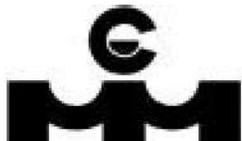


# Medicina Interna de México



## COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo  
2003-2004

### Presidente

Dr. Antonio González Chávez

### Vicepresidente

Dr. Asiselo 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.

Asiselo 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. Asiselo de Jesús Villagómez Ortiz

Dr. Haiko Nellen Hummel

# 2

Volumen 20  
marzo-abril, 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:** Parábola del Buen Samaritano ilustrada en el Libro del Evangelio del Emperador Otto III. Bayerisches Staatsbibliothek, Munich.

HEMOS INICIADO, EN TODO EL PAÍS, LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA CREAR UN DIRECTORIO ACTUALIZADO. LES SOLICITAMOS A TODOS LOS SOCIOS NOS ENVÍEN ESTE FORMATO CON LA ACTUALIZACIÓN DE SUS DATOS AL FAX: 5669-0975.

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, A.C.  
FORMATO DE ACTUALIZACIÓN DE DATOS DE SOCIOS

APELLIDO PATERNO: \_\_\_\_\_ APELLIDO MATERNO: \_\_\_\_\_

NOMBRE(S): \_\_\_\_\_ CURP: \_\_\_\_\_

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: \_\_\_\_\_

COLONIA: \_\_\_\_\_

CIUDAD O MUNICIPIO: \_\_\_\_\_

ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: \_\_\_\_\_

COLONIA: \_\_\_\_\_

CIUDAD O MUNICIPIO: \_\_\_\_\_

ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_ EXTENSIÓN: \_\_\_\_\_

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: \_\_\_\_\_

FAX: \_\_\_\_\_

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

\_\_\_\_\_

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

\_\_\_\_\_

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

\_\_\_\_\_

GÉNERO:

HOMBRE

MUJER



ÍNDICE	INDEX
73 <b>EDITORIAL</b> <i>Manuel Ramiro H.</i>	73 <b>EDITORIAL</b> <i>Manuel Ramiro H.</i>
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
75 <b>Evaluación de la eficacia del tratamiento secuencial (intravenoso-oral) con levofloxacin 750 mg en infecciones graves</b> <i>Alberto Francisco Rubio Guerra, Leticia Rodríguez López, Miguel Ángel Hernández Martínez, Germán Vargas Ayala, Luis Felipe Cortés Coronado, Ma. del Rocío García Flores, José Juan Lozano Nuevo</i>	75 <b>Evaluation of efficacy of sequential treatment (intravenous-to-oral) with levofloxacin at a dose of 750 mg in serious infections</b> <i>Alberto Francisco Rubio Guerra, Leticia Rodríguez López, Miguel Ángel Hernández Martínez, Germán Vargas Ayala, Luis Felipe Cortés Coronado, Ma. del Rocío García Flores, José Juan Lozano Nuevo</i>
85 <b>Utilidad de la estimulación con marcapasos de doble cámara en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva</b> <i>Enrique Asensio L, Arturo Orea T, Lilia Castillo M, René Narváez D, Joel Dorantes G, Verónica Rebollar G, Pablo Hernández R, Jorge Oseguera M</i>	85 <b>Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive cardiac insufficiency</b> <i>Enrique Asensio L, Arturo Orea T, Lilia Castillo M, René Narváez D, Joel Dorantes G, Verónica Rebollar G, Pablo Hernández R, Jorge Oseguera M</i>
97 <b>Diagnóstico y evaluación de la hemorragia subaracnoidea e intraparenquimatosa no traumática con tomografía computada y angiografía cerebral. Experiencia en el Hospital 1° de Octubre, ISSSTE</b> <i>Enrique Granados Sandoval, Agustín Trejo Pimentel, Irma Elizalde Acosta, Claudia Sandoval González, Enrique Escalante Rodríguez, Gustavo A. Casian Castellanos</i>	97 <b>Diagnosis and evaluation of nontraumatic subarachnoid and intraparenchymal hemorrhage, using computed tomography and cerebral angiography. Experience at the Hospital 1° de Octubre of the ISSSTE</b> <i>Enrique Granados Sandoval, Agustín Trejo Pimentel, Irma Elizalde Acosta, Claudia Sandoval González, Enrique Escalante Rodríguez, Gustavo A. Casian Castellanos</i>
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>	<b>REVIEW ARTICLES</b>
111 <b>Linfomas no Hodgkin</b> <i>Gabriel Alejandro Sánchez Marín, Guadalupe Cervantes Sánchez, José Salud Maldonado Saldaña</i>	111 <b>Non-Hodgkin's lymphomas</b> <i>Gabriel Alejandro Sánchez Marín, Guadalupe Cervantes Sánchez, José Salud Maldonado Saldaña</i>
124 <b>Diagnóstico de las anemias</b> <i>Paola Guerrero Mayares, José Halabe Cherem</i>	124 <b>Anemia diagnosis</b> <i>Paola Guerrero Mayares, José Halabe Cherem</i>
130 <b>Hipertensión arterial sistémica. Diagnóstico y tratamiento</b> <i>Sandra Elizondo Argueta, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López</i>	130 <b>Systemic high blood pressure. Diagnosis and treatment</b> <i>Sandra Elizondo Argueta, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Ernesto Román López</i>
<b>ARTÍCULOS DE OPINIÓN</b>	<b>OPINION ARTICLES</b>
140 <b>Consideraciones sobre infecciones nosocomiales</b> <i>Luis Javier Casanova Cardiel</i>	140 <b>Considerations about nosocomial infections</b> <i>Luis Javier Casanova Cardiel</i>
144 <b>La muerte no es el final del camino</b> <i>Etsuo Tirado Hamasaki</i>	144 <b>Death is not the end of the way</b> <i>Etsuo Tirado Hamasaki</i>

	<b>CASOS CLÍNICOS</b>
146	<b>Sarna noruega</b> <i>Teodoro Carrada Bravo</i>
148	<b>Diagnóstico de osteogénesis imperfecta</b> <i>Beatriz Gurrola Martínez, Ma. del Pilar Adriano Anaya, Tomas Caudillo Joya</i>

	<b>CLINICAL CASES</b>
146	<b>Norwegian scabies</b> <i>Teodoro Carrada Bravo</i>
148	<b>Osteogenesis imperfecta diagnosis</b> <i>Beatriz Gurrola Martínez, Ma. del Pilar Adriano Anaya, Tomas Caudillo Joya</i>

---

152	<b>RINCÓN DEL INTERNISTA</b>
-----	------------------------------

---

152	<b>THE INTERNIST'S CORNER</b>
-----	-------------------------------



Cada vez está más claro que la enfermedad vascular cerebral tiene una perspectiva terapéutica más halagüeña, hasta no hace mucho tiempo el tratamiento estaba reducido a ofrecer al paciente los cuidados generales, que continúan siendo fundamentales, durante la evolución natural de la enfermedad. No se había logrado modificar el curso del infarto aterotrombótico, sobre la prevención primaria y secundaria está muy claro el papel que tienen varios medicamentos y modificaciones en el estilo de vida, lo mismo que el diagnóstico oportuno de la enfermedad en otras manifestaciones, como la crisis isquémica transitoria o la enfermedad carotídea aterosclerosa.<sup>1,2</sup>

En la actualidad, el tratamiento trombolítico modifica claramente la mortalidad y la morbilidad del infarto cerebral aterotrombótico;<sup>3</sup> sin embargo, no es fácil establecer o sistematizar el tratamiento de este problema. Para conseguir que sea exitoso hay que iniciar el tratamiento antes de que transcurran tres horas de iniciado el cuadro clínico.<sup>4</sup> En el infarto agudo del miocardio es muy difícil conseguir el inicio del tratamiento antes de que transcurran seis horas, no obstante que se ha logrado que el conocimiento de la enfermedad sea mucho más claro y esté más difundido, lo mismo que la necesidad de establecer la terapéutica.

La enfermedad vascular cerebral es la sexta causa de muerte en nuestro país, y el padecimiento que implica más días de estancia hospitalaria en todos los sistemas de salud,<sup>5</sup> en ello influye, entre otros factores, el hecho de que continuamos proporcionando, en la mayoría de los casos, sólo cuidados generales durante la evolución natural de la enfermedad.

Decía que para tener éxito terapéutico, el cual tiene algún riesgo en sí mismo, y modificar la historia natu-

ral de este padecimiento, las medidas se deben iniciar antes de tres horas del comienzo de los síntomas. El paciente tiene que haber llegado a un centro hospitalario en donde se establezca el diagnóstico clínico, se hayan investigado los problemas que pudieran contraindicar la terapia trombolítica y se haya descartado la posibilidad de que se trate de una enfermedad hemorrágica mediante una tomografía axial computada de cráneo.<sup>6</sup> Después de que se ha iniciado el tratamiento, el paciente debe ser atendido y vigilado en una unidad de cuidados intensivos, los puristas dicen que en una unidad especializada en *stroke*.<sup>7</sup> Por un momento recapitemos en la mayor parte de los servicios de urgencias, radiología, medicina interna, neurología y terapia intensiva y pensemos si estamos cerca de poder atender esta grave enfermedad, independientemente que se cuente o no con el trombolítico o el dinero para obtenerlo.

Este problema es sólo uno de los que nos deben hacer pensar en las nuevas necesidades de la medicina, no únicamente en el conocimiento, quizá lo más importante, sino también en sus nuevos costos y necesidades de organización. En cualquier caso, proporcionar la atención adecuada de acuerdo con el estado actual del conocimiento, requiere, además, adecuarse a las necesidades económicas, financieras y sociales.

Hace poco se habló de modificar las cuotas patronales del IMSS, lo cual trajo una tempestad de opiniones en contra, se mencionó el impacto que tendría sobre la competitividad; todos, o la mayoría de los que lo hicieron, son expertos en economía y son conocedores de la repercusión que un cálculo adecuado de los costos tiene sobre el éxito de una empresa. Los cálculos actuariales sobre la población asegurada, sus riesgos de enfermedad y los costos de su atención, no son la base de la asignación de cuotas de los trabajadores o de los patrones o del gobierno, ni en el IMSS ni

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

en el ISSSTE y, por lo tanto, las posibilidades de éxito en el cuidado de la salud de la población son poco probables. Es necesario que nos acerquemos al cálculo preciso de los costos de atención para realizar la planeación que consiga la atención médica adecuada.

---

#### REFERENCIAS

1. Cantú C, Talamás O, Mejía A, y col. Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral. *Rev Invest Clin* 2002;54: 247-56.
2. Barinagarrementeria F, Amaya L, Aráuz A, y col. Prevención secundaria de la isquemia cerebral. *Rev Invest Clin* 2002; 54:257-61.
3. Zivin JA. Thrombolytic stroke therapy: past, present and future. *Neurology* 1999;53:14-19.
4. Albers GW, Amarenco P, Easton D, Sacco R, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119:300S-20S.
5. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. INEGI. México 2001.
6. Arauz A, Miranda L, Barinagarrementeria F, y col. Manejo agudo del infarto cerebral. *Rev Invest Clin* 2002;54:266-70.
7. Alegria MA, Aráuz A, Azcanio G, y col. Medidas generales y cuidados intensivos del EVC agudo. *Rev Invest Clin* 2002; 54:262-5.

**Manuel Ramiro H**  
*Editor*



## Evaluación de la eficacia del tratamiento secuencial (intravenoso-oral) con levofloxacino 750 mg en infecciones graves

Alberto Francisco Rubio Guerra,\* Leticia Rodríguez López,\* Miguel Ángel Hernández Martínez,\* Germán Vargas Ayala,\* Luis Felipe Cortés Coronado,\*\* Ma del Rocío García Flores,\*\* José Juan Lozano Nuevo\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el levofloxacino tiene la misma biodisponibilidad en su forma oral e intravenosa.

**Objetivo:** determinar la eficacia e inocuidad del levofloxacino en el tratamiento secuencial, por vía intravenosa y continuado por vía oral, a la dosis de 750 mg cada 24 horas.

**Material y método:** se estudiaron 25 pacientes con diagnóstico de infección grave que ameritaban inicio de manejo por vía intravenosa; se eligió levofloxacino 750 mg cada 24 horas. A los cinco días se hizo el cambio a la forma oral del mismo fármaco a igual dosis por espacio de otros cinco días. Se evaluó la eficacia clínica y bacteriológica y la tolerancia del medicamento.

**Resultados:** al término del tratamiento 21 pacientes (84%) se consideraron curados y cuatro con mejoría clínica. La erradicación del germen causante se logró en 86% de los casos. La tolerancia fue excelente. Sólo 8% de los pacientes tuvieron náusea, que en ningún caso ameritó la suspensión del tratamiento. La evaluación global del tratamiento se consideró excelente en 92% de los pacientes.

**Conclusión:** en pacientes con infecciones graves, el tratamiento secuencial intravenoso-oral con levofloxacino es eficaz e inocuo y permite continuar el manejo con el mismo fármaco.

**Palabras clave:** levofloxacino, terapia secuencial, infecciones graves.

### ABSTRACT

**Background:** Levofloxacin has the same bioavailability in both, the oral and intravenous form.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of levofloxacin in sequential intravenous and oral therapy in dose of 750 mg once a day.

**Material and methods:** 25 patients with a severe infection that needed intravenous therapy were admitted in the study, they received intravenous levofloxacin 750 mg once a day by a maximum of 5 days, when they were changed to oral therapy with levofloxacin in the same dose for 5 more days, and we evaluated clinician and bacteriological efficacy, as well as safety.

**Results:** At finish, 21 patients (84%) were cured and the other 4 had improved their condition, causal agent was eradicated in 86% of cases. The drug was well tolerated in 8% of patients with nausea, no patients were discharged from the study due to adverse effects. Treatment was considered excellent in 92% of cases.

**Conclusions:** Sequential therapy (intravenous-oral) with levofloxacin are efficacious and safety, and let us the oral maintenance of the initial antibiotic in severe infections when patient improves.

**Key words:** levofloxacin, sequential therapy, severe infections.

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

\*\* Dirección Médica Janssen-Cilag México.

Correspondencia: Dr. Alberto F. Rubio Guerra. Hospital General de Ticomán SSDF. Plan de San Luis s/n, esq. Bandera, Col. Ticomán, 07330, México, DF. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com  
Recibido: noviembre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

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

Entre los factores que deben considerarse para elegir un antibiótico está la rapidez del inicio de su acción, la vía de administración, el estado clínico del paciente y la posología. Por lo general, al inicio del tratamiento se desconoce cuál es el germen que ha ocasionado la infección; por ello la elección es empírica pero dirigida en contra de las bacterias patógenas más conocidas como causantes de la infección que se sospecha. El tratamiento deberá poderse modificar dependiendo de la evolución del paciente y de los resultados de los análisis efectuados.<sup>1</sup>

En algunas situaciones clínicas puede ser inapropiado iniciar el régimen terapéutico por vía oral; como

por ejemplo en los pacientes con infecciones pre y posquirúrgicas o los que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos. La decisión de iniciar la quimioterapia antimicrobiana debe tomarse con todo cuidado. Los antimicrobianos pueden dar lugar a efectos adversos peligrosos y con frecuencia costosos. Además, la prescripción generalizada de estos medicamentos induce el desarrollo de gérmenes resistentes, problema que puede mitigarse con la indicación racional.<sup>1</sup> El tratamiento secuencial o en línea consiste en iniciar un esquema de administración intravenosa y, dependiendo de la evolución del paciente, continuarlo por vía oral. Este esquema disminuye los costos de tratamiento y el tiempo de trabajo de las enfermeras utilizado en la administración del medicamento. Además, permite el egreso hospitalario del paciente en menos tiempo y concluir el esquema antibiótico con dosis administradas por vía oral.<sup>2</sup>

La prescripción de un antimicrobiano para tratamiento secuencial requiere dos condiciones: 1) que existan presentaciones para administración por vía oral e intravenosa y 2) que la biodisponibilidad de ambas presentaciones sea la misma.<sup>2</sup> En el Cuadro Básico de Medicamentos para el Sector Salud (1999) sólo se encuentran dos antibióticos con indicación para profilaxis de fracturas expuestas, con presentación oral e intravenosa: dicloxacilina y ciprofloxacino. La primera no tiene la misma biodisponibilidad en sus presentaciones oral e intravenosa y la presentación intravenosa del ciprofloxacino es de 200 mg y la oral de 250 mg.

