years old woman. She had a history of 15 months with diarrhea. Patient had syncope with pelvic trauma. She was admitted with refractory shock to fluid reposition. Laparotomy was made and two moderate haematomas were found in subcutaneous space and retroperitoneum. Later she evolved with hemodynamic instability, she required positioning of pulmonary flotation catheter that demonstrated cardiogenic pattern, echocardiography demonstrated dilation of cavities and 35% fraction ejection. Infusion with dobutamine and milrinone were began. Later, a new echocardiographic study showed improvement in fraction ejection. She was discharged without complications.

**Key words:** celiac disease, myocardial depression, autoimmune myocarditis.

**M**ujer de 28 años de edad con historia de diarrea crónica de 15 meses de evolución. En las pruebas diagnósticas se encontró: anemia microcítica hipocrómica, carotenos séricos 8 mcg/dL (102-367), tiempo de protrombina 44 segundos (31 seg), D-Xilosa 2g/vol, hierro sérico 16 mcg/dL (45-155). Se realizó una biopsia duodenal que reportó: duodenitis crónica intensa con atrofia importante de las vellosidades intestinales compatible con enfermedad celíaca.

En julio del 2003 acudió al servicio de urgencias por un cuadro de síncope, con hipotensión arterial, taquicardia, polipnea, dolor abdominal difuso, datos de irritación peritoneal, equimosis en ambas fosas ilíacas y espina ilíaca anterosuperior derecha; el hemograma reportó hemoglobina de 7.8 g/dL, TPT 110 seg; pH: 7.20, lactato 8.5 mmol/L. El ultrasonido abdominal mostró líquido libre en la cavidad y líquido interasa. La paciente se ingresó a la sala de operaciones para efectuarle una laparotomía exploratoria, en la que se encontró un hematoma que disecaba tejido celular subcutáneo, además de otro hematoma pequeño retroperitoneal, líquido seroso sin datos de sangrado activo. Se trasladó a la sala de terapia intensiva durante el posoperatorio inmediato. La evolución fue inestable desde el punto de vista hemodinámico, con parámetros mínimos de ventilación mecánica por lo que se requirió un vasopresor (norepinefrina). Al segundo día de internamiento sufrió hipotensión arterial de forma súbita, taquicardia sinusal e inversión de la onda T en DI, AVL, V4, V5 y V6 (figura 1). Las enzimas cardiacas fueron: CPK 951 mg/dL (37-263) y CPK-

\* Residente de medicina crítica.

\*\* Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Silvio Antonio Ñamendys Silva. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga núm. 15, col. Sección XVI, México, DF, CP 14000, México, DF. E-mail: tony75ni@msn.com  
Recibido: septiembre, 2003. Aceptado: octubre, 2003.

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



**Figura 1.** Muestra las derivaciones DI, AVL, V4, V5, V6 del electrocardiograma de 12 derivaciones donde se confirma la inversión de la onda T.

MB de 54.9 mg/dL (2.3-9.5), por lo que fue necesario aumentar la dosis de norepinefrina hasta 2.3 mcg/kg/min, cristaloides y coloides. Se colocó un catéter de flotación pulmonar que mostró un patrón cardiogénico; el gasto cardiaco fue de 2.5 L/min (índice cardiaco 1.6 L/min/m<sup>2</sup>), índice de trabajo del ventrículo derecho de 3 g/m/m<sup>2</sup> (7-12), índice de trabajo del ventrículo izquierdo de 13 g/m/m<sup>2</sup> (43-61), presión venosa central 19 cm H<sub>2</sub>O (0-10 cm H<sub>2</sub>O), presión en cuña de la arteria pulmonar de 16 mmHg (4-12), índice de resistencia venosa sistémica de 4,100 dinas/s/cm (900-1400); índice de resistencia vascular pulmonar de 350 dinas/s/cm (150-250). Comenzó a infundírsele dobutamina y milrinona. El ecocardiograma reveló dilatación de las cavidades del lado izquierdo y fracción de expulsión < 50%, por valoración cualitativa.

Al tercer día de estancia en la unidad de terapia intensiva sufrió paro cardiaco que reaccionó a las medidas farmacológicas y 7 minutos de maniobras de reanimación. Se administró un inotrópico y vasopresor durante ocho días, después se inició el tratamiento con digoxina (0.25 mg/d). Al séptimo día de evolución se le realizó un ecocardiograma de control y se encontraron las cuatro cavidades de dimensiones normales, función sistólica del ventrículo izquierdo límite y ligera hipocinesia del ventrículo izquierdo. Al tomar en cuenta los antecedentes de la paciente, de probable enfermedad celíaca, se planteó la posibilidad de que cursara con depresión miocárdica por miocarditis autoinmunitaria. Se analizaron las pruebas serológicas para confirmar el diag-

nóstico de enfermedad celíaca: autoanticuerpos IgA contra transglutaminasa 89 U/mL (< 20), autoanticuerpos IgA endomisiales 1:160 título (<1:10), autoanticuerpos IgA contra gliadina 120 unidades EIA (<20), autoanticuerpos IgG contra gliadina 138 unidades EIA (<20), el resto del perfil inmunológico fue negativo.

La paciente permaneció en la unidad de terapia intensiva durante 37 días. En ese tiempo cursó con neumonía nosocomial, y se dio apoyo mecánico ventilatorio durante 32 días. Recibió tratamiento con antibioticoterapia, digoxina y dieta libre de gluten. El ecocardiograma efectuado a los 15 días de evolución reportó: fracción de expulsión de 66% y mejoría de la movilidad parietal del ventrículo izquierdo.

La enferma egresó del Instituto en condiciones estables, con seguimiento en la consulta externa.