El levofloxacino se distingue por tener la misma biodisponibilidad para las presentaciones oral e intravenosa (500 mg) y la ventaja de administración una vez al día en comparación con las dos del ciprofloxacino.<sup>3</sup> Debido a su actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, su perfil farmacocinético es favorable, al igual que su capacidad para lograr altas concentraciones en tejidos y su mínima tendencia a la aparición de bacterias resistentes. El levofloxacino es una opción adecuada para el tratamiento de este tipo de infecciones.<sup>3</sup>

La administración de levofloxacino a la dosis de 500 mg/día, por vía oral o intravenosa, a pacientes con infecciones intrahospitalarias ha dado resultados de excelentes a buenos.<sup>4</sup> Con la dosis de 750 mg por vía

oral se han reducido los días de administración del antibiótico, particularmente en casos de salmonelosis, sinusitis aguda, infecciones no complicadas de la piel y los tejidos blandos, pielonefritis y en situaciones de exacerbación de bronquitis crónica.<sup>5-7</sup> Con base en los resultados obtenidos con la dosis de 750 mg de levofloxacino en tratamiento secuencial se espera disminuir los días de hospitalización del paciente y permitir la continuación del tratamiento en su hogar.

Este estudio se efectuó con el propósito de determinar la eficacia e inocuidad de la administración de levofloxacino a la dosis de 750 mg por vía intravenosa cada 24 horas, en pacientes con infección grave en quienes se requiere iniciar el tratamiento por vía intravenosa y continuarlo por la oral con 750 mg cada 24 horas hasta la curación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, longitudinal, no comparativo, en pacientes internados en el Hospital General de Ticomán. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico clínico de infección que requería hospitalización y que por su estado clínico fuera necesario iniciar el tratamiento antibiótico por vía intravenosa. Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes o sus representantes firmaron el consentimiento informado de aceptación para participar en el estudio.

Se excluyó del estudio a las mujeres embarazadas o que se encontraban amamantando, los enfermos terminales, los inmunocomprometidos o con otras afecciones que pudieran impedir la evaluación de la respuesta terapéutica. También se excluyó a los pacientes que hubieran recibido tratamiento antimicrobiano con quinolonas durante los 15 días previos a este episodio o que estuvieran siendo tratados con otros antimicrobianos, o tuvieran antecedentes de hipersensibilidad a las quinolonas.

Al ingreso del paciente al estudio se revisaron los criterios de inclusión y exclusión. A quienes cumplieron con estos criterios se les asignó la forma de reporte para anotar los datos de identificación del paciente. A todos se les realizó su historia clínica completa e hizo exploración física general. Se anotaron los datos de los síntomas de la infección y se tomaron muestras para

cultivos de laboratorio. Se solicitó la toma de placas radiográficas del sitio de la infección y biometría hemática con cuenta diferencial de leucocitos. El tratamiento antimicrobiano se inició con levofloxacin intravenoso a la dosis de 750 mg cada 24 horas. Además, se registró la toma de otros medicamentos concomitantes, necesarios para el tratamiento del paciente.

La segunda visita se realizó de acuerdo con la evolución del paciente entre los dos y cuatro días posteriores al inicio del tratamiento intravenoso. Se revisaron los signos vitales y los signos y síntomas de la infección. Se registraron los resultados de los cultivos solicitados, de la biometría hemática y de las radiografías. Si el estado del paciente lo permitía, se realizaba el cambio a la presentación oral de levofloxacin, en tabletas de 750 mg cada 24 horas. Así mismo, conforme se consideró que el paciente estaba fuera de peligro, se dio de alta del hospital para continuar con el tratamiento ambulatorio en su hogar.

La evaluación final se realizó al concluir el tratamiento oral, en relación con la eficacia clínica y bacteriológica y la tolerancia del medicamento

En la evaluación de la eficacia clínica se consideraron los siguientes criterios:

Curación: desaparición de todos los signos y síntomas coexistentes al inicio del tratamiento.

Mejoría: remisión, pero sin desaparición completa de todos los signos y síntomas de la fase aguda.

Fracaso: sin remisión de los signos y síntomas.

Tanto la curación clínica como la mejoría se consideraron como respuesta satisfactoria al tratamiento.

Los criterios para evaluar la eficacia bacteriológica fueron:

Erradicación: del agente patógeno inicial sin aislamiento de otro patógeno.

Reinfección: erradicación del agente patógeno inicial y coexistencia de otro diferente, aislado después del tratamiento.

Superinfección: existencia de un agente patógeno que ha mostrado resistencia durante el tratamiento.

Fracaso: el agente patógeno inicial no fue erradicado.

La tolerancia se evaluó como excelente cuando no se registraron efectos secundarios durante el tratamiento. Buena: si se manifestó alguno de los efectos

secundarios previstos, sin tener que suspender el tratamiento y mala si fue necesario suspender el tratamiento debido a los efectos secundarios.

## RESULTADOS

Al inicio del estudio se seleccionaron 30 pacientes: 17 del sexo femenino y 13 del masculino, con edad promedio de:  $56 \pm 19.51$  años (rango 19 a 95 años). Se eliminó del análisis a un paciente que retiró su consentimiento para ser trasladado y recibir tratamiento en otro hospital, a otro por su estado de choque séptico y a tres con enfermedades concomitantes que podían interferir con la interpretación de los resultados (dos con lupus eritematoso sistémico y uno con VIH positivo); estos pacientes recibieron los cuidados hospitalarios correspondientes a la infección que presentaban. Seis pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se consideraron susceptibles de evaluación para los fines del estudio. Los diagnósticos iniciales de los 25 pacientes evaluados se muestran en el cuadro 1. El tiempo promedio de la evolución de la enfermedad en días previo al ingreso del paciente al estudio fue de 5.32 días, con un rango de 1 a 15 días y una moda de 3 días que representa 24% de los pacientes evaluados.

**Cuadro 1.** Diagnósticos iniciales

Diagnóstico	Núm. de pacientes
Neumonía adquirida en la comunidad	8
Neumonía por aspiración	1
Peritonitis	9
Infección de vías urinarias en pacientes con IRC	3
Pancreatitis	1
Infección de tejidos blandos	1

\*Se excluyen 11 pacientes con cultivos negativos al inicio y fin del tratamiento.

A pesar de que los síntomas de todos los pacientes hacían sospechar el origen bacteriano del cuadro, en 11 de ellos (49%) no se aislaron bacterias en las diferentes muestras tomadas; estos pacientes se eliminaron del análisis de efectividad bacteriológica, pero sí se consideraron para la evaluación clínica. De los pacientes con cultivos positivos, en cinco de ellos se aislaron cepas de *Staphylococcus aureus* y en tres de *Pseudomonas*

*aeruginosa*, en dos pacientes se aisló *Escherichia coli*. Otros organismos reportados con una frecuencia de un paciente, respectivamente, fueron: *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Pneumococcus* sp y *Enterococcus faecalis*. No se encontró ninguna relación entre la frecuencia de estos gérmenes y las infecciones diagnosticadas.

Dieciocho pacientes recibieron tratamiento intravenoso con levofloxacino durante cuatro días y siete con tratamiento intravenoso durante cinco días. Todos los pacientes recibieron, por lo menos, cinco días de tratamiento oral. El número total de días de hospitalización fue de 7.9, con rango de 4 a 12 días y moda de 5 días de hospitalización, que representa al 36% de los pacientes.

Para los pacientes con neumonía, el promedio de días de hospitalización fue de seis y para los que tuvieron peritonitis el promedio de días de hospitalización fue de ocho. Para el quinto día de hospitalización, seis pacientes se consideraron curados de la infección (24%) y el resto (19 pacientes) con mejoría clínica. Al finalizar el tratamiento 21 pacientes (84%) se consideraron curados y cuatro con mejoría clínica. Dos pacientes reportaron efectos adversos (náusea) al inicio del tratamiento intravenoso. Ningún paciente suspendió el tratamiento o se retiró del estudio por estos efectos adversos. Un paciente falleció durante el periodo postratamiento debido a complicaciones que no se relacionaron con la infección o con el tratamiento recibido.

En 12 de los 14 pacientes con cultivos positivos al inicio del estudio se logró la erradicación del germen causante (86%). La tolerancia y la evaluación global del tratamiento se consideraron excelentes en 92% de los pacientes (figura 1).

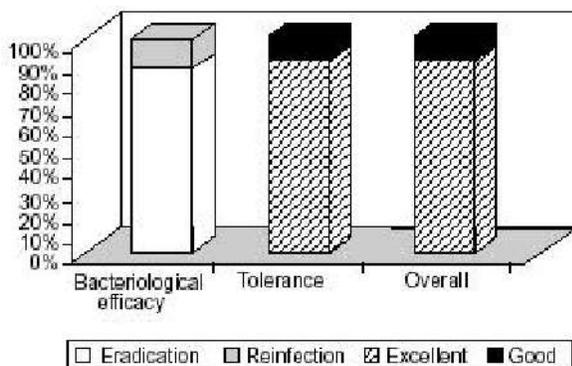


Figura 1. Evaluación del tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el tratamiento secuencial con levofloxacino a la dosis de 750 mg cada 24 horas, primero por vía intravenosa y posteriormente por vía oral, es eficaz e inocuo en el manejo de pacientes con infección grave. El 92% de los pacientes se consideró con evolución satisfactoria, misma que persistió al mes de haber ingerido el fármaco. Prácticamente no se registraron efectos secundarios, aunque la muestra es pequeña y es un estudio abierto; debido a ello la inocuidad fue difícil de evaluar.

Esta opción terapéutica ofrece ventajas en los pacientes en quienes es conveniente el cambio a la forma de administración oral del antibiótico, pues la toma una sola vez al día favorece el apego por parte del paciente y aumenta la probabilidad de terminación del esquema prescrito.<sup>5</sup>

El levofloxacino es una fluoroquinolona derivada de la ofloxacina, cuya vida media permite administrarla una sola vez al día.

De las cepas aisladas, *S. aureus* y *P. aeruginosa* suelen distinguirse por su alta tasa de resistencia a los antibióticos. En el estudio que aquí se reporta se logró la erradicación del agente patógeno en 12 de 14 sujetos con cultivo positivo. Se logró un significativo índice de curación o mejoría clínica con mínimos efectos secundarios. Esto apoya la opinión de diversos autores que consideran a las fluoroquinolonas una buena opción para el inicio del tratamiento empírico de pacientes con infecciones graves, incluso en sujetos neutropénicos (siempre y cuando se sigan las reglas que se aplican con otros antibióticos) cuando no hay tiempo para esperar el resultado del antibiograma, pues combinan un espectro amplio con la capacidad de alcanzar concentraciones inhibitorias en plasma. En este aspecto, el levofloxacino alcanza concentraciones séricas superiores a las de la mayor parte de las otras quinolonas.<sup>5,8</sup>

Estos resultados coinciden con lo encontrado por nuestro grupo con este fármaco en el manejo de pacientes con diarrea aguda bacteriana o pielonefritis aguda, con elevado índice de erradicación bacteriana y mínimo registro de fenómenos secundarios.<sup>5,7</sup> Esta investigación es una de las pocas efectuadas en relación con el manejo secuencial en nuestro medio, y la primera que la indica en pacientes con infecciones graves.

En los nueve pacientes con diagnóstico de peritonitis ésta se consideró consecutiva a la diálisis continua ambulatoria. La ausencia de cambios en la creatinina sérica en estos pacientes, así como la tolerancia mostrada por nuestros pacientes, apoya la falta de efecto nefrotóxico del antibiótico y confirma su perfil de inocuidad.

El estudio que aquí se reporta permite afirmar que el levofloxacin a la dosis de 750 mg una vez al día es eficaz e inocuo en el manejo secuencial (intravenoso-oral) de pacientes con infecciones graves, pues permite prescribirlo como fármaco de inicio por vía intravenosa y continuarlo por vía oral en cuanto las condiciones del paciente lo permitan. Esto da la confianza de mantener el tratamiento por vía oral con la misma biodisponibilidad de la presentación intravenosa.

#### REFERENCIAS

1. Mycek M, Harvey R. Principles of antimicrobial therapy. In: Mycek M, Harvey R. Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp: 279-88.
2. Briceland LL, et al. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch Intern Med 1998; 148: 2019-24.
3. Sáenz AC, Hinojosa RR, Collazo Rodríguez M. Estudio comparativo de la actividad in vitro de la levofloxacin y otros agentes antimicrobianos de uso común en la práctica clínica contra 150 cepas bacterianas aisladas de infecciones en pacientes hospitalizados y de consulta externa. Investigación Médica Internacional 2000; 27:3-8.
4. Flores GR, Fabián SMMG. Estudio multicéntrico sobre el uso de levofloxacin en diversas infecciones intrahospitalarias. Investigación Médica Internacional 2000; 27:26-30.
5. Rubio GA, Domínguez NR, García P. Eficacia e inocuidad del tratamiento con 750 mg de levofloxacin por vía oral cada 24 horas durante 5 días en pacientes adultos con pielonefritis aguda. Med Int Mex 2002;18:119-23.
6. Richard GA, Klimberg CL, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. Urology 1998;52: 51-55.
7. Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Sánchez RA, Domínguez R, Vargas G. Eficacia e inocuidad de la levofloxacin en el tratamiento de pacientes adultos con diarrea aguda bacteriana. Med Int Mex 1998;14:5-7.
8. Davies R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994;47:677-700.

### 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 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



## Evaluation of efficacy of sequential treatment (intravenous-to-oral) with levofloxacin at a dose of 750 mg in serious infections

Alberto Francisco Rubio Guerra,\* Leticia Rodríguez López,\* Miguel Ángel Hernández Martínez,\* Germán Vargas Ayala,\* Luis Felipe Cortés Coronado,\*\* Ma del Rocío García Flores,\*\* José Juan Lozano Nuevo\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el levofloxacino tiene la misma biodisponibilidad en su forma oral e intravenosa.

**Objetivo:** determinar la eficacia e inocuidad del levofloxacino en el tratamiento secuencial, por vía intravenosa y continuado por vía oral, a la dosis de 750 mg cada 24 horas.

**Material y método:** se estudiaron 25 pacientes con diagnóstico de infección grave que ameritaban inicio de manejo por vía intravenosa; se eligió levofloxacino 750 mg cada 24 horas. A los cinco días se hizo el cambio a la forma oral del mismo fármaco a igual dosis por espacio de otros cinco días. Se evaluó la eficacia clínica y bacteriológica y la tolerancia del medicamento.

**Resultados:** al término del tratamiento 21 pacientes (84%) se consideraron curados y cuatro con mejoría clínica. La erradicación del germen causante se logró en 86% de los casos. La tolerancia fue excelente. Sólo 8% de los pacientes tuvieron náusea, que en ningún caso ameritó la suspensión del tratamiento. La evaluación global del tratamiento se consideró excelente en 92% de los pacientes.

**Conclusión:** en pacientes con infecciones graves, el tratamiento secuencial intravenoso-oral con levofloxacino es eficaz e inocuo y permite continuar el manejo con el mismo fármaco.

**Palabras clave:** levofloxacino, terapia secuencial, infecciones graves.

### ABSTRACT

**Background:** Levofloxacin has the same bioavailability in both, the oral and intravenous form.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of levofloxacin in sequential intravenous and oral therapy in dose of 750 mg once a day.

**Material and methods:** 25 patients with a severe infection that needed intravenous therapy were admitted in the study, they received intravenous levofloxacin 750 mg once a day by a maximum of 5 days, when they were changed to oral therapy with levofloxacin in the same dose for 5 more days, and we evaluated clinician and bacteriological efficacy, as well as safety.

**Results:** At finish, 21 patients (84%) were cured and the other 4 had improved their condition, causal agent was eradicated in 86% of cases. The drug was well tolerated in 8% of patients with nausea, no patients were discharged from the study due to adverse effects. Treatment was considered excellent in 92% of cases.

**Conclusions:** Sequential therapy (intravenous-oral) with levofloxacin are efficacious and safety, and let us the oral maintenance of the initial antibiotic in severe infections when patient improves.

**Key words:** levofloxacin, sequential therapy, severe infections.

When choosing an antibiotic, factors that should be considered include speed of onset of action, route of administration, patient's clinical state, and posology. In general, at the onset of treatment, the infection-causing bacteria is unknown, and for this reason, antibiotic election is empirical but directed against the pathogenic bacteria most often associated with the suspected infection. Treatment should be modified depending on the patient's evolution and the results of the analyses undertaken.<sup>1</sup>

In some clinical situations, the initiation of a therapeutic regimen by the oral route can be

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

\*\* Dirección Médica Janssen-Cilag México.

Correspondence: Dr. Alberto F. Rubio Guerra. Hospital General de Ticomán SSDF. Plan de San Luis s/n, esq. Bandera, Col. Ticomán, 07330, México, DF. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com  
Recibido: noviembre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

Translation: Tim Anderson

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

inappropriate, as in the case of patients with pre-surgical and post-surgical infections, or of those in intensive care units. The decision to initiate antimicrobial chemotherapy should be made with caution. Antimicrobials can produce dangerous and frequently costly effects. Furthermore, the generalized prescription of these medications leads to the development of antibiotic-resistant germs, a problem that can be mitigated with more judicious use.<sup>1</sup> Sequential or linear treatment entails the commencement of pharmacological therapy via intravenous administration, and depending on patient evolution, continuation by oral route. This scheme lowers treatment costs and reduces overall nurse hours dedicated to administration of medications. Furthermore, it permits an earlier patient discharge, and completion of antibiotic scheme by oral dose administration.<sup>2</sup>

Prescription of antimicrobials for sequential treatment requires two conditions: 1) the existence of both oral and intravenous formulations and 2) identical bioavailability of both presentations.<sup>2</sup> In the 1999 Basic Table of Medications for the Health Sector (Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud), only two antibiotics indicated for prophylaxis of open fracture appeared in both oral and intravenous presentations: dicloxacillin and ciprofloxacin. However, dicloxacillin does not provide equal bioavailability in its oral and intravenous formulations, and in the case of ciprofloxacin, the intravenous presentation is 200mg, while oral is 250mg.

Levofloxacin is known for having the same bioavailability in both presentations, oral and intravenous (500mg), and the advantage of once-a-day administration in comparison with the twice-a-day dosage of ciprofloxacin.<sup>3</sup> Due to its action against gram-positive and gram-negative bacteria, its pharmacokinetic profile is favorable, as well as its capacity to achieve high tissue concentration and a low tendency of appearance of resistant bacteria. For all these reasons, levofloxacin is an adequate option for the treatment of this type of infection.<sup>3</sup>

Administration of levofloxacin at a dose of 500mg daily, orally or intravenously, for patients with intrahospital infections has produced "excellent" to "good" results.<sup>4</sup> With oral dosage of 750mg, average

number of days of antibiotic administration has been reduced, particularly in cases of Salmonella, acute sinusitis, uncomplicated skin and soft-tissue infections, interstitial nephritis, and in situations of exacerbated chronic bronchitis.<sup>5-7</sup> Based on the results obtained from a dosage of 750mg of levofloxacin in sequential treatment, it is hoped that total days of patient hospitalization would be reduced, allowing for in-home continuation of treatment.

This study was conducted with the objective of determining the efficacy and safety of levofloxacin given intravenously at a dosage of 750mg every 24 hours, in patients with serious infection who require initial treatment by intravenous administration, and later, continuation with oral administration of 750mg every 24 hours until cured.

#### MATERIAL AND METHODS

A prospective, open, longitudinal, non-comparative study was undertaken in patients hospitalized at the General Hospital of Ticomán (Mexico). Included in the study were patients of both genders, 18 years of age or older, with clinical diagnosis of infection requiring hospitalization and, based on clinical state, requiring initiation of antibiotic treatment by intravenous administration. Before beginning treatment, patients and their representatives signed informed consent forms, thereby accepting inclusion in the study.

Excluded from the study were: women who were pregnant or breastfeeding, patients who were terminally ill, immunocompromised, or with other ailments that could impede evaluation of therapeutic response. Also excluded were patients who had received antimicrobial treatment with quinolones in the 15 days prior to the study, who were being treated with other antimicrobials, or who had a previous history of quinolone hypersensitivity.

At the time of patient entry, inclusion and exclusion criteria were revised. Those who met the study criteria were assigned a report form for recording of patient identification data. For each patient, a complete clinical history and general physical examination were performed. Data relating to symptoms of infection were recorded, and laboratory culture specimens were taken. Radiographic images of the site of infection were

solicited, as well as hematic biometry with differential leukocyte count. Antimicrobial treatment was initiated with intravenous levofloxacin at a dose of 750mg every 24 hours. Furthermore, intake of other concomitant medications necessary for treatment was recorded.

Depending on the evolution of the patient, the second visit took place between two and four days after starting intravenous treatment. Vital signs, and signs and symptoms of infection, were revised. Results of the solicited cultures, of hematic biometry, and of radiographs were recorded. If the patient's state was adequate, levofloxacin was switched to oral presentation, in tablets of 750mg every 24 hours. Upon determination of clinical stability, the patient was released from the hospital in order to continue ambulatory treatment at home.

Final evaluation was conducted upon conclusion of oral treatment, and as such was based on clinical efficacy, bacteriology and pharmacological tolerance.

In the evaluation of clinical efficacy, treatment outcomes were defined as follows:

Cure: disappearance of all signs and symptoms coexistent at the beginning of treatment.

Improvement: remission, but without complete disappearance of all acute phase signs and symptoms.

Failure: without remission of signs and symptoms.

Both "clinical cure" and "improvement" were considered satisfactory treatment outcomes.

Criteria for evaluation of bacteriological efficacy were:

Eradication: elimination of primary pathogenic agent without isolation of other pathogens.

Reinfection: eradication of primary pathogenic agent, but with coexistence of another agent, isolated after conclusion of treatment.

Superinfection: existence of pathogenic agent that had showed resistance during treatment.

Failure: Primary pathogenic agent was not eradicated.

Tolerance was evaluated as "excellent" when side effects were not recorded during treatment; as "good" if one of the predicted side effects presented, but did not need suspension of treatment; and as "poor" if suspension of treatment became necessary due to side effects.

## RESULTS

At the outset of the study, 30 patients were selected: 17 women and 13 men, with average age of  $56 \pm 19.51$  years (range of 19 to 95 years). One patient was eliminated from the analysis after revoking consent for relocation to another hospital; another was eliminated due to an episode of septic shock, and three others due to concomitant illnesses that could have interfered with interpretation of results (two with systemic lupus erythematosus and one HIV-positive); these patients received hospital care that corresponded to the particular presenting infections. Six patients with diagnosis of type 2 diabetes mellitus were considered susceptible for the purposes of this study. Initial diagnoses of the 25 evaluated patients are shown in table 1. Average time of evolution of illness prior to patient enrollment was 5.32 days, with a range of 1 to 15 days and a mode of 3 days, which represents 24% of all patients evaluated.

**Table 1.** Initial diagnoses

Diagnosis	Number of patients
Community-acquired pneumonia	8
Aspiration pneumonia	1
Peritonitis	9
Urinary tract infection in patients with chronic renal insufficiency	3
Pancreatitis	1
Soft-tissue infection	1

\*11 patients who had negative cultures at the beginning and end of the treatment were excluded.

Although the symptoms of all patients suggested that the illnesses were bacterial in origin, in 11 patients (49%) no bacteria were isolated during the conducted tests; these patients were eliminated from the analysis of bacteriological efficacy, but were still considered for the clinical evaluation.

Of the patients with positive cultures, five showed strains of *Staphylococcus aureus*, three showed strains of *Pseudomonas aeruginosa*, and in two others, *Escherichia coli* was isolated. Other organisms isolated in patients on an individual basis, were, respectively: *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Pneumococcus* sp, and *Enterococcus*

*faecalis*. No relation was found between bacterial frequency and diagnosed infections.

18 patients received intravenous treatment with levofloxacin during four days, and seven received intravenous treatment during five days. All patients received at least five days of oral treatment. The total number of days of hospitalization was 7.9, with a range of 4 to 12 days, and mode of 5 days, which represents 36% of all patients.

For patients with pneumonia, average days of hospitalization was six, and for those with peritonitis, average days of hospitalization was eight. By the fifth day of hospitalization, six patients were considered cured of infection (24%) with the rest (19 patients) showing clinical improvement. Upon termination of treatment, 21 patients (84%) were considered cured, with four showing clinical improvement. Two patients experienced adverse effects (nausea) at the onset of intravenous treatment, but neither suspended treatment, or withdrew, as a result. One patient died during the post-treatment period due to complications unrelated to the infection or treatment received.

In 12 of the 14 patients with positive cultures at the onset of the study, the causative germ was eradicated (86%). Tolerance and overall evaluation of treatment were considered excellent in 92% of the patients (figure 1).

## DISCUSSION

The results of this study demonstrate that sequential treatment with levofloxacin at a dosage of 750mg every

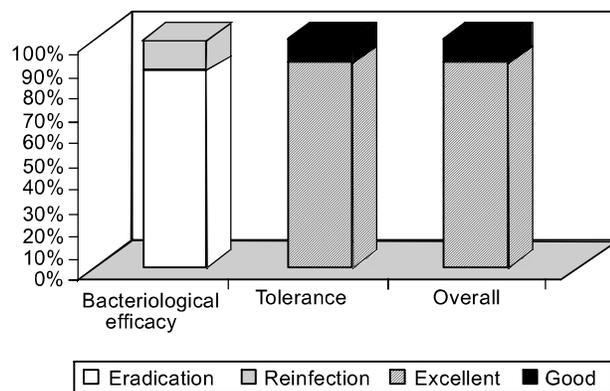


Figure 1. Treatment evaluation.

24 hours, initially by intravenous administration, and later orally, is effective and safe for the treatment of patients with serious infections. 92% of the patients were considered to have shown a satisfactory evolution, an observation that remained unchanged one month after first ingestion of the pharmaceutical. Practically no side effects were registered, although due to the fact that this was an open study, with a small sample group, safety was difficult to evaluate.

This therapeutic option offers advantages to patients for whom a switchover to an oral antibiotic regimen is convenient, given that once-a-day intake is conducive to adherence on the part of the patient, and raises the probability of completion of the prescribed regimen.<sup>5</sup>

Levofloxacin is a fluoroquinolone derived from ofloxacin, whose half-life permits once-a-day administration.

Of the strains isolated, *S. aureus* and *P. aeruginosa* are renown for their high antibiotic resistance. In the study described in this report, eradication of pathogenic agents was achieved in 12 of 14 subjects with positive culture. A significant cure rate, or clinical improvement, was attained with minimal side effects. These findings support the opinion of various authors who consider fluoroquinolones a viable option for commencement of empirical treatment in patients with serious infections, including neutropenic patients (assuming adherence to the standard treatment rules used for other antibiotics) when there is insufficient time to await antibiogram results, given that these combine a broad spectrum with the capacity to reach inhibitory plasma concentrations. In this manner, levofloxacin reaches serum concentrations superior to those of the majority of the other quinolones.<sup>5,8</sup>

These results coincide with the findings of our group with this pharmaceutical in the treatment of patients with acute bacterial diarrhea or acute interstitial nephritis, with elevated rate of bacterial eradication and minimal side effects.<sup>5,7</sup> This investigation is one of few that have been undertaken in relation to sequential treatment in our health care environment, and the first that indicates this approach in patients with serious infections.

In the nine patients with diagnosis of peritonitis, the condition was determined to be consecutive to ambulatory continuous dialysis. The absence of

changes in serum creatinine in these patients, as well as the tolerance shown by our patients, supports the absence of nephrotoxic antibiotic effect and confirms its safety profile.

The study reported here confirms that levofloxacin at a dosage of 750mg once daily is effective and safe in the sequential treatment (intravenous-to-oral) of patients with serious infections, given that it can be prescribed initially in its intravenous form, and later continued in oral form as long as the patient's condition so permits. This finding supports the maintenance of treatment with a pharmaceutical presentation that has the same bioavailability as the intravenous presentation.

#### REFERENCES

1. Mycek M, Harvey R. Principles of antimicrobial therapy. In: Mycek M, Harvey R. Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp: 279-88.
2. Briceland LL, et al. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch Intern Med 1998; 148: 2019-24.
3. Sáenz AC, Hinojosa RR, Collazo Rodríguez M. Estudio comparativo de la actividad *in vitro* de la levofloxacina y otros agentes antimicrobianos de uso común en la práctica clínica contra 150 cepas bacterianas aisladas de infecciones en pacientes hospitalizados y de consulta externa. Investigación Médica Internacional 2000; 27:3-8.
4. Flores GR, Fabián SMMG. Estudio multicéntrico sobre el uso de levofloxacina en diversas infecciones intrahospitalarias. Investigación Médica Internacional 2000; 27:26-30.
5. Rubio GA, Domínguez NR, García P. Eficacia e inocuidad del tratamiento con 750 mg de levofloxacino por vía oral cada 24 horas durante 5 días en pacientes adultos con pielonefritis aguda. Med Int Mex 2002;18:119-23.
6. Richard GA, Klimberg CL, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. Urology 1998;52: 51-55.
7. Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Sánchez RA, Domínguez R, Vargas G. Eficacia e inocuidad de la levofloxacina en el tratamiento de pacientes adultos con diarrea aguda bacteriana. Med Int Mex 1998;14:5-7.
8. Davies R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994;47:677-700.

### **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)**



## Utilidad de la estimulación con marcapasos de doble cámara en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva

Enrique Asensio L,\* Arturo Orea T,\* Lilia Castillo M,\* René Narváez D,\* Joel Dorantes G,\* Verónica Rebollar G,\* Pablo Hernández R,\* Jorge Oseguera M\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la estimulación eléctrica en insuficiencia cardiaca ha avanzado en los últimos años; sin embargo, dadas las condiciones socioeconómicas del país, no todos los enfermos pueden acceder a marcapasos biventriculares. La estimulación bicameral (DDD) puede ofrecer aún algunos beneficios.

**Material y métodos:** se realizó un estudio prospectivo, abierto y descriptivo en los pacientes de una clínica de insuficiencia cardiaca que requirieron de implante de marcapasos. Se ajustaron las frecuencias de estimulación, el retraso atrio-ventricular y los sistemas de cambio automático de modo de estimulación.