## DISCUSIÓN

Al integrar los criterios clínicos, serológicos e histológicos de enfermedad celíaca y el cuadro clínico de choque cardiogénico confirmado con vigilancia hemodinámica, al momento del ingreso las enzimas cardiacas se encontraron elevadas, tuvo paro cardiaco de forma súbita y mejoría con el uso de vasopresores, inotrópicos y dieta libre de gluten; se concluyó que la paciente cursó con depresión miocárdica de probable origen autoinmunitario y enfermedad celíaca.

La enfermedad celíaca es un trastorno relacionado con la reacción alérgica a la gliadina, componente del gluten, que

provoca inflamación crónica de la mucosa intestinal, con atrofia de las vellosidades y síndrome de malabsorción. Es difícil establecer la prevalencia de la enfermedad celíaca debido a que muchos pacientes cursan con síntomas atípicos o son asintomáticos.

Antes de establecer el tratamiento con dieta libre de gluten la tasa de mortalidad oscilaba entre 10 y 30%. Según algunas series, después de la introducción de la dieta libre de gluten, la mortalidad disminuyó al 0.4%. Diferentes estudios han demostrado una estrecha relación entre la enfermedad celíaca y los padecimientos autoinmunitarios; entre estos, los más conocidos son: diabetes mellitus tipo 1, enfermedades tiroideas, enfermedad de Addison y enfermedades del tejido conectivo. Recientemente se reportó aumento de la enfermedad celíaca (5.7%) en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática quizá debido a mecanismos inmunológicos. La miocarditis y la enfermedad celíaca se relacionan con enfermedades sistémicas de origen autoinmunitario; sin embargo, su coexistencia se ha estudiado poco.

Curione y sus colaboradores<sup>1</sup> estudiaron a 52 pacientes consecutivos con miocardiopatía dilatada idiopática, en la que el diagnóstico se basó en la dilatación y pobre contractilidad del ventrículo izquierdo en ausencia de una causa conocida, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. A todos los pacientes se les determinaron los anticuerpos antiendomiso (AEA) y se les practicó biopsia intestinal.

De los 52 pacientes, tres tuvieron valores séricos elevados de AEA y atrofia de la mucosa. Estos enfermos tenían antecedentes de dolor abdominal recurrente, diarrea crónica, pérdida de peso y anemia ferropénica compatible con enfermedad celíaca.

Frustaci y su equipo de trabajo<sup>2</sup> estudiaron a 187 pacientes con miocarditis confirmada con autoanticuerpos cardiacos, autoanticuerpos IgA contra transglutaminasa (IgA-tTG) y anticuerpos antiendomiso (AEA). A todos los pacientes se les realizó biopsia endomiocárdica. A los pacientes con IgA-tTG y AEA positivos se les practicó biopsia duodenal y análisis HLA. Treinta pacientes fueron positivos, y de estos, nueve cursaban con anemia ferropénica y mostraron datos histológicos de enfermedad celíaca. En los pacientes con enfermedad celíaca, la miocarditis se vinculó con insuficiencia cardíaca en cinco casos y cuatro sufrieron arritmias ventriculares.

Los cinco enfermos con insuficiencia cardíaca recibieron tratamiento con digitálicos (0.25 mg/d), furosemida (25-50 mg/d), enalapril (20 mg/2d), carvedilol (25-50 mg/d) y dieta libre de gluten. Los pacientes que no mejoraron con el tratamiento inicial, recibieron terapia inmunosupresora. Los cuatro pacientes con arritmia después de iniciar el tratamiento con la dieta libre de gluten mejoraron.

La enfermedad celíaca se relaciona invariablemente con aumento de la permeabilidad intestinal, que puede producir traslocación de muchos antígenos intestinales, y de esta manera desencadenar y exacerbar la inflamación miocárdica. La tTG es una enzima intracelular distribuida en todas las células del organismo. Una posible asociación entre tTG y daño cardíaco, así como de regulación positiva entre el ARNm y tTG se ha descrito en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca con ratones. Otro potencial mecanismo se explica por la disminución de la absorción de proteínas con efectos antioxidantes y cardioprotectores. De igual forma, la mala absorción puede reducir la disponibilidad de los nutrientes esenciales, lo que afecta la contractilidad y actividad eléctrica del corazón.

## CONCLUSIÓN

La inestabilidad hemodinámica con patrón cardiogénico en los pacientes con enfermedad celíaca debe hacer sospechar miocarditis de origen autoinmunitario. Se debe iniciar de inmediato el tratamiento inotrópico que requiera el enfermo, además, eliminar el gluten de la dieta. La mayoría de los enfermos reaccionan con estas medidas sencillas y los casos de persistencia por más de seis meses, requieren esteroides.

## REFERENCIAS

1. Curione M, Barbato M, De Biase L, et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999;354:222-23.
2. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-18.
3. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001; 120:1526-40.
4. Farrel RJ, Ciaran P N. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346.
5. Van Elburg RM, Uli JJ, Mulder CJ, et al. Intestinal permeability in patients with celiac disease and relatives of patients with celiac disease. *Gut* 1993;34:354-57.
6. Iwai N, Shimoike H, Kinoshita M. Genes up-regulated in hypertrophied ventricle. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;209:527-34.