**Resultados:** se implantaron 10 marcapasos: bloqueos de conducción 5 (50%), disfunción sinusal 2 (20%), enfermedad binodal 2 (20%) y bradicardia sinusal sintomática 1 (10%). Ocho marcapasos (80%) están en modo DDD, 1 (10%) en modo DDDR y 1 con estimulación biatrial y ventricular derecha por paroxismos de fibrilación auricular. Todos están programados con una frecuencia mínima de 65 a 80 lpm. El retraso auriculoventricular promedio es de  $118 \pm 27$  ms. Los diámetros diastólicos han disminuido de  $58 \pm 10.9$  a  $55.7 \pm 7.3$  mm ( $p = ns$ ). La fracción de expulsión fue de  $37.4\% \pm 17.4$  vs  $37.1\% \pm 12.7$  ( $p = ns$ ). Al momento del implante 50% de los pacientes estaban en clase funcional III, y durante el seguimiento 40% se encontraba en clase funcional II y otro 40% en clase funcional I.

**Conclusiones:** la estimulación con marcapasos DDD puede ser útil en pacientes con insuficiencia cardiaca, trastornos de conducción o generación de impulsos. La estimulación bicameral con tratamiento médico óptimo puede ser una alternativa que no reemplaza a la resincronización biventricular, pero que tiene costos menores.

**Palabras clave:** insuficiencia cardiaca, marcapasos, estimulación DDD, retraso auriculoventricular, clase funcional.

### ABSTRACT

**Background:** The electrical stimulation in heart failure has advanced in the last years, nevertheless due to socioeconomic aspects not all the patients can have a biventricular pacing. Dual chamber pacing (DDD) can have some benefits.

**Material and methods:** A prospective, open and descriptive study was made among patients of a heart failure hospital that needed an implant of cardiac pacemakers. The stimulation frequencies, atrioventricular delay and automatic change systems of stimulation mode were adjusted.

**Results:** Ten cardiac pacemakers have been implanted: 5 (50%) conduction blocks, 2 (20%) sinus dysfunction, 2 (20%) binodal disease and 1 (10%) symptomatic sinus bradycardia. Eight pacemakers (80%) are in DDD mode, 1 (10%) in DDDR mode and 1 with biatrial and right ventricular stimulation for paroxysms of atrial fibrillation. They are all planned with a minimal frequency of 65-80 lpm. The average auriculoventricular delay was of  $118 \pm 27$  ms. Diastolic diameters have been reduced from  $58 \pm 10.9$  to  $55.7 \pm 7.3$  mm ( $p = ns$ ). The expulsion fraction was of  $37.4\% \pm 17.4$  vs.  $37.1\% \pm 12.7$  ( $p = ns$ ). At the implant, 50% of the patients were in functional class III and during the follow-up 40% were in functional class II and other 40% in functional class I.

**Conclusions:** Stimulation with DDD pacemaker can be useful in patients with heart failure, conduction disorders or impulse creation. Dual chamber stimulation with an optimum medical treatment can be an option that does not replace the biventricular resynchronization but that has minor costs.

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

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de arritmias y marcapasos, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga

núm. 15, Col. Sección XVI, 14000 México, DF. Tel./fax: 5655-3306. E-mail: easensio@avantel.net

Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

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

La insuficiencia cardíaca es un problema común asociado con la incidencia, cada vez mayor, de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y otros problemas, como las miocardiopatías dilatadas de diversos orígenes (miocarditis, alcoholismo, idiopáticas).<sup>1-3</sup>

Hay pacientes con este problema que pueden beneficiarse con alguna modalidad de estimulación eléctrica cardíaca. En la actualidad, el tratamiento de resincronización ventricular es el que está recibiendo mayor atención, en el caso de las cardiomiopatías dilatadas de cualquier origen, porque se ha visto que disminuye la insuficiencia mitral, mejora la fracción de expulsión ventricular izquierda y la clase funcional de los pacientes.<sup>4-7</sup> Pese a las ventajas terapéuticas, el procedimiento de implante de los dispositivos reviste cierta complejidad técnica, ya que el electrodo que se encarga de la estimulación ventricular izquierda debe colocarse en una vena lateral izquierda a través del seno coronario.<sup>8</sup> Los umbrales de estimulación a ese nivel son, por lo general, mayores a los que se encuentran en el endocardio, lo que supone un gasto más rápido de la batería del dispositivo.<sup>9</sup> Por último, el costo de los aparatos es casi tres veces el de un marcapasos bicameral convencional, a menos que se hagan adaptaciones a un marcapasos bicameral (conector en Y para conectar los dos electrodos ventriculares a un solo puerto, sin embargo no es una técnica del todo ortodoxa). Las indicaciones para implantar un aparato de resincronización biventricular o tricameral se están modificando, pero, hoy en día, se considera que los pacientes deben tener cardiomiopatía dilatada, encontrarse en clase funcional III-IV, bloqueo de rama izquierda del haz de His con QRS superior a 130 milisegundos en el electrocardiograma de superficie y estar bajo tratamiento médico a dosis óptimas.<sup>10</sup>

De esta forma, la estimulación bicameral puede ser una opción útil en casos diversos de insuficiencia cardíaca, puesto que no todos los pacientes con trastornos de la generación o conducción de impulsos eléctricos (indicaciones habituales de implante) reúnen los criterios aceptados para el implante del dispositivo tricameral. Asimismo, la utilidad de los aparatos de resincronización no se ha demostrado, del todo, en pacientes con QRS estrecho (aunque según resultados de estudios recientes esto podría cambiar).<sup>11,12</sup>

Los problemas socioeconómicos del país suponen otra limitación para el uso de estos dispositivos, aunque en algunas circunstancias se puede recurrir a adaptaciones de dispositivos menos costosos. La programación de los mismos no puede ser muy eficiente y esto impone una limitación en su empleo.

La optimización de los parámetros de estimulación de un dispositivo bicameral (DDD) convencional, como el retraso atrio-ventricular, la frecuencia mínima de estimulación y los cambios de modo de estimulación junto con los ajustes en las dosis de medicamentos podrían suponer una forma de mejorar los parámetros hemodinámicos y de clase funcional en los enfermos con insuficiencia cardíaca.<sup>13-15</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y descriptivo en pacientes consecutivos de una clínica de insuficiencia cardíaca que requirieron del implante de un marcapasos definitivo por diversas indicaciones. Se les informó de la necesidad de un dispositivo de estimulación eléctrica cardíaca y todos firmaron una forma de consentimiento informado para el implante del aparato. En todos se decidió el implante de un dispositivo bicameral, de acuerdo con las indicaciones más recientes publicadas en las guías conjuntas del American College of Cardiology, American Heart Association y North American Society of Pacing and Electrophysiology. En las guías se especifica que la necesidad de mantener la sincronía auriculoventricular, de particular relevancia en pacientes con insuficiencia cardíaca, es una indicación de estimulación bicameral (auricular-ventricular derechas, DDD).<sup>10</sup>

Al momento del implante se fijó la frecuencia mínima de estimulación y la frecuencia a la cual se realizaría el cambio automático de modo de estimulación de DDD o DDDR a VDI (cuadro 1). Se fijó, de manera arbitraria, un retraso auriculoventricular corto que después se ajustó con mediciones ecocardiográficas, hasta alcanzar el menor grado de insuficiencia mitral posible.

Se les dio seguimiento a dos meses del implante para ajustar los parámetros de estimulación, como voltaje de salida, sensibilidad del equipo, medir umbrales de estimulación y sensado y ajustar el retraso auriculoventricular, de acuerdo con el parámetro mencionado

**Cuadro 1.** Código de letras para la clasificación de los marcapasos

Posición	I	II	III	IV	V
<b>Categoría</b>	<b>Cámara estimulada</b>	<b>Cámara sensada</b>	<b>Respuesta a sensado</b>	<b>Programabilidad, modulación de frecuencia</b>	<b>Función antiataquicardia</b>
Letras	O = ninguna A = atrio V = ventrículo D = ambas	O = ninguna A = atrio V = ventrículo D = ambas	O = ninguna T = disparada I = inhibida D = dual (ambas cámaras)	O = ninguna P = simple M = multiprogramable C = comunicación R = modulación FEST	O = ninguna P = ATP S = choque D = dual
Designación del fabricante	S = única	S = única			

de cuantificación de la insuficiencia mitral. Después se revisaron los marcapasos cada cuatro a seis meses.

Los cambios en la clase funcional se evaluaron mediante caminatas de seis minutos en alrededor de seis meses después del implante del dispositivo.

**Estadística.** Las variables continuas se expresaron como promedios  $\pm$  desviación estándar y se analizaron con la prueba de la T de Student, ajustándose al tamaño de la muestra. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes.

## RESULTADOS

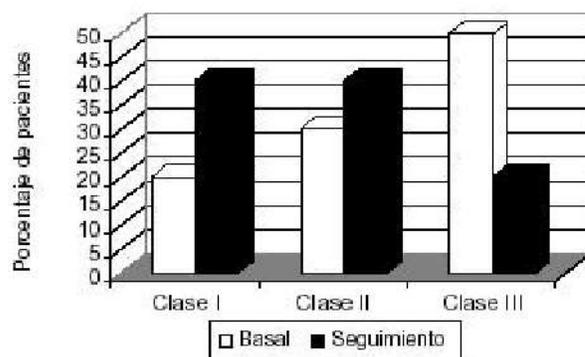
En dos años se han implantado 10 marcapasos en pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca del Instituto. Los pacientes son seis del sexo masculino y cuatro del femenino, con una edad promedio de  $71.9 \pm 13.8$  años de edad.

En 5 de ellos (50%) la causa del implante fue bloqueo atrio-ventricular de alto grado, en 2 (20%) disfunción del nodo sinusal, en otros 2 (20%) enfermedad binodal (disfunción sinusal y bloqueo auriculoventricular) y en 1 (10%) bradicardia sinusal extrema sintomática.

Los equipos implantados fueron en ocho casos bicamerales (DDD), en un caso bicameral con sensor de actividad para adaptación de la frecuencia (DDD-R) y en otro caso, con trastorno de conducción intraatrial y paroxismos de fibrilación auricular. Se implantó un dispositivo adaptado para realizar estimulación biauricular y ventricular derecha. A uno de los pacientes con dilatación importante del ventrículo izquierdo e hipertrofia del mismo se le colocó el electrodo ventricular derecho en el conducto de salida del ventrículo derecho.

El tiempo promedio de seguimiento ha sido de  $15.7 \pm 7.4$  meses con un rango de 24 a 5 meses. El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fue de  $58 \pm 12$  mm, antes del implante, y se redujo a  $55.7 \pm 12.3$  mm, durante el seguimiento ( $p = ns$ ). El diámetro sistólico tampoco tuvo gran modificación:  $41.2 \pm 11$  mm al implante,  $41.4 \pm 11.2$  mm al seguimiento. La fracción de expulsión ventricular izquierda fue de  $37.4 \pm 10.3\%$ , al ingreso, y de  $37.1 \pm 11\%$ , durante el seguimiento.

En la figura 1 se pueden apreciar los cambios en la clase funcional de los pacientes. En el cuadro 2 se muestran las características de los parámetros de estimulación. El cambio automático de modo de estimulación del marcapasos está programado en un rango de 130 a 160 latidos por minuto, dependiendo de la capacidad de esfuerzo de cada paciente y que, en promedio, representa  $147 \pm 10.6$  lpm.

**Figura 1.** Cambios en la clase funcional.

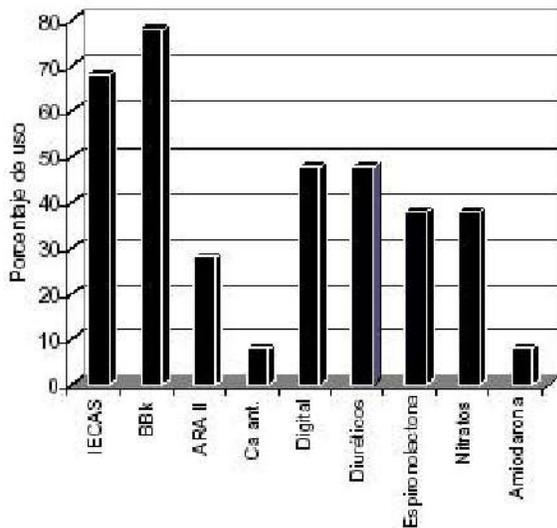
Hubo un deceso en el grupo de pacientes estudiados y fue secundario a una neumonía, adquirida en comunidad a los nueve meses de instalado el

**Cuadro 2.** Parámetros de estimulación y del implante del marcapasos

	Promedio $\pm$ DE	Rango
Retraso AV	118 $\pm$ 26.9 ms	70 a 80
FC min	68 $\pm$ 6.3 lpm	60 a 80
Impedancia A	555.3 $\pm$ 136.5	381 a 775
Impedancia V	578.2 $\pm$ 83	470 a 680
Umbral de EA	0.67 $\pm$ 0.3 V	0.2 a 1.1
Umbral de EV	0.4 $\pm$ 0.17 V	0.1 a 0.7
Tiempo del procedimiento	85 $\pm$ 28.4 min	60 a 150
Tiempo de fluoroscopia	4 $\pm$ 0.9 min	3 a 6
Tiempo de seguimiento	15.7 $\pm$ 7.4 meses	5 a 25

marcapasos. No se mostraron datos de endocarditis o trastornos cardiacos asociados.

Durante el seguimiento se han escalado las dosis de medicamentos de acuerdo con la tolerancia clínica del paciente. En la figura 2 se muestra el porcentaje de los medicamentos utilizados.

**Figura 2.** Medicamentos utilizados por los pacientes.

## DISCUSIÓN

En general, la evolución de los pacientes ha sido satisfactoria. Sin embargo, no hay mejorías francas en muchos de los aspectos objetivos de la evaluación ecocardiográfica, como se ha visto en otros trabajos.<sup>16,17</sup> No obstante, la clase funcional de los enfermos ha mejorado aunque quizá, por el tamaño de la muestra, no

alcanza un significado estadístico aun cuando muestra una tendencia ( $p = 0.06$ ).

La reducción de los intervalos auriculoventriculares en las cardiomiopatías dilatadas tiene como finalidad reducir las presiones telediastólicas ventriculares, lo cual, a largo plazo, podría inducir la regresión de los diámetros diastólicos a ese nivel.<sup>13,18</sup> En este estudio se ajustaron de acuerdo con los parámetros citados y aunque hay una tendencia a la disminución de los diámetros, la diferencia no es significativa y podría, incluso, explicarse por diferencias interobservador en los estudios ecocardiográficos.

Las frecuencias de estimulación mínimas elevadas tienen la finalidad de, por un lado, compensar los intervalos auriculoventriculares cortos, que implican un menor llenado ventricular y, por otro, inducir una sobre-estimulación auricular que se ha asociado con la disminución de los paroxismos de arritmias supraventriculares.<sup>19</sup> En el caso de los pacientes con insuficiencia cardiaca esto último reviste una gran importancia, al menos en el caso de la fibrilación auricular, ya que la pérdida de la contracción auricular puede asociarse con disminución de hasta 30% del gasto cardiaco, lo cual significa un cambio importante de la clase funcional de los pacientes. En este estudio sólo hubo un caso que manifestó dos paroxismos de fibrilación auricular a los 3 y 5 meses después del implante. Ambos episodios duraron menos de 24 horas, quizá por la combinación de amiodarona a dosis bajas (100 mg/d) con la sobreestimulación atrial. Se trató del paciente con estimulación biatrial que había tenido al menos tres episodios de fibrilación auricular en los tres meses previos al implante. En este momento, a 12 meses de seguimiento, no ha vuelto a manifestar fibrilación auricular; sin embargo, tiene tratamiento combinado de amiodarona, antihipertensivos y marcapasos. La combinación de maniobras para disminuir la presión telediastólica ventricular tiene, también, como finalidad disminuir los paroxismos de fibrilación auricular, ya que la presión intraatrial es un determinante importante en la aparición de la arritmia.

El empleo de estimuladores cardiacos ha permitido ajustar las dosis de betabloqueadores, a los máximos tolerados por los pacientes, sin comprometer el gasto cardiaco por bradicardia. Como se puede apreciar en la figura 2, el porcentaje de enfermos en esta clínica

con este tipo de fármacos es muy superior al reportado en la bibliografía.<sup>20,21</sup>

El cambio automático del modo de estimulación permite evitar elevaciones de las frecuencias ventriculares en los pacientes que tienen arritmias supraventriculares rápidas. El dispositivo detecta la frecuencia auricular y cuando rebasa un número determinado de latidos por minuto pierde la sincronización auriculoventricular y estimula al ventrículo a una frecuencia fija programada. Cuando detecta que la frecuencia auricular ha vuelto a los parámetros de "normalidad" vuelve a ponerse en modo de estimulación sincronizado entre aurícula y ventrículo. Esta función es programable sólo en pacientes con bloqueos de conducción. Tiene la ventaja de evitar la caída del gasto cardiaco por intervalos diastólicos demasiado cortos, secundarios a taquicardias muy rápidas.

Todas estas maniobras permiten una optimización de la estimulación eléctrica cardiaca en este grupo de pacientes, que por diversos motivos no pueden acceder a un dispositivo de resincronización biventricular. En este caso, la combinación de ajustes en el tratamiento médico (posible gracias al marcapasos y muy claramente en el caso de los betabloqueadores) con el marcapasos explican los cambios favorables en la clase funcional.

La principal limitación del estudio fue el número de pacientes. Las características de los mismos no permitieron hacer una elección al azar para compararlos con un grupo control; sin embargo, los resultados obtenidos apoyan la utilidad de este tipo de estimulación, que aunque no es la más óptima, desde el punto de vista hemodinámico, induce una mejoría de la clase funcional. Asimismo, todos los pacientes tenían alguna anomalía en el ritmo cardiaco que hacía necesario el implante de un dispositivo, con lo que la mejoría en los síntomas de la insuficiencia cardiaca podría considerarse como una ganancia secundaria; sin embargo, era uno de los objetivos primarios del estudio.

## CONCLUSIÓN

La estimulación bicameral con parámetros de retraso atrio-ventricular, ajustados al paciente, en combinación con un tratamiento médico, optimizado gracias al propio dispositivo, tiene un efecto positivo en la clase

funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca y puede considerarse una opción de tratamiento en quienes no se pueda recurrir a un tratamiento óptimo.

## REFERENCIAS

- Francis G. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110(Suppl 7A):S37-46.
- Pacher R. Pathogenesis of heart failure. *Semin Nephrol* 2001;21(3):273-7.
- Orea A. Boletín Núm. 1. Sociedad Mexicana de Cardiología, Programa Nacional de Registro de la Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA), 2003.
- Santini M, Ricci R. Biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay: state of the art and perspectives. The European view. *Eur Heart J* 2002;23(9):682-6.
- Abraham W, Hayes D. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108(21):2596-603.
- Lau CP, Barold S, Tse H, Lee K, Chan H, Fan K, et al. Advances in devices for cardiac resynchronization in heart failure. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;9(2):167-81.
- Stellbrink C, Breithardt O, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1957-65.
- Daoud E, Kalbfleish S, Hummel J, Weiss R, Augustini R, Duff S, et al. Implantation techniques and chronic lead parameters of biventricular pacing dual chamber defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(10):964-70.
- Vardas P. Pacing follow-up techniques and trouble shooting during biventricular pacing. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;9(2):183-7.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein A, Freedman R, Hayes D, Hlatky M, et al. ACC/AHA/NASPE guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2002;106:2145-61.
- Saba S. Understanding electrical propagation in heart failure: a necessary step for optimal electromechanical rejuvenation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(2):142-3.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alesi C, et al. Long term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(12):2117-24.
- Capucci A, Romano S, Puglisi A, Santini M, Pagani M, Cazzin R, et al. Dual chamber pacing with optimal AV delay in congestive heart failure: a randomized study. *Europace* 1999;1(3):174-8.
- Gold M, Feliciano Z, Gottlieb S, Fisher M. Dual chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):967-73.
- Scanu P, Lecluse E, Michel L, Bureau G, Saloux E, Cleron S, et al. Effets de la stimulation cardiaque double chambre temporaire dans l'insuffisance cardiaque refractaire. *Arch Mal Coeur* 1996;89(12):1643-9.

16. Sassone B, De Simone N, Parlangei G, Tortorici R, Biancoli S, Di Pasquale G. Pacemaker induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital Heart J* 2001;2(6):441-8.
17. Gold M, Brockman R, Peters R, Olsovsky M, Shorosky S. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000 85(9):1106-9.
18. Sancho M, Salvador A, Olague J. Determinación por técnica de Doppler de la importancia hemodinámica del ajuste de la sincronía auriculoventricular y del incremento de la frecuencia cardiaca durante el ejercicio en estimulación bicameral. *Rev Esp Cardiol* 1990;43(Supl 2):76-83.
19. Deharo J, Macaluso G, Djiane P. Les systèmes de protection des stimulateurs double chambre contre les arythmies atriales. *Arch Mal Coeur* 1996;89(4):465-70.
20. Cosín J, Hernández A. Ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(Supl 1):22-31.
21. Dujardin J, Hanania G, Mialet G, Bounhoure J, Gallois H. Registre des insuffisants cardiaques hospitalisés en 2000. Données du collège national des cardiologues des hôpitaux généraux. *Arch Mal Coeur* 2002;95(Spec 4):7-10.

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

### Actividades del Colegio para el 2004

#### Sesiones mensuales

*Abril 28  
Mayo 29*

*Junio 30  
Julio 28  
Agosto 25*

*Septiembre 29  
Octubre 27*

#### 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*



## Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive cardiac insufficiency

Enrique Asensio L,\* Arturo Orea T,\* Lilia Castillo M,\* René Narváez D,\* Joel Dorantes G,\* Verónica Rebollar G,\* Pablo Hernández R,\* Jorge Oseguera M\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la estimulación eléctrica en insuficiencia cardiaca ha avanzado en los últimos años; sin embargo, dadas las condiciones socioeconómicas del país, no todos los enfermos pueden acceder a marcapasos biventriculares. La estimulación bicameral (DDD) puede ofrecer aún algunos beneficios.

**Material y métodos:** se realizó un estudio prospectivo, abierto y descriptivo en los pacientes de una clínica de insuficiencia cardiaca que requirieron de implante de marcapasos. Se ajustaron las frecuencias de estimulación, el retraso atrio-ventricular y los sistemas de cambio automático de modo de estimulación.

**Resultados:** se implantaron 10 marcapasos: bloqueos de conducción 5 (50%), disfunción sinusal 2 (20%), enfermedad binodal 2 (20%) y bradicardia sinusal sintomática 1 (10%). Ocho marcapasos (80%) están en modo DDD, 1 (10%) en modo DDDR y 1 con estimulación biatrial y ventricular derecha por paroxismos de fibrilación auricular. Todos están programados con una frecuencia mínima de 65 a 80 lpm. El retraso auriculoventricular promedio es de  $118 \pm 27$  ms. Los diámetros diastólicos han disminuido de  $58 \pm 10.9$  a  $55.7 \pm 7.3$  mm ( $p = ns$ ). La fracción de expulsión fue de  $37.4\% \pm 17.4$  vs  $37.1\% \pm 12.7$  ( $p = ns$ ). Al momento del implante 50% de los pacientes estaban en clase funcional III, y durante el seguimiento 40% se encontraba en clase funcional II y otro 40% en clase funcional I.

**Conclusiones:** la estimulación con marcapasos DDD puede ser útil en pacientes con insuficiencia cardiaca, trastornos de conducción o generación de impulsos. La estimulación bicameral con tratamiento médico óptimo puede ser una alternativa que no reemplaza a la resincronización biventricular, pero que tiene costos menores.

**Palabras clave:** insuficiencia cardiaca, marcapasos, estimulación DDD, retraso auriculoventricular, clase funcional.

### ABSTRACT

**Background:** The electrical stimulation in heart failure has advanced in the last years, nevertheless due to socioeconomic aspects not all the patients can have a biventricular pacing. Dual chamber pacing (DDD) can have some benefits.

**Material and methods:** A prospective, open and descriptive study was made among patients of a heart failure hospital that needed an implant of cardiac pacemakers. The stimulation frequencies, atrioventricular delay and automatic change systems of stimulation mode were adjusted.

**Results:** Ten cardiac pacemakers have been implanted: 5 (50%) conduction blocks, 2 (20%) sinus dysfunction, 2 (20%) binodal disease and 1 (10%) symptomatic sinus bradycardia. Eight pacemakers (80%) are in DDD mode, 1 (10%) in DDDR mode and 1 with biatrial and right ventricular stimulation for paroxysms of atrial fibrillation. They are all planned with a minimal frequency of 65-80 lpm. The average auriculoventricular delay was of  $118 \pm 27$  ms. Diastolic diameters have been reduced from  $58 \pm 10.9$  to  $55.7 \pm 7.3$  mm ( $p = ns$ ). The expulsion fraction was of  $37.4\% \pm 17.4$  vs.  $37.1\% \pm 12.7$  ( $p = ns$ ). At the implant, 50% of the patients were in functional class III and during the follow-up 40% were in functional class II and other 40% in functional class I.

**Conclusions:** Stimulation with DDD pacemaker can be useful in patients with heart failure, conduction disorders or impulse creation. Dual chamber stimulation with an optimum medical treatment can be an option that does not replace the biventricular resynchronization but that has minor costs.

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

Correspondence: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de arritmias y marcapasos, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga

núm. 15, Col. Sección XVI. 14000, México, DF. Tel./fax: 5655-3306. E-mail: easensio@avantel.net

Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

Translation: Tim Anderson

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

Cardiac insufficiency is a common ailment associated with an increasingly frequent incidence of arterial hypertension, ischemic cardiopathy and other problems, such as dilated myocardiopathies of diverse origins (myocarditis, alcoholism, familial).<sup>1-3</sup>

Some patients with this ailment will benefit from one of various types of electrical cardiac stimulation. Among these options, ventricular resynchronization therapy is currently receiving most of the focus for treatment of dilated cardiomyopathies of any origin, because it reduces mitral insufficiency, improves left ventricular ejection fraction, and improves functional class.<sup>4-7</sup> Although ventricular resynchronization devices offer therapeutic advantages, their implantation is a process of high technical complexity, given that the electrode for left ventricular stimulation must be placed within a left lateral vein across the coronary sinus.<sup>8</sup> Stimulation thresholds at this level are generally greater than those found in the endocardium, which implies a more rapid depletion of the device's battery.<sup>9</sup> Finally, the cost of the apparatus is almost three times greater than that of a conventional biventricular pacemaker, unless modifications are applied (Y connector to link both ventricular electrodes to one single port, although this is by no means an orthodox approach). The indications for implantation of biventricular or trichamber synchronization devices are undergoing modifications, but up to this point, it is generally accepted that a patient must have dilated cardiomyopathy, pertain to functional class III or IV, have left branch block of the bundle of His with QRS greater than 130 milliseconds in surface electrocardiogram, and be under medical treatment at optimal dosage.<sup>10</sup>

Biventricular stimulation can be a useful treatment option for a variety of cases of cardiac insufficiency, given that not all patients with disorders in the generation or conduction of electric impulses (standard implantation indications) meet the accepted criteria for implantation of trichamber devices. Moreover, the usefulness of resynchronization devices has not been demonstrated completely in patients with narrow QRS, (although according to the results of recent studies, this could change).<sup>11,12</sup>

The socioeconomic problems of Mexico represent another obstacle for the use of these devices. In some

circumstances, less expensive adaptations can be used, but the programming of these is often inefficient; a complication that limits their usefulness.

Optimization of the stimulation parameters of a conventional biventricular device (DDD), such as atrioventricular delay, minimum stimulation, and changes in stimulation mode, along with adjustments in medication dosage, is an effective approach to improving hemodynamic parameters and functional class of patients with cardiac insufficiency.<sup>13-15</sup>

## MATERIAL AND METHODS

We undertook a prospective, open, descriptive study in consecutive patients at a clinic for the treatment of cardiac insufficiency, who, for a variety of causes, required definitive pacemaker implantation. The patients were informed of the need for an electrical cardiac stimulation device, and all patients signed an informed consent form before implantation. For all patients, biventricular devices were chosen, in accordance with the most recently published joint recommendations of the American College of Cardiology, the American Heart Association, and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, which emphasize the need for maintenance of atrioventricular synchrony. Of particular relevance for patients with cardiac insufficiency is the recommendation of biventricular stimulation (right atrial/right ventricular, DDD).<sup>10</sup>

During implantation, minimum frequency was noted, along with the frequency at which would occur automatic mode switch of DDD or DDDR to VDI (table 1). Also, arbitrarily noted, was a short atrioventricular delay that was adjusted later with echocardiographic measures, until the lowest possible grade of mitral insufficiency was reached.

Follow-up was conducted two months after implantation, in order to adjust stimulation parameters, such as output voltage, equipment sensitivity, measurement of stimulation thresholds and of sensing, and adjustment of atrioventricular delay in accordance with the aforementioned parameter of mitral insufficiency quantification. Afterwards, pacemakers were checked every 4 to 6 months.

**Table 1.** Letter code for pacemaker classification

Position	I	II	III	IV	V
<b>Category</b>	<b>Chamber paced</b>	<b>Chamber sensed</b>	<b>Response to sensing</b>	<b>Programmability and frequency modulation</b>	<b>Antitachyarrhythmia function</b>
Letters	O = none A = atrial V = ventricular  D = dual	O = none A = atrial V = ventricular  D = dual	O = none T = triggered I = inhibited  D = dual (both chambers)	O = none P = simple M = multiprogrammable  C = communicating R = modulation	O = none P = pacing (antitachyarrhythmia) S = shock D = dual
Manufacturer's designation	S = single	S = single			

Changes in functional class were evaluated based on 6-minute walks approximately six months after device implantation.

**Statistical analysis:** Continuous variables were expressed as averages  $\pm$  standard deviation and were analyzed by student-t test, with adjustments depending on sample size. Categorical variables are expressed as percentages.

## RESULTS

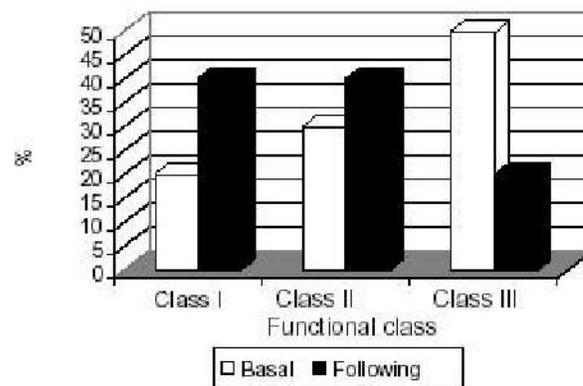
In two years, 10 pacemakers were implanted in patients at the Institute's clinic for cardiac insufficiency. Six of the patients were male, and four were women, with an average age of  $71.9 \pm 13.8$  years.

In five patients (50%) the reason for implantation was high-grade atrioventricular block; in two patients (20%), the cause was sinus node dysfunction; in two others, binodal disease (sinus dysfunction and atrioventricular block); and in one (10%), highly symptomatic sinus bradycardia.

In eight cases, biventricular equipment (DDD) was implanted; in one case, biventricular equipment with activity sensor for frequency adaptation (DDDR); and in the other case, characterized by intraatrial conduction delay and paroxysmal atrial fibrillation, the implanted device was adapted for biventricular and right ventricular stimulation. In one patient, with significant left ventricular dilatation and hypertrophy, the right ventricular electrode was placed in the outflow tract of the right ventricle.