## Caso clínico

# Equinocosis pulmonar: investigación clínico-patológica

Teodoro Carrada Bravo\*

### RESUMEN

Una paciente femenina de 33 años de edad acudió a consulta al hospital de Irapuato, Guanajuato, con tos seca de seis meses de duración que evolucionó gradualmente a expectoración hemoptoica, con febrícula. La radiografía del tórax mostró elevación aparente del diafragma derecho. La tomografía computada del tórax con medio de contraste mostró una masa quística, hipodensa, en la parte basal y derecha del hemitórax, aunque el quiste no cruzaba el diafragma. Con la aspiración de los contenidos del quiste, guiada por ultrasonido, se obtuvo un líquido claro e incoloro. En el examen microscópico se observaron tres protoescolices, y varios ganchos del *Echinococcus granulosus*. Dos días después se practicó cistectomía, con las precauciones específicas, para impedir la propagación local de la enfermedad. Después de un tratamiento antiparasitario adecuado, se observó en el seguimiento radiológico la reexpansión del pulmón derecho. El examen histopatológico del lóbulo inferior derecho resecado mostró un quiste unilocular bien circunscrito, de 13 cm de diámetro, con la capa germinal interna replegada, blanco-amarillenta, una membrana laminada, las vesículas prolíferas y los escólices característicos del quiste equinocócico. La paciente pudo reintegrarse a su trabajo normal, y no hubo signos de enfermedad recurrente. **Palabras clave:** *Echinococcus granulosus*, quiste hidatídico pulmonar, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

A 33-year-old Mexican woman presented in Irapuato, Guanajuato with a 6 months history of dry cough that had gradually become blood-tinged sputum. She had low-grade fever. Chest radiograph revealed an apparent elevation of the right diaphragm. Computed tomography of the chest with contrast medium revealed a low-density cystic mass in the right lower hemithorax. The cyst did not cross the diaphragm. Ultrasound-guided aspiration of the contents of the cyst yielded clear, colorless fluid. Hydatid sand with 3 protoscolices, and several hooklets of *Echinococcus granulosus* were seen on microscopical examination. Two days later, cystectomy was performed, with specific precautions to prevent local spread of disease. After an adequate antiparasitic treatment, follow-up radiography demonstrated re-expansion of the right lung. Pathological examination of the resected right lower lobe of the lung revealed a well circumscribed, unilocular cyst, 13 cm in diameter with a folded, yellow-white, inner germinal wall; a laminated membrane, brood capsules and scolices, which are characteristic of the echinococcal cyst. The patient has returned to her normal level of activity, and there is no evidence of recurrent disease.

**Key words:** *Echinococcus granulosus*, pulmonary hydatidic cyst, epidemiology, diagnosis, treatment.

La hidatidosis pulmonar es una zoonosis parasitaria causada por la larva quística del *Echinococcus granulosus*.<sup>1</sup> Este cestodo se desarrolla principalmente en el hígado y los pulmones de las personas infectadas, la hidátide de forma esférica es unilocular y de crecimiento lento.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas son

variables según la localización anatómica, el diámetro del quiste y el número de parásitos que suelen ejercer un efecto expansivo-compresivo sobre los tejidos del hospedador.

Los quistes rotos o con derrames ocasionan reacciones anafilactoides intensas, liberándose los protoescolices o "arenillas hidatídicas", que a su vez generan las siembras secundarias de quistes-hijos. La prevalencia de la parasitosis depende del contacto estrecho del hombre con los perros, las personas se infectan por los miles de vermes que se alojan en el intestino del animal.<sup>3-5</sup>

En este trabajo se presenta un caso clínico patológico de hidatidosis pulmonar autóctona, se revisa la historia natural de la parasitosis y se hacen consideraciones sobre los aspectos epidemiológicos y de la incidencia conocida de esta enfermedad en la República Mexicana.

\* Jefe de Educación Médica e Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona y de Medicina Familiar núm. 2.

Correspondencia: Teodoro Carrada Bravo. Calzada de los Rincónes núm. 694, Col. Las Plazas, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. E-mail: teocamx@yahoo.com.es. Tel.: (01-462) 625-1746. Recibido: septiembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

## ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

Mujer campesina de 33 años de edad, originaria del rancho de Chichimilquillas en Silao, Guanajuato, en donde radicó hasta los 20 años y se dedicaba a cuidar cabras y borregos. Los últimos 13 años ha radicado en una granja de Irapuato, Guanajuato. Allí criaban perros y gatos para la venta. Nunca ha residido ni viajado fuera del estado de Guanajuato.

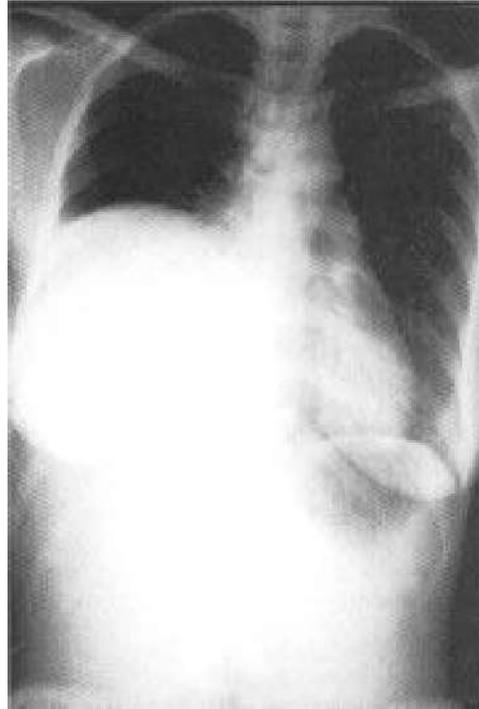
Desde hacía un año sufría tos y expectoración hemoptoica durante una semana que cedió de manera espontánea, y se repitió a los cinco meses con las mismas características. Consultó a un médico general por la tos persistente y molesta, y la febrícula no cedió a pesar de los tratamientos repetidos con sulfa-trimetoprim, penicilinas y otros antimicrobianos. Se solicitó una radiografía postero-anterior del tórax y una biometría hemática, con los siguientes resultados:

Hematocrito 30.9, leucocitos 14,000, neutrófilos 64, linfocitos 11, monocitos 13; eosinófilos 10, basófilos 1%, plaquetas 279,000 por mm<sup>3</sup>. El informe radiológico reportó el hallazgo de elevación aparente del lado derecho del hemidiafragma (figura 1). Se procedió a hospitalizar a la paciente para completar su estudio.

La paciente estuvo internada en una clínica privada en enero del 2003. No era fumadora y negó antecedentes de alergias, aspiración, disnea, náusea, vómito, diarrea o dismenorrea. El esposo y los tres hijos estaban aparentemente sanos. En la exploración física se encontró: temperatura 37.5° C, pulso 118 y 20 respiraciones por minuto. Presión arterial 100/60 mmHg. Se observaron varios dientes con caries y dos piezas dentarias rotas, la higiene dental era muy deficiente, sólo en ocasiones se limpiaba los dientes con ceniza. No tenía exantemas, ni linfadenopatías. A la percusión se demostró matidez en la base del hemitórax derecho, pero los soplos respiratorios eran normales. Las pruebas serológicas para *Entamoeba histolytica*, *Histoplasma capsulatum* y las baciloscopías de la expectoración, en serie de tres muestras, resultaron negativas. La prueba serológica de aglutinación de látex para hidatidosis fue positiva.

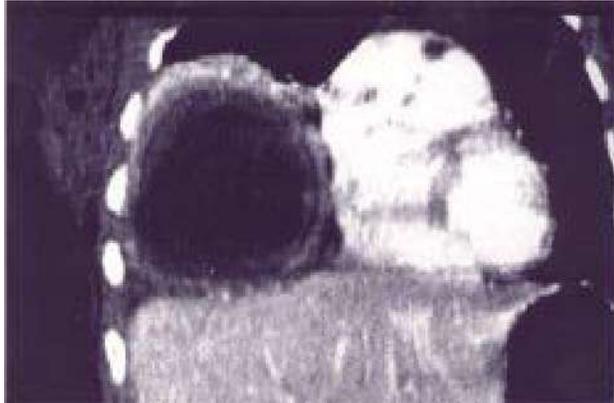
## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se ordenó una tomografía computada del tórax con medio de contraste: en el corte frontal (figura 2) se encontró una masa quística y esférica de baja densidad, circunscrita den-

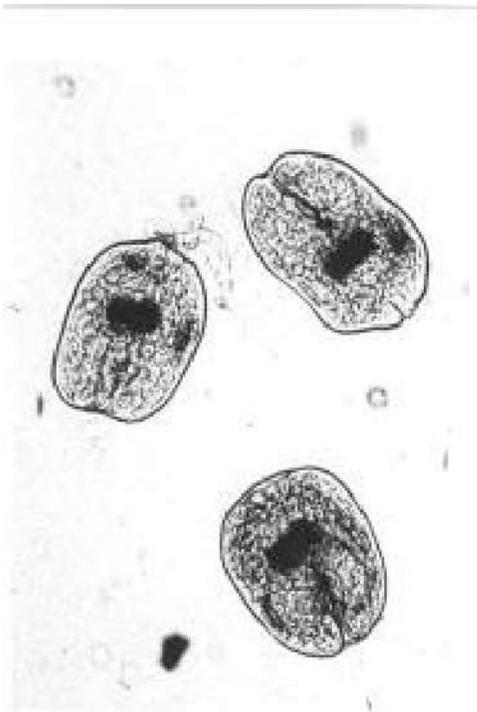


**Figura 1.** Radiografía simple, postero-anterior del tórax. Opacidad pulmonar, esférica y basal derecha, de aspecto tumoral, borramiento del hemidiafragma homolateral, y rechazo de la silueta mediastinal hacia la izquierda. La masa mide 13 cm en su diámetro mayor.

tro del lóbulo inferior derecho, medía 13 × 13 × 10 cm, estaba envuelta por una pared gruesa e irregular, con doble contorno en media luna, más aparente en la porción interna, cerca del pericardio. El quiste intratorácico no cruzaba el diafragma. Se practicó una punción-aspiración del quiste guiada por ultrasonido, y se obtuvo un líquido claro como “agua de roca”. En el examen microscópico del líquido se observaron tres protoescolices del *E. granulosus* (figura 3), y en una preparación aplastada y fotografiada con microscopía de contraste de fases, sin teñir, se confirmó la existencia de los ganchos rostelares característicos (figura 4). Dos días después se realizó una toracotomía y cistectomía, con el máximo de precauciones para evitar el derrame del líquido quístico. El posoperatorio cursó sin complicaciones, y a los dos días de la intervención quirúrgica se inició la quimioterapia protectora con albendazol 10 mg/kg de peso por día durante seis meses, más praziquantel 25 mg/kg/d. El primer medicamento es activo contra la membrana germinal del quiste, pero el praziquantel destruye los protoescolices.<sup>6-10</sup>



**Figura 2.** Tomografía axial computada del tórax, contrastada. Masa pulmonar quística y basal, de pared gruesa e irregular, asentada sobre el lado derecho del diafragma. Los ángulos costo-frénico y pericárdico-frénico están bien conservados. El quiste pulmonar no atraviesa el diafragma.



**Figura 3.** Se observan tres formaciones ovoides, de casi 200 micrones en su diámetro mayor. En la unión del tercio posterior, con los dos tercios anteriores, tienen una banda oscura de ganchitos, dispuestos transversalmente. Llevan también una hendidura, correspondiente a la invaginación del escolex  $\times 1,000$ .

### ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

En el examen de la pieza reseca se halló un quiste unilocular de 13 cm de diámetro mayor, la membrana interna estaba



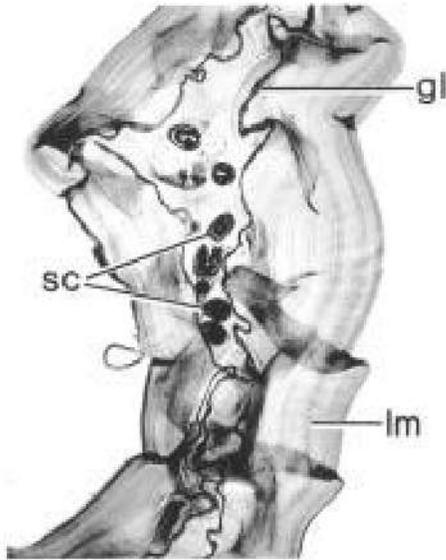
**Figura 4.** Preparación de arenilla hidatídica. Se ven los ganchitos rostellares de 30 micrones de largo, forman parte principal de la arenilla equinocócica, y son importantes para confirmar el diagnóstico parasitológico de la hidátide. Microscopía de contraste de fases  $\times 1200$ .

replegada, de consistencia semejante a la clara de huevo coagulada dentro del tejido pulmonar. El tejido pulmonar residual periquístico era normal.

En el examen histológico del parásito (figura 5) se observó la membrana germinativa interna, como un trazo lineal continuo, semejante al endotelio cúbico y monoestratificado del que nacen por gemación las vesículas prolíferas, unidas por pedículos tenues a la germinal, y cada una de ellas contiene de 30 a 40 escólices. La envoltura más externa es la cutícula multilaminada y anhistá, característica del quiste equinocócico o hidátide pulmonar quística, en el espacio exoquístico hay un infiltrado eosinofílico, con histocitos y pocas células gigantes. Los cultivos bacteriológicos y micológicos del líquido quístico y del exudado bronquial resultaron negativos.

Diagnóstico anatómico: infección pulmonar del lóbulo inferior derecho por *Echinococcus granulosus* y eosinofilia periquística con escasos granulomas.

En el seguimiento radiológico mensual se observó reexpansión del pulmón del lado derecho. Se mantuvo la



**Figura 5.** Corte histológico del quiste. La capa germinal (gl) es delgada de 15 a 20 mc de espesor, lleva gran cantidad de núcleos y de glucógeno. La cutícula laminada (lm) está formada por capas concéntricas quitinosas, ordenadas como las hojas de un libro. En el interior del quiste están las vesículas prolíferas, cada una de ellas lleva de 30 a 40 escólices (sc). Tinción de hematoxilina eosina  $\times 45$ .

quimioterapia combinada con albenadazol y praziquantel durante seis meses, sin recidiva aparente.

En el interrogatorio intencionado del posoperatorio se averiguó que la paciente acostumbraba dormir con seis perros criollos de su propiedad, los que nunca fueron desparasitados. Estos animales se alimentaban a diario con carne molida y vísceras crudas de res, borrego o de cabra, “cocidas sólo con jugo de limón”.<sup>11</sup>

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El antecedente del tabaquismo negativo, el tamaño de la lesión y la pobreza de los síntomas permitieron descartar cáncer primario y metastático. La ausencia de sinusitis, hematuria y de manifestaciones sistémicas ayudó a descartar enfermedades de la colágena (cuadro 1). El absceso pulmonar por lo general es un proceso crónico, febril, y con expectoración purulenta, frecuentemente fétida, pero en la

radiografía es común la observación de un nivel hidroaéreo localizado en el segmento posterior del lóbulo inferior. La tuberculosis se localiza principalmente en los lóbulos superiores, puede producir esputo hemoptoico, pero las baciloscopias repetidas, en este caso, resultaron negativas. Las infecciones por *Aspergillus*, *Nocardia*, *Grytoccocus neoformans*, *Rhodococcus equi* y micobacterias atípicas se dan casi siempre en los sujetos inmunodeprimidos o mal nutridos. La amebiasis hepatopulmonar es la parasitosis predominante en México, aunque las pruebas serológicas de la paciente resultaron negativas.

#### Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de las cavidades pulmonares

##### Enfermedades colágeno-vasculares

- Granulomatosis de Wegener
- Lupus eritematoso sistémico
- Sarcoidosis

##### Neoplasias

- Adenoma bronquial o teratoma
- Carcinoma pulmonar primario
- Linfoma
- Adenocarcinoma o sarcoma metastásicos

##### Quiste broncogénico congénito

##### Procesos de causa mecánica

- Obstruivo por tumor, cuerpo extraño o broncoestenosis
- Bulas infectadas, enfisema o radiación

##### Enfermedades vasculares

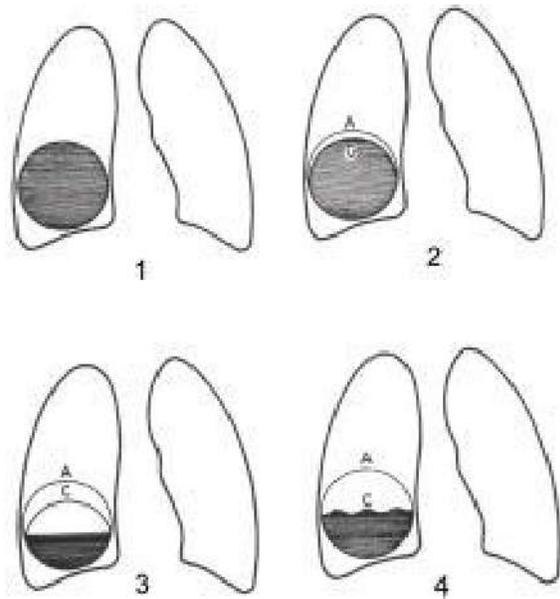
- Infarto pulmonar
- Émbolo séptico por endocarditis del lado derecho o síndrome de Lemierre

##### Procesos infecciosos

- Bacterianos: tuberculosis, nocardiosis, actinomycosis, *Burkholderia pseudomallei*, *Rhodococcus equi*.
- Absceso pulmonar piógeno: *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Fusobacterium*, *Bacterioides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*.
- Micosis: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus sp.*, *Pneumocystis carinii*.
- Parasitosis: *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus mexicanus*, *Echinococcus granulosus*.