The average duration of follow-up was  $15.7 \pm 7.4$  months with a range of 24 to 5 months. Left ventricular diastolic diameter before implantation,  $58 \pm 12$  mm, was reduced to  $55.7 \pm 12.3$  mm during follow-up ( $p=ns$ ). Systolic diameter did not change dramatically, either:  $41.2 \pm 11$  mm at implantation, compared with  $41.4 \pm 11.2$  at follow-up. Left ventricular ejection fraction was  $37.4 \pm 10.3\%$ , at entry, and  $37.1 \pm 11\%$  during follow-up.

In figure 1, changes in functional class can be noted. Table 2 displays characteristics of stimulation parameters. Automatic mode switch is programmed at a range of 130 to 160 beats per minute, depending on the output capacity of each patient, which, on average, is  $147 \pm 10.6$  bpm.



**Figure 1.** Changes in functional class.

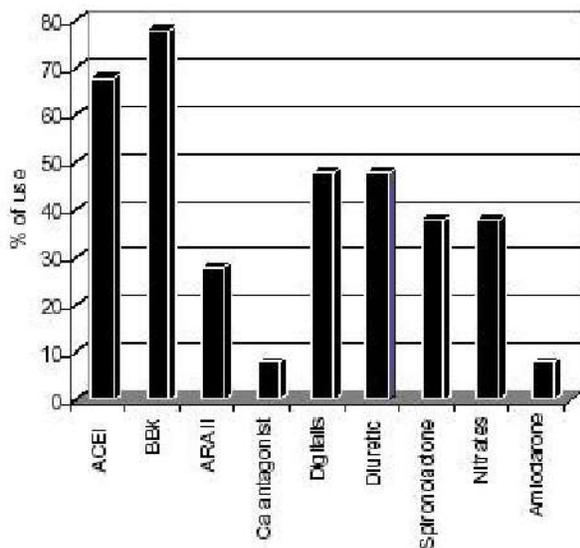
There was one death in the patient study group, which was secondary to community-acquired

pneumonia 9 months after pacemaker installation. There was no demonstrated data of associated endocarditis or cardiac disorders.

During follow-up, medication dosage was elevated depending on the clinical tolerance of the patient. Figure 2 outlays the percentages of medications used.

**Table 2.** Parameters of stimulation and pacemaker implantation

	Average $\pm$ SD	Range
AV Delay	118 $\pm$ 26.9 ms	70 to 80
CF min	68 $\pm$ 6.3 bpm	60 to 80
Impedance A	555.3 $\pm$ 136.5	381 to 775
Impedance V	578.2 $\pm$ 83	470 to 680
Threshold E A	0.67 $\pm$ 0.3 V	0.2 to 1.1
Threshold E V	0.4 $\pm$ 0.17 V	0.1 to 0.7
Duration of procedure	85 $\pm$ 28.4 min	60 to 150
Duration of fluoroscopy	4 $\pm$ 0.9 min	3 to 6
Duration of follow-up	15.7 $\pm$ 7.4 months	5 to 25



**Figure 2.** Medications used by patients.

## DISCUSSION

In general, the evolution of pacemakers was satisfactory. However, there were no notable improvements in many of the objective aspects of echocardiographic evaluation, as has been observed in other studies.<sup>16,17</sup> On the other hand, functional class has improved, although perhaps because of the size of the sample group, this has not been statistically significant, even when displaying a tendency ( $p=0.06$ ).

The reduction of atrioventricular intervals in dilated cardiomyopathies has as its final objective the reduction of telediastolic ventricular pressure, which, at long range, could induce a reduction of diastolic diameters to this level.<sup>13,18</sup> In this study, adjustments were made in accordance with the cited parameters and although there existed a tendency toward reduction of diameters, the difference was not significant and could even be explained by differences among observers during the echocardiographic studies.

Elevated minimum frequencies have the objective, on one hand, of compensation for short atrioventricular intervals, which imply a lower ventricular filling, and on the other hand, induction of antitachycardia pacing, which has been associated with reduction of paroxysmal supraventricular arrhythmias.<sup>19</sup>

For patients with cardiac insufficiency, the aforementioned objective is of great importance, at least in the case of atrial fibrillation, given that the loss of atrial contraction can be associated with a decrease of up to 30% in cardiac output, which signifies an important change in patients' functional class. In this study, only one patient experienced paroxysmal atrial fibrillation on two distinct occasions (at 3 and 5 months) after implantation. Both episodes lasted less than 24 hours, perhaps owing to the combination of amiodarone at low doses (100 mg/d) and antitachycardia pacing. These episodes were observed in the patient with biatrial stimulation who had experienced at least three episodes of atrial fibrillation in the three months previous to implantation. Although after 12 months of follow-up, atrial fibrillation has not been observed again, the patient receives a combined treatment of amiodarone, antihypertensives, and pacemaker stimulation.

The combination of adjustments for reduction of telediastolic ventricular pressure also has as its objective the reduction of paroxysmal atrial fibrillation, given that intraatrial pressure is an important determinant of the onset of arrhythmia.

The use of cardiac stimulators has permitted an adjustment of doses of beta-blockers to the maximum levels tolerated by patients, without compromising cardiac output because of bradycardia. As can be observed in figure 2, the percentage of patients in this clinic taking this class of pharmaceutical is much higher than the figure reported in the bibliography.<sup>20,21</sup>

Automatic mode switch helps prevent elevations in the ventricular frequencies of patients with rapid supraventricular arrhythmias. When the device detects that atrial frequency has exceeded a determined number of beats per minute, it reduces atrioventricular synchronization and stimulates the ventricle toward a fixed, programmed frequency. Once the device detects that atrial frequency has returned to its normal parameters, it readjusts itself to the mode of synchronized stimulation between atrium and ventricle. This function is programmable only in patients with conduction blocks, and offers as an advantage the prevention of drops in cardiac output caused by very short diastolic intervals, secondary to extremely rapid tachycardias.

Each of these manipulations permits an optimization of electrical cardiac stimulation in this group of patients, who for diverse reasons cannot be treated with biventricular resynchronization devices. In these cases, the combination of treatment adjustments (possible because of pacemakers and also, very clearly, because of beta-blockers) and pacemaker therapy explains the favorable changes in functional class.

The principal limitation of the study was its relatively low number of patients. The characteristics of these patients did not permit randomized selection, which would have allowed for comparison with a control group; nevertheless, the results obtained support the usefulness of this type of stimulation, which although not the most optimal from the hemodynamic point of view, does induce improvements in functional class. Equally, all patients had some form of anomaly in cardiac rhythm that made device implantation necessary. Based on this consideration, the improvement in symptoms of cardiac insufficiency could be considered a secondary gain, but nevertheless, this was one of the primary objectives of the study.

## CONCLUSION

Biventricular stimulation with parameters of atrioventricular delay, adjusted to the patient, in combination with medical treatment which is optimized owing to the very device, has a positive effect on functional class in patients with cardiac insuffi-

ciency and can be considered a treatment option for patients who cannot receive an optimal treatment.

## REFERENCES

- Francis G. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110(Suppl 7A):S37-46.
- Pacher R. Pathogenesis of heart failure. *Semin Nephrol* 2001;21(3):273-7.
- Orea A. Boletín Núm. 1. Sociedad Mexicana de Cardiología, Programa Nacional de Registro de la Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA), 2003.
- Santini M, Ricci R. Biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay: state of the art and perspectives. The European view. *Eur Heart J* 2002; 23(9):682-6.
- Abraham W, Hayes D. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108(21):2596-603.
- Lau CP, Barold S, Tse H, Lee K, Chan H, Fan K, et al. Advances in devices for cardiac resynchronization in heart failure. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;9(2):167-81.
- Stellbrink C, Breithardt O, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1957-65.
- Daoud E, Kalbfleisch S, Hummel J, Weiss R, Augustini R, Duff S, et al. Implantation techniques and chronic lead parameters of biventricular pacing dual chamber defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(10):964-70.
- Vardas P. Pacing follow-up techniques and trouble shooting during biventricular pacing. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;9(2):183-7.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein A, Freedman R, Hayes D, Hlatky M, et al. ACC/AHA/NASPE guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2002;106:2145-61.
- Saba S. Understanding electrical propagation in heart failure: a necessary step for optimal electromechanical rejuvenation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(2):142-3.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alesi C, et al. Long term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(12):2117-24.
- Capucci A, Romano S, Puglisi A, Santini M, Pagani M, Cazzini R, et al. Dual chamber pacing with optimal AV delay in congestive heart failure: a randomized study. *Europace* 1999;1(3):174-8.
- Gold M, Feliciano Z, Gottlieb S, Fisher M. Dual chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):967-73.
- Scanu P, Lecluse E, Michel L, Bureau G, Saloux E, Cleron S, et al. Effets de la stimulation cardiaque double chambre temporaire dans l'insuffisance cardiaque refractaire. *Arch Mal Coeur* 1996;89(12):1643-9.
- Sassone B, De Simone N, Parlantelli G, Tortorici R, Biancoli S,

- Di Pasquale G. Pacemaker induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital Heart J* 2001;2(6):441-8.
17. Gold M, Brockman R, Peters R, Olsovsky M, Shorosky S. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000 85(9):1106-9.
18. Sancho M, Salvador A, Olague J. Determinación por técnica de Doppler de la importancia hemodinámica del ajuste de la sincronía auriculoventricular y del incremento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio en estimulación bicameral. *Rev Esp Cardiol* 1990;43(Supl 2):76-83.
19. Deharo J, Macaluso G, Djiane P. Les systèmes de protection des stimulateurs double chambre contre les arythmies atriales. *Arch Mal Coeur* 1996;89(4):465-70.
20. Cosín J, Hernández A. Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(Supl 1):22-31.
21. Dujardin J, Hanania G, Mialet G, Bounhoure J, Gallois H. Registre des insuffisants cardiaques hospitalisés en 2000. Données du collège national des cardiologues des hôpitaux généraux. *Arch Mal Coeur* 2002;95(Spec 4):7-10.

## **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](mailto:dlmius@terra.com.mx)



## Diagnóstico y evaluación de la hemorragia subaracnoidea e intraparenquimatosa no traumática con tomografía computada y angiografía cerebral. Experiencia en el Hospital 1° de Octubre, ISSSTE

Enrique Granados Sandoval,\* Agustín Trejo Pimentel,\* Irma Elizalde Acosta,\*\* Claudia Sandoval González,\*\*\* Enrique Escalante Rodríguez,\* Gustavo A. Casian Castellanos\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la capacidad de detección de una hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma cerebral con tomografía axial computada (TAC) se ha estimado entre 60 y 100% en la fase aguda.

**Objetivo:** evaluar la relación existente entre el tamaño, configuración y sitio de rotura aneurismática intracraneal con el grado de extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea en la clasificación de Fisher y su correlación clínica en la escala de Hunt y Hess.

**Material y métodos:** se determinó la existencia de rotura aneurismática intracraneal en 10 pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en el Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE con tomografía axial computada y angiografía cerebral, ya que ambos procedimientos dan suficiente información que permite al neurocirujano tomar una decisión racional en cuanto al pronóstico y tratamiento a seguir por su alta sensibilidad y confianza diagnóstica.

**Resultados:** la mayor incidencia prevaleció en la cuarta y sexta décadas de la vida con predominio del sexo femenino; el sitio de mayor presentación aneurismática fue la circulación anterior del polígono de Willis en 90% de los casos (arteria comunicante anterior-40%, arteria cerebral media-40% y arterias pericallosas-10%).

**Conclusiones:** se estableció que la extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática intracraneal se asoció con mayor deterioro neurológico, independientemente de la localización, tamaño y morfología del aneurisma, con un porcentaje global de defunciones del 60% con supervivencia del 40% de los casos estudiados.

**Palabras clave:** hemorragia subaracnoidea, tomografía computada, angiografía cerebral.

### ABSTRACT

**Background:** The ability of computed axial tomography to detect subarachnoid hemorrhage due to rupture intracranial aneurysms is estimated to be of 60%-100% in the acute phase.

**Objective:** To assess the relationship between size, configuration and place of intracranial aneurysm rupture with the degree of tomographic extension of the subarachnoid hemorrhage in the classification of Fisher and their clinical correlation in the scale of Hunt and Hess.

**Material and methods:** We determined the existence of rupture intracranial areurysms in 10 patients with subarachnoid hemorrhage not traumatic in the Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE, using as diagnostic method the axial computed tomography and the cerebral angiography, since both procedures give the enough information permitting to the neurosurgeons make a rational decision about the prognosis and therapy due to their high sensitivity and diagnostic reliability.

**Results:** The highest incidence prevailed from the fourth to the sixth decades of the life, affecting with more frequency to the feminine sex; the most frequent place of presentation of aneurysms was the anterior circulation of the polygon of Willis in 90% of the cases (anterior communicant artery: 40%, middle cerebral artery: 40% and pericallosa artery: 10%).

**Conclusions:** The extension tomography of the subarachnoid hemorrhage due to rupture intracranial aneurysms is related to a higher neurological deterioration independently of the localization, size and morphology of the aneurysms, with an overall percentage of deaths of 60% with a survival rate of 40% of the studied cases.

**Key words:** subarachnoid hemorrhage, computed tomography, brain angiography.

La hemorragia cerebral no traumática puede producirse por diversas enfermedades. La hemorragia subaracnoidea no traumática representa 5% de los trastornos cerebrovasculares y de estos 80 al 90% se deben a la rotura de un aneurisma intracraneal.<sup>1</sup>

La incidencia de hemorragia subaracnoidea secundaria a la rotura aneurismática se estima en 10 a 11 casos por 100,000 habitantes por año y, de acuerdo con Pakarinen, 0.4 al 0.6% e índice de rotura de 0.54% en un estudio de 2,944 casos de polígono de Willis obtenidos de autopsias en diversos servicios de anatomía patológica del Distrito Federal.<sup>2</sup>

La magnitud de la gravedad de este fenómeno es tal que, de acuerdo con los datos publicados por Foegelholm: 50% de los pacientes fallecen antes de llegar al hospital, 25% mueren durante las primeras horas de su hospitalización y sólo 25% reciben tratamiento quirúrgico. De estos, 50% mueren durante el acto quirúrgico o inmediatamente después y de los que sobreviven sólo 50% regresan a sus ocupaciones sin ningún déficit neurológico.<sup>3</sup>

La incidencia de aneurisma intracraneal en la población general es de alrededor del 2% (límites 0.2-9%).<sup>4</sup>

Los aneurismas suceden en 85% de los casos en la parte anterior del polígono de Willis y en la carótida interna y sus ramas, y 15% en el sistema vértebro basilar.

Existe mayor riesgo de rotura para los aneurismas intracraneales de entre 5 y 15 mm de diámetro, aunque el riesgo se inicia en los que alcanzan 3 mm de diámetro. De acuerdo con algunas series el riesgo crítico de rotura se establece a los 4 mm.<sup>5</sup>

La rotura aneurismática está determinada por una ecuación de enorme complejidad que incluye factores como las configuraciones de presión, el grosor, elasticidad y fuerza tensil de la pared, así como el diámetro y geometría del aneurisma, su lumen y la arteria de la cual se originan.<sup>6</sup>

La hemorragia subaracnoidea suele manifestarse como cefalea intensa de aparición súbita. La salida de sangre hacia el espacio subaracnoideo produce vasoespasmo con reducción del flujo sanguíneo en el encéfalo, causa principal de incapacidad y de muerte en el caso de la rotura de un aneurisma intracraneal.<sup>1,3,4</sup>

La capacidad de detección de una hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma cerebral a través de la tomografía axial computada se estima entre 60 y 100% en la fase aguda; permite demostrar el sitio que sangra y la cuantía de la hemorragia. Además, la existencia o no de acumulaciones importantes de sangre que producen fenómenos de compresión o desplazamientos de las estructuras intracraneales. La tomografía axial computada puede utilizarse para detectar aneurismas intracraneales con más de 5 mm de diámetro. La angiografía cerebral diagnóstica en el paciente con hemorragia subaracnoidea no traumática permite identificar la existencia y la localización del aneurisma, definir la capacidad potencial de circulación colateral al cerebro, valorar el vasoespasmo y como antecedente indispensable para planear la intervención quirúrgica.

#### HALLAZGOS TOMOGRAFICOS. CLASIFICACION DE FISHER

Grado I	No hay sangre detectable por medio de la tomografía computada
Grado II	Disposición local o difusa de la sangre en el espacio subaracnoideo, sin coágulos y una capa vertical de sangre de menos de 1 mm
Grado III	Coágulos localizados en el espacio subaracnoideo y capa vertical de sangre de más de 1 mm
Grado IV	Sangre intracerebral o intraventricular

\* Médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud y Hospital General 1º de Octubre, ISSSTE.

\*\* Médico residente, servicio de rayos X.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de rayos X.

\*\*\*\* Jefe del servicio de rayos X.  
Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Enrique Granados Sandoval. Norte 72-B núm. 6016, Col. Aragón Inguarán, CP 07820, México, DF. Tel.: 5771-3935.

E-mail: [publibag@prodigy.net.mx](mailto:publibag@prodigy.net.mx) / [publigs@terra.com.mx](mailto:publigs@terra.com.mx)

Recibido: octubre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

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

## MATERIAL Y MÉTODO

A todos los pacientes enviados por los médicos del servicio de urgencias de adultos, con diagnóstico clínico de hemorragia subaracnoidea no traumática, se les realizó la tomografía axial computada con un equipo de tercera generación, marca General Electric y Shimatzu helicoidal en fase simple y contrastada. Se utilizaron 100 cc de medio de contraste hidrosoluble, iodado, no iónico, intravenoso, de tipo iopamiron administrado como infusión continua, con inyector a 2 cc por segundo.

### Rutina para la exploración de cráneo

Cortes axiales de base de 5 mm de grosor por 5 mm de avance de la mesa y los de la convexidad de 10 mm de grosor y 10 mm de avance de la mesa.

Luego de realizar la tomografía axial computada y confirmar la existencia de hemorragia subaracnoidea, se programó y preparó al paciente para realizarle la angiografía cerebral, misma que se efectuó en una sala de radiología con fluoroscopia directa, marca Phillips, tipo Diagnost 90's, con telemando y puck marca Siemens. Se realizó con la técnica de Seldinger.

Después que se canalizó la arteria deseada (carótida derecha e izquierda y vertebral derecha e izquierda), se introdujeron 10 mL de medio de contraste hidrosoluble Optiray mediante presión constante manual, con toma secuencial de placas (en promedio de 6 a 8 placas por proyección deseada). Las proyecciones para ambas arterias carótidas serán: anteroposterior, lateral y oblicua de cráneo, derecha e izquierda, según sea el caso. Las proyecciones para ambas arterias vertebrales serán anteroposterior y lateral de cráneo, derecha e izquierda, según el caso. El tiempo de fluoroscopia en la realización de la angiografía cerebral está en el rango de los 10 a 12 minutos.

## RESULTADOS

De los 10 pacientes estudiados en el lapso comprendido del 1 de septiembre de 1999 al 31 de octubre de 2001, los rangos de edad fluctuaron entre 12 y 70 años, con edad promedio de 49 años.

Se analizaron 10 estudios de tomografía computada y angiografía cerebral de pacientes enviados al

servicio de radiología e imagen por el servicio de urgencias de adultos de esta unidad, con diagnóstico inicial de hemorragia subaracnoidea. Su frecuencia, en relación con el sexo fue de: seis pacientes femeninas (60%) y cuatro pacientes del sexo masculino (40%).

En la escala de Hunt y Hess para gradación clínica de la hemorragia subaracnoidea se encontraron, en orden de frecuencia, seis pacientes con grado IV (60%); dos pacientes con grado II (20%); una paciente con grado I (10%) y otra paciente con grado III (10%).

En la valoración tomográfica de la extensión de la hemorragia subaracnoidea, en la gradación de Fisher,



**Figura 1.** Corte axial de tomografía computada en donde se observa el área hiperdensa que corresponde a un aneurisma roto de la arteria cerebral media derecha, con sangre en las cisternas y el espacio subaracnoideo con comunicación al cuarto ventrículo. (Fisher IV).



**Figura 2.** Corte axial de tomografía computada que muestra un aneurisma roto, comunicado a los ventrículos laterales (Fisher IV).



**Figura 3.** Aneurisma roto de la arteria cerebral anterior derecha, con hemorragia subaracnoidea y comunicada al sistema ventricular.



**Figura 4.** Tomografía computada con corte axial con aneurisma roto de la arteria cerebral anterior, comunicada a los ventrículos (Fisher IV).

se encontró en orden de frecuencia, seis pacientes con grado IV (60%); dos pacientes con grado III (20%); dos pacientes con grado II (20%); y ningún paciente con grado I (cuadro 1 y figuras 1 a la 4).

**Cuadro 1.** Extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea en grados de Fisher (frecuencia)

Fisher	Número de pacientes	%
I	0	0
II	2	20
III	2	20
IV	6	60

En las 10 tomografías y angiografías cerebrales analizadas se encontró no más de un aneurisma en cada paciente.

Por lo que se refiere a la localización topográfica de los aneurismas encontrados, el sitio de mayor presentación lo ocuparon, en orden de frecuencia: la arteria comunicante anterior con cuatro casos (40%); arteria cerebral media con otros cuatro casos (40%) de los cuales tres aneurismas se presentaron en la arteria cerebral media izquierda y un aneurisma en la arteria cerebral media derecha; arteria comunicante posterior izquierda con un caso (10%) y arteria pericallosa izquierda con un caso (10%) [figuras 5 y 6].

Los aneurismas se ubicaron, con mayor frecuencia, en la circulación anterior del polígono de Willis en 90% y en la circulación posterior en 10% (cuadro 2 y figuras 3, 5, 7 y 8).

**Cuadro 2.** Frecuencia de los aneurismas según su localización

Arteria involucrada	Número de casos	%
Comunicante anterior	4	40
Cerebral media	4	40
Comunicante posterior	1	10
Pericallosa	1	10

Se analizaron la morfología y el diámetro angiográficos de los 10 casos de aneurismas, donde se obtuvieron: dos aneurismas de aspecto fusiforme; uno en la arteria comunicante anterior y otro en la arteria cerebral media izquierda, de 20 mm de diámetro (20% del total de los aneurismas estudiados); dos aneurismas de 7 mm de diámetro, uno en la arteria comunicante anterior y otro en la arteria pericallosa



**Figura 5.** Corte axial de tomografía computada en donde se aprecia una lesión redondeada de 20 mm, hiperdensa, de tipo vascular, en relación con el aneurisma de la arteria comunicante anterior derecha.

izquierda, de aspecto fusiforme y esférico, respectivamente (20%); un aneurisma esférico de 8 mm de diámetro en la arteria cerebral media derecha (10%); un aneurisma fusiforme de 10 mm de diámetro en la arteria cerebral media izquierda (10%); un aneurisma esférico de 9 mm de diámetro en la arteria comunicante anterior (10%); un aneurisma fusiforme de 15 mm de diámetro en la arteria comunicante anterior (10%); un aneurisma esférico de 18 mm de diámetro en la arteria comunicante anterior (10%) [figuras 2, 7 y 9].

En relación con el diámetro de los aneurismas pequeños (<12 mm), grandes (12 a 25mm) y gigantes (más de 25) se obtuvieron: seis aneurismas pequeños (60%); cuatro aneurismas grandes (60%); cuatro aneurismas grandes (40%) y ningún aneurisma gigante.

Por lo que se refiere a la frecuencia del aspecto morfológico de los aneurismas estudiados se encontraron cinco fusiformes (50%) y cinco esféricos (50%) [figuras 5 y 10].



**Figura 6.** Corte sagital en reconstrucción multiplanar que permite apreciar el tamaño y la extensión del aneurisma.



**Figura 8.** Arteriografía cerebral anteroposterior que muestra un aneurisma de la arteria comunicante anterior.



**Figura 7.** Corte axial de tomografía computada que muestra un aneurisma de la arteria comunicante anterior izquierda.



**Figura 9.** Aneurisma gigante de la arteria comunicante anterior derecha.



**Figura 10.** Arteriografía cerebral en proyección sagital que muestra un aneurisma de la arteria comunicante anterior derecha.

En la valoración entre la extensión tomográfica por grados de la hemorragia subaracnoidea y el diámetro aneurismático estimado por la angiografía se observó que el grado II se relacionó con aneurisma de 8 y 9 mm (pequeños); el grado III con aneurisma de 11 y 15 mm de diámetro (pequeños y grandes); el grado IV se relacionó con aneurismas de 7, 10, 18 y 20 mm de diámetro (pequeños y grandes). Ningún paciente tuvo hemorragia subaracnoidea grado I.

En cuanto al porcentaje de defunción y supervivencia se encontró que cuatro pacientes (40%), todos con Fisher grado IV, fallecieron durante el periodo prequirúrgico, y sólo a seis pacientes (60%) se les practicó clipaje intracraneal. Un paciente (10%) con Fisher grado III falleció durante el periodo postoperatorio mediato. El porcentaje de defunción global fue del 60% (seis pacientes), con un porcentaje de supervivencia del 40% (4 pacientes) [figuras 4 y 5].

#### ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este estudio se incluyeron y analizaron 10 casos de hemorragia subaracnoidea consecutiva a la rotura de aneurisma intracraneal por tomografía y angiografía cerebral. La edad media de presentación fue de 49 años, con una mínima de 12 años y máxima de 70 años. Se observó mayor incidencia en la cuarta y sexta décadas de la vida, con predominio en el sexo femenino (60%), situación que es congruente con lo reportado en series previas.

Se encontró correlación en la extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea en grados de Fisher.

El mayor deterioro neurológico del paciente, según la escala de Hunt y Hess, fue en 20% de los casos. Dos pacientes tuvieron Fisher grado II con una escala de Hunt y Hess (HH) grado I y II, respectivamente; otro 20% de los casos mostró un Fisher grado III con una escala de HH grado II y III, respectivamente, y 60% de los casos restantes (6 pacientes) mostraron un Fisher grado IV con una escala de Hunt y Hess grado IV.<sup>1,3,4</sup>

En todas las tomografías computadas realizadas a pacientes con hemorragia subaracnoidea se sospechó rotura de aneurisma, hecho que se confirmó en la totalidad de los casos por angiografía cerebral.

En las angiografías analizadas se encontró no más de un aneurisma por paciente, mismos que se ubicaron con mayor frecuencia en la circulación anterior del polígono de Willis en 90% y en la circulación posterior en 10%. El sitio topográfico de origen para cada aneurisma, en orden de frecuencia fue, en primer lugar, la arteria comunicante anterior en cuatro casos (40%), la arteria cerebral media en otros cuatro casos (40%), la arteria pericallosa izquierda con un caso (10%) y la arteria comunicante posterior con otro caso (10%).<sup>1,4</sup>

En cuanto al análisis del tamaño de los aneurismas estimados por angiografía, se observó que el diámetro mayor de todos los aneurismas sobrepasó el riesgo crítico de rotura de 3 mm (según varias series) de los cuales los aneurismas de pequeño tamaño (menor a 12 mm) ocuparon el primer lugar en frecuencia con 60%, seguidos de los aneurismas grandes (diámetro de 12 a 25 mm) los cuales correspondieron al 40% de los casos (cuatro pacientes). No se detectaron aneurismas gigantes (diámetro mayor a 25 mm). No se estableció relación alguna entre el diámetro del aneurisma y la extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea, a pesar de que el riesgo se inicia en los que alcanzan los 3 mm.

Se observaron dos formas de aneurismas, de las cuales 50% correspondieron a aneurismas fusiformes, mientras que el otro 50% correspondió a aneurismas esféricos. No se encontró relación con la extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea.<sup>5</sup>

El porcentaje global de defunción fue del 60% (6 pacientes) de los cuales el mayor porcentaje se observó en el periodo preoperatorio en cuatro pacientes (66.6%) seguido de un paciente (16.6%) en el periodo transoperatorio y otro paciente (16.6%) en el postoperatorio mediato.

## CONCLUSIÓN

La utilización de la tomografía axial computada como primer método de diagnóstico en la detección de la hemorragia subaracnoidea aguda y en el aneurisma mayor de 5 mm de diámetro, resulta de gran importancia por su alta sensibilidad y confiabilidad diagnóstica estimada en más del 90%, lo que permite demostrar el sitio de sangrado y la extensión de la hemorragia, si se comunica con el sistema ventricular o cuántas cisternas involucra.

En la actualidad, la angiografía cerebral es el método de elección para la detección de aneurismas intracraneales, con una sensibilidad y especificidad del 100%, lo que permite identificar la localización, número, tamaño y morfología del aneurisma; además, definir y valorar el potencial de la circulación colateral del cráneo y el vasoespasmo; es indispensable para planear la intervención quirúrgica.

Ambos procedimientos diagnósticos (tomografía axial computada y angiografía cerebral) aportan la suficiente información que permite al neurocirujano tomar una decisión racional en cuanto al pronóstico y terapia a seguir.

El sitio más frecuente de presentación de los aneurismas encontrados en este estudio resultó ser la arteria comunicante anterior a la arteria cerebral media, con mayor frecuencia en la circulación anterior del polígono de Willis en 90% de los casos. La mayor incidencia prevaleció en la cuarta y sexta décadas de la vida, con predominio del sexo femenino.

La extensión topográfica de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismas se asoció con mayor deterioro neurológico del paciente, independientemente de la localización, diámetro y morfología del aneurisma.

El porcentaje global de defunción en este estudio fue del 60%, sobre todo durante el periodo prequirúrgico y en los pacientes con la mayor extensión de hemorragia subaracnoidea. La incidencia de supervivencia al periodo posquirúrgico mediato fue del 40%.

## REFERENCIAS

1. Osborn AG. *Neurorradiología Diagnóstica*. 2ª ed. Madrid: Mosby, 1996; p: 934.
2. Escobar AH. *Neurología, neurocirugía. aneurismas intracraneales*. 1ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1997; p: 388.
3. Kliriga E, Chávez G. Hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma intracraneal. *Revista Mexicana IMSS* 1985; 23:103-7.
4. Latchaw RE. Diagnóstico por imagen en resonancia magnética y tomografía computarizada de cabeza, cuello y columna. Volumen I. 2ª ed. Madrid: Mosby, 1994; p: 836.
5. Kasell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983;12(3):291-7.
6. Susuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. *J Neurosurg* 1978;48:505-14.
7. Heiliken JP, Brink, Vannier MW. *CT Radiology* 1993; 189: 647-56.
8. Napel S, Marks MP, Rubin GD, et al. CT angiography with spiral CT and maximum intensity. *Radiology* 1992;185: 27-103.
9. Tello R, Hatnell G. Tailored timing as a critical factor in CT angiography. *Radiology* 1994;192(7):17-22.
10. Gray L, Kalles D, Chotas HC, et al. Volume-rendered 3-D of de circle of Willis for detection of aneurysm hemorrhage. *Radiology* 1993;195(189):138.