La infección pulmonar por *Echinococcus granulosus* es de evolución muy prolongada, suele ser asintomática, el parásito tiene mecanismos para evadir el sistema inmunológico del hospedador. El quiste crece poco más de 1 cm por año, por lo común, son únicos, pero del 10 al 25% coexisten con otro quiste hepático.<sup>12-14</sup> El cuadro clínico

larvado, la no respuesta a los antimicrobianos administrados, el antecedente de haber convivido estrechamente con los perros alimentados con vísceras crudas de ovinos y bovinos, la higiene tan deficiente de la familia, y las imágenes radiológicas (figura 6), apoyaron este diagnóstico probable, además de la eosinofilia y la prueba del látex positiva.<sup>2,11</sup>



**Figura 6.** Esquema de cuatro imágenes radiológicas en el quiste hidatídico pulmonar. 1) Esfera pulmonar basal y derecha (la más frecuente). 2) Neumoperiquiste en media luna, y doble contorno (A y C). 3) Signo del doble arco, con nivel cavitario hidroaéreo. 4) Signo del camalote (membrana flotante) ondulado. Estas imágenes son patognomónicas de la equinococosis.

El suero de la paciente se envió al laboratorio de inmunoparasitología del Centers for Disease Control, de Atlanta, Georgia; las pruebas de hemaglutinación indirecta y del inmunoensayo enzimático de la IgG resultaron positivas, estos dos métodos serológicos tienen sensibilidades del 88 y 83%, respectivamente.<sup>15</sup> Otros exámenes de inmunoelectroforesis de doble difusión y de inmunotransferencia fueron también positivos.<sup>15,16</sup> La confirmación diagnóstica fue con la observación microscópica de los escólices y los ganchos rostellares en el líquido extraído de la hidátide, y el estudio histopatológico de la pieza reseca.<sup>17-21</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La hidatidosis tiene distribución universal, excepto en la Antártida. Es la más frecuente en las regiones rurales y ganaderas, en donde hay pastoreo y los perros consumen las vísceras crudas casi siempre infectadas por los quistes; por ejemplo, en Argentina, Uruguay, Brasil, Chile, Australia, Nueva Zelandia, España, el norte de África, Japón y Oriente Medio.<sup>1,2,13</sup>

En 1880, Bandera registró la parasitosis en la Ciudad de México al efectuar la necropsia de un hombre joven.<sup>22,23</sup> En 1960, Biagi y Meckel revisaron sólo cuatro casos autóctonos, dos del Distrito Federal y otros dos de Michoacán,<sup>24</sup> además de los 20 pacientes españoles que atendió Ángel Matute.<sup>25</sup>

Se han publicado pocos casos de hidatidosis hepática<sup>26,27</sup> y un número mayor de equinococosis pulmonares autóctonas.<sup>28-33</sup> Hubo un caso raro de localización subcutánea,<sup>34</sup> y dos más de localización hepática peritoneal;<sup>35,36</sup> y pocas observaciones sobre la incidencia de la equinococosis en animales domésticos,<sup>37-40</sup> lo que hace a la enfermedad aparentemente infrecuente, pero no rara.

En la región agropecuaria de Irapuato, Guanajuato, con 650,000 habitantes, en un periodo de 20 años (1983-2003), se han observado cuatro casos: dos con quistes pulmonares, uno de localización hepática y otro más hepatobiliar, en promedio, un caso cada cinco años.

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El quiste hidatídico pulmonar temprano suele ser asintomático, y se le ha diagnosticado como nódulo pulmonar solitario.<sup>32,37</sup> Las imágenes tumorales mayores de 3 cm de diámetro con síntomas insidiosos, dolor del hemitórax afectado cuando el quiste es periférico, tos seca, evolución crónica y sangrado periódico de las vías aéreas debe investigarse a fondo, en particular, si con el ultrasonido o la tomografía axial computada se ve una lesión quística, con un halo semilunar claro, la sombra del arco doble o el signo ondulado del camalote, imágenes casi diagnósticas (figura 6).<sup>38,39</sup> La eosinofilia no es constante, pero se puede apoyar el diagnóstico en los antecedentes epidemiológicos y la prueba de aglutinación de látex, rápida, económica y práctica; en especial, resulta apropiada para las encuestas seroepidemiológicas, pero cuando el resultado es positivo se puede, en segundo término, someter el suero del enfermo

a la prueba muy sensible de doble difusión y arco -5 (DD-5) para confirmar si hay reacción con el antígeno -5 del parásito, altamente específico y de gran valor diagnóstico, es decir, se requiere del apoyo de un laboratorio de inmunoparasitología especializado.<sup>40</sup>

En cuanto al aspecto epidemiológico, hay que destacar que en el medio rural mexicano y en los rastros citadinos hay canes alimentados con vísceras crudas, y muchas familias conviven con los perros domésticos que nunca se desparasitan, y como se sabe, en las deyecciones, el hocico y los pelos del animal suele haber grandes cantidades de huevecillos infectantes de *E. granulosus*; sin embargo, los médicos no están habituados a considerar esta parasitosis en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones y los quistes hepatopulmonares; por ello, casi todos los casos publicados han sido hallazgos del anatomopatólogo, no sospechados en la clínica.<sup>41,42</sup> Existen algunos casos confirmados que nunca se publicaron.

El tratamiento de la hidatidosis es principalmente quirúrgico,<sup>43-46</sup> pero con la quimioterapia antihelmíntica combinada y la educación del paciente, la familia y la población afectada, se obtendrán los mejores resultados.<sup>43</sup> Se debe recomendar evitar el contacto estrecho con perros, mantener la higiene personal permanentemente, y prevenir la rotura del quiste para evitar siembras en localizaciones múltiples. En los casos no-operables se deberá usar quimioterapia durante varios meses o años, con la que se consigue la regresión de las hidátides.<sup>11,15</sup>

Como no se puede diagnosticar lo que no se conoce, el autor redactó este artículo para despertar el interés y la curiosidad de los investigadores y clínicos inquietos para que tengan mejor preparación.<sup>47-50</sup>

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la valiosa información técnica y científica proporcionada por el doctor Peter Schantz, experto del Parasitic Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia. El profesor Ichiro Miyasaki, eminente parasitólogo japonés de la Facultad de Medicina, en la Universidad de Kyushu, revisó el material parasitológico y la historia clínico-radiológica del caso presentado e hizo valiosas observaciones y adiciones a la bibliografía seleccionada. Mi reconocimiento a tan gentiles y generosos investigadores. El señor Arnulfo Soriano, bibliotecario del Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, del Institu-

to Mexicano del Seguro Social en Irapuato, México, apoyó en la búsqueda bibliográfica intensiva, y en el ordenamiento-conservación del material fotográfico recolectado.

## REFERENCIAS

- Schantz P. Equinococcosis-hidatidosis (enfermedad quística). En: Heyneman D, Goldsmith R. Parasitología y medicina tropical. México: El Manual Moderno, 1995;pp:647-65.
- Sapunar J. Hidatidosis. En: Atias A, Neghme A. Parasitología clínica. 2ª ed. Santiago: Mediterráneo, 1979;pp:309-21.
- Devé FL. Echinococcoses primitives. Paris: Masson, 1949;pp:2-321.
- Jerray M, Benzarti MJ, Garrouche AJ, Klabi N, Háyouni A. Hydatid disease of the lungs: study of 386 cases. Am Rev Respir Dis 1992;146:185-89.
- Kammerer WS, Schantz PM. Echinococcal disease. Infect Dis Clin North Am 1993;7:605-25.
- Cobo FJ, Yarnoz ZJ, Sesma B. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. Trop Med Int Health 1998;3:462-66.
- Taylor DH, Morris DL. Combination chemotherapy is more effective in postpillage prophylaxis for hydatid disease than either albendazole or praziquantel alone. Br J Surg 1989;76:954-56.
- Mohamed AE, Yasawy MI, Karawi MA. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. Hepatogastroenterol 1998;45:1690-94.
- Aktan AO, Yalin R. Preoperative albendazole treatment for liver hydatid disease decreases the viability of the cyst. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:877-99.
- Erzurumlu K, Hokelek M, Gonlusen L, Tas K, Amanvermez R. The effect of albendazole on prevention of secondary hydatidosis. Hepatogastroenterol 2000;47:247-50.
- Acha PN. Hidatidosis. En: Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2ª ed, Pub Científica N° 503. Washington DC: Pub Organización Panamericana de la Salud, 1992;pp:734-54.
- Bhatia G. *Echinococcus*. Semin Respir Infect 1997;12:171-86.
- Schantz PM. *Echinococcosis*. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. Tropical infectious diseases: principles, pathogens & practice. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999;pp:1005-25.
- Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Eckert J, Gemmel MA, Meslin FX, Pawlowski ZS, editors. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals; a public health problem of global concern. Paris: World Organization for Animal Health. J World Health Organization 2001;pp:20-71.
- Ramos G, Orduna A, García-Yuste M. Hydatid cyst of the lung: diagnosis and treatment. World Surg 2001;25:46-57.
- Maddison SE, Slemenda SB, Schantz PMJ, Fried JA, Wilson M, Tsang VC. A specific diagnostic antigen of *Echinococcus granulosus* with an apparent molecular weight of 8 kDa. Am J Trop Med Hyg 1989;40:377-83.
- Baden LR, Elliot DD. Case 4-2003: A 42-year-old woman with

- cough, fever and abnormalities on thoracoabdominal computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:447-55.
18. Kervancioglu R, Bayram M, Elbeyli L. CT -findings in pulmonary hydatid disease. *Acta Radiol* 1999;40:510-14.
  19. Saksouk FA, Fahl MH, Rizk GK. Computed tomography of pulmonary hydatid disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:226-32.
  20. Von Sinner WN. Ultrasound, CT and MRI of ruptured and disseminated hydatid cysts. *Eur J Radiol* 1990;11:31-37.
  21. Von Sinner WN. New diagnostic signs in hydatid disease: radiography, ultrasound, CT and MRI correlated to pathology. *Eur J Radiol* 1991;12:150-59.
  22. Calva DL, Velasco-Castrejón O. Un nuevo caso de hidatidosis autóctona en México. *Rev Invest Salud Pub Méx* 1976;36:1-11.
  23. Mazzoti L. Encuesta sobre la frecuencia del quiste hidatídico en México. *Rev Inst Salubr Enf Trop Méx* 1959;19:309-16.
  24. Biagi FF, Mekbel AS. Hidatidosis autóctona de la República Mexicana. En: Homenaje jubilar al Dr. Eduardo Caballero y Caballero. México: SEP/IPN, 1960;pp:353-56.
  25. Matute A. La hidatidosis en el Hospital Español. Revisión de 20 casos. *Ciruj y Cirujanos (Méx)* 1960;29:125-55.
  26. Steimle P. Hidatidosis. Presentación de dos casos. *Rev Gastroenterol Méx* 1959; 21:291-310.
  27. Vieyra C, Sardinias-Hernández JJ, García-Samper X, Villagomes A J, Castellanos-Coutiño J, Ramiro HM. Un caso de quiste hidatídico. *Med Int Méx* 2001;17:309-12.
  28. Pérez-Hernández LF, Alemán P, Castañeda HI, García OH. Hidatidosis pulmonar autóctona. Problemas del tórax en la práctica diaria. México: Interamericana, 1971;pp:9-32.
  29. Flores BF, Biagi F, Sánchez de la Barquera R. Primer caso de hidatidosis pulmonar autóctona de México. *Neumol Cir Tórax (Méx)* 1962;23:279-85.
  30. Rivera GE, Monroy AG, Granados J, De la Llata M. Hidatidosis pulmonar. Comunicación de dos casos. *Neumol Cir Tórax (Méx)* 1968;29:255-63.
  31. Victoria VR, Castellanos JL, Tamayo-Pérez R, Ruiz MA, Salazar RH, Cueva CC. Hidatidosis pulmonar autóctona. Presentación de un caso. *Neumol Cir Tórax (Méx)* 1971; 32: 269-275.
  32. Sierra D, Hernández RR, Rojas MJL. Hidatidosis pulmonar (comunicación de tres casos). *Neumol Cir Tórax (Méx)* 1974;35:369-80.
  33. González-Román A, Ramírez-Jiménez H. Quiste hidatídico pulmonar. *Rev Med Hosp Gral (Méx)* 1980;43:493-96.
  34. Biagi FF, Garza S LA. Hidatidosis subcutánea en la República Mexicana. *Rev Fac Med (Méx)* 1963;5:311-16.
  35. González MJ. Un caso de hidatidosis hepática y peritoneal. *Rev Med Hosp Gral (Méx)* 1939;10:535-41.
  36. Romero-Cabello R, Jalak-Cababie M. Hidatidosis hepática. Reporte de un caso. *Rev Méx Patol Clin* 1987;34:85-87.
  37. Baquerizo A, Muñoz W, Barrientos F. Hidatidosis pulmonar: experiencia en 1094 quistes. *Rev Chil Cir* 1998;50:502-08.
  38. Allamand J, Lemus J. Tratamiento quirúrgico de la hidatidosis pulmonar, 450 casos. *Rev Med Hosp* 1977;105:439-42.
  39. Williams JF, López-Adaros H. Trejos A. Current prevalence and distribution of hydatidosis with special reference to the Americas. *Am J Trop Med Hyg* 1971;20: 224-36.
  40. Varela-Díaz VM, Coltorti EA, Ricardes MI, Prezioso U, Schantz PM, García R. Evaluation of immunodiagnostic techniques for the detection of human hydatid cyst carriers in field studies. *Am J Trop Med Hyg* 1976;25:617-22.
  41. Biagi F. Hidatidosis. En: Biagi F. Enfermedades parasitarias. 2ª ed. México: La Prensa Médica Mexicana, 1992;pp:213-16.
  42. Le Roux BT. Pulmonary hydatid disease. *Thorax* 1972;27:365-67.
  43. OMS. Guidelines for surveillance, prevention of echinococcosis/hydatidosis. 28ª ed. Ginebra: Pub OMS, 1984 (Doc Tec VPH/81.28).
  44. Schantz PM. Aspectos epidemiológicos de la hidatidosis quística en América del Sur. *Tórax* 1973;22:222-31.
  45. Ivanisevich O, Rivas CJ. Equinococosis hidatídica. Buenos Aires: Latté, 1962.
  46. Neghme A, Silva R. La hidatidosis como problema médico, sanitario y social. *Rev San Hig Pub (Chil)* 1967;11:269-82.
  47. Ramírez R. Epidemiología de la hidatidosis en Chile (1969-1979). *Rev Med Chile* 1982;110:1125-30.
  48. Rubio M, Hering E, Ross S. Hidatidosis infantil. *Rev Chil Pediat* 1963;39:276-87.
  49. Miyasaki I. Echinococcosis. In: Miyasaki I. An illustrated book of helminthic zoonoses. Tokio: International Med Foundation of Japan, 1991;pp:247-57.
  50. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG. Control of echinococcosis/hydatidosis: present status of world wide progress. *Bull WHO* 1986;64:333-39.



---

## Rincón del internista

### JM Coetzee. El maestro de Petesburgo

Barcelona: Mondadori, 2001

Una sorpresa, cuando menos relativa, constituyó el Premio Nobel otorgado a Coetzee. Al parecer poca gente lo había leído en español, cuando se le otorgó el galardón. El periódico "El País" publicó artículos escritos meses antes por dos escritores, de los que gran parte del público considera candidatos a la presea, Carlos Fuentes y Mario Vargas Llosa, ambos elogiaban al ganador de tan famoso premio, destacando su gran capacidad como escritor, su rigor, su independencia y su originalidad. A Coetzee ya se le han otorgado varios premios importantes, el "Broker" y el "Jerusalén", entre otros y que curiosamente no asistió a recibir.

Carlos Fuentes menciona en su comentario, hecho varios meses antes de la designación, que no sabe si un día recaerá en él el premio, pero que su obra tiene la calidad para ello. Coetzee, sudafricano de nacimiento, creció en Londres, y en la actualidad distribuye su tiempo como profesor en una universidad americana y otra australiana.

Entre sus obras destacan *En medio de ninguna parte*, *Desgracia*, *Infancia y Juventud*, estas últimas, al parecer autobiográficas.

*El maestro de Petesburgo* es un relato en el que un escritor ruso regresa a San Petesburgo, después de la muerte de su hijastro, durante su estancia, se ve inmerso en los recuerdos, durante el desarrollo se ve envuelto por las culpas y la violencia que sucede en Rusia en esa época (1860-70). Coetzee logra un interesantísimo relato de misterio e imprime a los personajes gran profundidad psicológica. Consigue lo que Dostoievski y Tolstoi, desde la primera página logran situarnos en la complicada atmósfera rusa de la época.

Habrá que leer las demás obras de Coetzee, para valorar mejor su trabajo.

**Manuel Ramiro H.**  
*Editor*