## Diagnosis and evaluation of nontraumatic subarachnoid and intraparenchymal hemorrhage, using computed tomography and cerebral angiography. Experience at the Hospital 1° de Octubre of the ISSSTE

Enrique Granados Sandoval,\* Agustín Trejo Pimentel,\* Irma Elizalde Acosta,\*\* Claudia Sandoval González,\*\*  
Enrique Escalante Rodríguez,\* Gustavo A. Casian Castellanos\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la capacidad de detección de una hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma cerebral con tomografía axial computada (TAC) se ha estimado entre 60 y 100% en la fase aguda.

**Objetivo:** evaluar la relación existente entre el tamaño, configuración y sitio de rotura aneurismática intracraneal con el grado de extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea en la clasificación de Fisher y su correlación clínica en la escala de Hunt y Hess.

**Material y métodos:** se determinó la existencia de rotura aneurismática intracraneal en 10 pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en el Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE con tomografía axial computada y angiografía cerebral, ya que ambos procedimientos dan suficiente información que permite al neurocirujano tomar una decisión racional en cuanto al pronóstico y tratamiento a seguir por su alta sensibilidad y confianza diagnóstica.

**Resultados:** la mayor incidencia prevaleció en la cuarta y sexta décadas de la vida con predominio del sexo femenino; el sitio de mayor presentación aneurismática fue la circulación anterior del polígono de Willis en 90% de los casos (arteria comunicante anterior-40%, arteria cerebral media-40% y arterias pericallosas-10%).

**Conclusiones:** se estableció que la extensión tomográfica de la hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática intracraneal se asoció con mayor deterioro neurológico, independientemente de la localización, tamaño y morfología del aneurisma, con un porcentaje global de defunciones del 60% con supervivencia del 40% de los casos estudiados.

**Palabras clave:** hemorragia subaracnoidea, tomografía computada, angiografía cerebral.

### ABSTRACT

**Background:** The ability of computed axial tomography to detect subarachnoid hemorrhage due to rupture intracranial aneurysms is estimated to be of 60%-100% in the acute phase.

**Objective:** To assess the relationship between size, configuration and place of intracranial aneurysm rupture with the degree of tomographic extension of the subarachnoid hemorrhage in the classification of Fisher and their clinical correlation in the scale of Hunt and Hess.

**Material and methods:** We determined the existence of rupture intracranial areurysms in 10 patients with subarachnoid hemorrhage not traumatic in the Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE, using as diagnostic method the axial computed tomography and the cerebral angiography, since both procedures give the enough information permitting to the neurosurgeons make a rational decision about the prognosis and therapy due to their high sensitivity and diagnostic reliability.

**Results:** The highest incidence prevailed from the fourth to the sixth decades of the life, affecting with more frequency to the feminine sex; the most frequent place of presentation of aneurysms was the anterior circulation of the polygon of Willis in 90% of the cases (anterior communicant artery: 40%, middle cerebral artery: 40% and pericallosa artery: 10%).

**Conclusions:** The extension tomography of the subarachnoid hemorrhage due to rupture intracranial aneurysms is related to a higher neurological deterioration independently of the localization, size and morphology of the aneurysms, with an overall percentage of deaths of 60% and a survival rate of 40% in the studied cases.

**Key words:** subarachnoid hemorrhage, computed tomography, brain angiography.

\* Médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud y Hospital General 1° de Octubre del ISSSTE.

\*\* Médico residente, servicio de rayos X.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de rayos X.

\*\*\*\* Jefe del servicio de rayos X.  
Hospital Juárez de México.

Correspondence: Dr. Enrique Granados Sandoval. Norte 72-B núm. 6016, Col. Aragón Inguarán, CP 07820, México, DF. Tel.: 5771-3935.

E-mail: [publibag@prodigy.net.mx](mailto:publibag@prodigy.net.mx)/[publigs@terra.com.mx](mailto:publigs@terra.com.mx)  
Recibido: octubre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

Translation: Tim Anderson

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

**N**on-traumatic cerebral hemorrhage is caused by various illnesses. Non-traumatic subarachnoid hemorrhage represents 5% of all cerebrovascular disorders and among these, 80 to 90% are the result of intracranial aneurysm rupture.<sup>1</sup>

The incidence of subarachnoid hemorrhage secondary to aneurysm rupture is estimated to be 10 to 11 cases per 100 thousand persons per year and, according to Pakarinen, 0.4% to 0.6%. A study of 2,994 cases of Circle of Willis obtained from autopsies at various pathological anatomy services in the Federal District of Mexico (DF),<sup>2</sup> determined a rupture index of 0.54%.

The magnitude of this phenomenon is such that, according to data published by Fogelholm, 50% of patients die before hospital arrival, 25% die during the first few hours of hospitalization, and only 25% receive surgical treatment. Among these patients, 50% die during surgery or immediately afterwards, and of those who survive, only 50% return to full activity without some form of neurological deficit.<sup>3</sup>

The incidence of intracranial aneurysm in the general population is approximately 2% (limits 0.2% to 9%).<sup>4</sup>

In 85% of all cases, aneurysms occur in the anterior part of the Circle of Willis, and in the internal carotid and its branches, while 15% occur in the vertebral-basilar system.

A greater risk of rupture exists in intracranial aneurysms with a diameter between 5 mm and 15 mm, although risk begins at a diameter of 3 mm. According to various reports, critical risk of rupture is established at a diameter of 4 mm.<sup>5</sup>

Aneurysm rupture is determined by an equation of enormous complexity that includes configurations such as pressure, thickness, elasticity, and tensile force of the wall, as well as diameter and geometry of the aneurysm, its lumen, and its artery of origin.<sup>6</sup>

Subarachnoid hemorrhage often manifests as an intense cephalic disorder of sudden appearance. The outflow of blood towards the subarachnoid space produces vasospasm with reduction of blood flow to the brain, which is the principal cause of incapacity and death in the case of intracranial aneurysm rupture.<sup>1,3,4</sup>

With computed axial tomography, detection capacity of subarachnoid hemorrhage caused by cerebral

aneurysm rupture is estimated at between 60% and 100% during acute phase. This technique permits demonstration of the site of bleeding and the extent of hemorrhaging, and of the existence, or absence, of significant accumulations of blood that produce compression phenomena, or shifting of intracranial structures. Computed axial tomography can be used to detect intracranial aneurysms with a diameter of more than 5 mm. Diagnostic cerebral angiography in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhaging permits identification of the existence and location of the aneurysm, definition of potential capacity of collateral circulation of the brain, evaluation of vasospasm, and serves as an indispensable base of material for the planning of surgical intervention.

#### **TOMOGRAPHIC FINDINGS, FISHER CLASSIFICATION**

Grade I	No blood detected by computed tomography
Grade II	Diffuse deposition of blood in subarachnoid space, without clots, and vertical layer of blood less than 1 mm thick
Grade III	Clot in subarachnoid space and/or vertical layers of blood 1mm or greater in thickness
Grade IV	Diffuse or no subarachnoid blood, but with intracerebral or intraventricular clots

#### **MATERIAL AND METHODS**

For all patients sent to the adult urgent care service, with clinical diagnosis of nontraumatic subarachnoid hemorrhage, computed axial tomography was performed with a third generation system (General Electric and Shimadzu, simple and contrast phase). 100 cc of hydrosoluble, iodinated, nonionic contrast medium of Iopamiron type, was administered by injector, as continuous intravenous infusion at 2 cc per second.

#### **Routine for cranial exploration**

Axial slice thickness/table advance of 5mm, with convexity thickness/table advance of 10 mm.

After subarachnoid hemorrhage was confirmed by computed axial tomography, the patient was prepared for cerebral angiography, performed in a radiology laboratory with direct fluoroscopy (Phillips Diagnost-90, with telecontrol and Siemens puck, by Seldinger Technique).

After accessing the desired artery (right and left carotid, and right and left vertebral) 10mL of Optiray hydrosoluble contrast medium was introduced by constant manual pressure, with sequential plaque image acquisition (on average 6 to 8 plaques per projection). Projections for both carotid arteries were: anteroposterior, lateral and oblique cranial, right and left, depending on the case. Projections for both vertebral arteries were anteroposterior and lateral cranial, right and left, depending on the case. Duration of fluoroscopy in performance of cerebral angiography was between 10 and 12 minutes.

## RESULTS

Of the 10 patients studied during the period from September 1, 1999, to October 31, 2001, age range fluctuated between 12 and 70 years, with an average of 49 years.

Ten studies were analyzed of computed tomography and cerebral angiography of patients sent to the radiation and imaging service by the center's adult urgent care service, with initial diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Frequency, with regard to gender, was six female patients (60%) and four male patients (40%).

In Hunt and Hess scale for subarachnoid hemorrhage, the following scores were reported, in order of frequency: six patients with Grade IV (60%); two patients with Grade II (20%); one patient with Grade I (10%) and one patient with Grade III (10%).

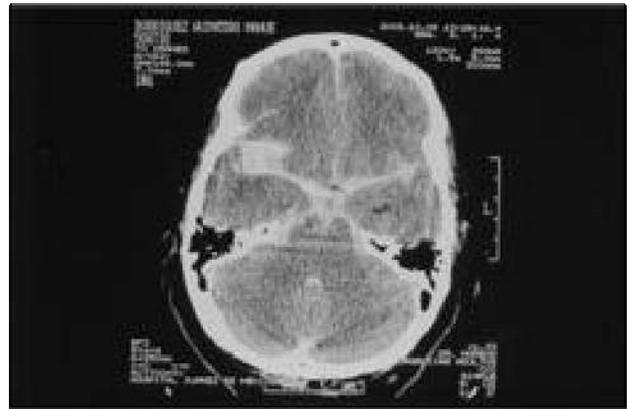
In tomographic evaluation of the extension of subarachnoid hemorrhage, by the Fisher Grading Scale, the following results were reported, in order of frequency: six patients with Grade IV (60%); two patients with Grade III (20%); two patients with Grade II (20%); and none with Grade I. (Table 1 and figures 1 to 4).

In the 10 tomographies and cerebral angiographies analyzed, no more than one aneurysm was found in each patient.

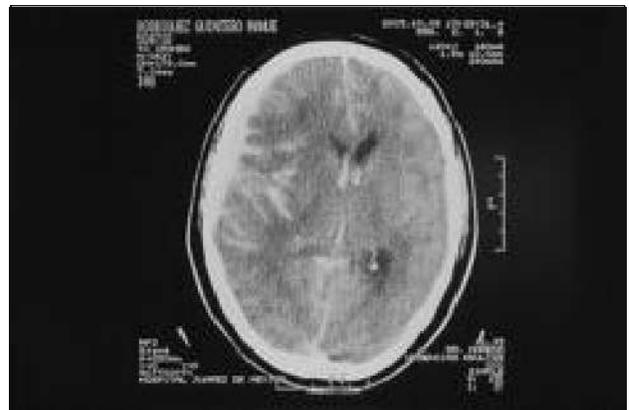
**Table 1.** Tomographic extension of subarachnoid hemorrhage in Fisher scales (frequency)

Fisher	Number of patients	%
I	0	0%
II	2	20%
III	2	20%
IV	6	60%

With respect to topographic location of detected aneurysms, the most common sites of presentation were, in order of frequency: anterior communicating artery, with four cases (40%); middle cerebral artery, with four cases (40%) (of which three aneurysms presented in the left middle cerebral artery and one in the right middle cerebral artery); left posterior communicating



**Figure 1.** Computed tomography (CT) axial slice showing hyperdense area corresponding to a ruptured aneurysm of the right middle cerebral artery, with blood in the cisterns and in the subarachnoid space communicating with the fourth ventricle. (Fisher IV).



**Figure 2.** CT axial slice showing ruptured aneurysm, communicating with lateral ventricles (Fisher IV).



**Figure 3.** Ruptured aneurysm of the right anterior cerebral artery, with subarachnoid hemorrhage, communicating with the ventricular system.



**Figure 5.** CT axial slice showing rounded lesion of 20 mm, hyperdense, vascular type, related to aneurysm of the right anterior communicating artery.



**Figure 4.** CT axial slice with ruptured aneurysm of the anterior cerebral artery, communicating with ventricles (Fisher IV).



**Figure 6.** Sagittal slice in multiplanar reconstruction which permits aneurysm's observation of size and extension.

artery, with one case (10%); and left pericallosal artery, with one case (10%) (figures 5 and 6).

Aneurysms were most often located in anterior circulation of the Circle of Willis (90%) and in the posterior circulation (10%) (table 2, figures 3, 5, 7 and 8).

**Table 2.** Frequency of aneurysms, by location.

Artery involved	Number of cases	%
Anterior communicating	4	40
Middle cerebral	4	40
Posterior communicating	1	10
Pericallosal	1	10

Morphology and angiographic diameter were analyzed in the 10 cases of aneurysm, in which the following classifications were determined: two aneurysms of fusiform aspect; one in the anterior communicating artery, and another in the left middle cerebral artery, with a diameter of 20mm (20% of the aneurysms studied); two aneurysms with diameter of 7mm, one in the anterior communicating artery and the other in the left pericallosal artery, of fusiform and spherical aspect, respectively (20%); one spherical aneurysm with diameter of 8mm in the right middle cerebral artery (10%); one fusiform aneurysm with

diameter of 10mm in the left middle cerebral artery (10%); one spherical aneurysm with diameter of 9mm in the anterior communicating artery (10%); one fusiform aneurysm with diameter of 15mm in the anterior communicating artery (10%); and one spherical aneurysm with diameter of 18mm in the anterior communicating artery (10%) (figures 2, 7 and 9).

With respect to diameter, divided into categories of small (<12mm), large (12mm to 25mm), and giant aneurysms (greater than 25mm), the following

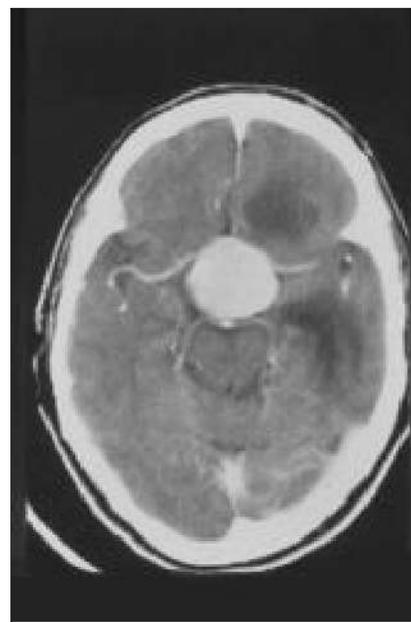
measurements were recorded: six small aneurysms (60%), four large aneurysms (40%), and no giant aneurysms.

With reference to morphological aspect of the aneurysms studied, five were fusiform (50%) and five spherical (50%) (figures 5 and 10).

In the evaluation between tomographic extension by grades of subarachnoid hemorrhage and aneurysm diameter as estimated by angiography, it was observed that Grade II was related with aneurysms of a diameter



**Figure 7.** CT axial slice showing aneurysm of the left anterior communicating artery.



**Figure 9.** Giant aneurysm of the right anterior communicating artery.



**Figure 8.** Anteroposterior cerebral arteriography showing aneurysm of the anterior communicating artery.



**Figure 10.** Cerebral arteriography with sagittal projection showing an aneurysm of the right anterior communicating artery.

of 8mm and 9mm (small); Grade III was related with aneurysms with a diameter of 11mm and 15mm (small and large); Grade IV was related with aneurysms with a diameter of 7, 10, 18 and 20mm (small and large). No patients had Grade I subarachnoid hemorrhage.

With respect to percentage of death and survival, it was noted that four patients (40%), all with Fisher grade IV, died during the presurgical period, and that clipping was practiced in only six patients (60%). One patient (10%) with Fisher grade III died during the median postoperative period. Overall mortality rate was 60% (six patients), with a survival rate of 40% (4 patients) (figures 4 y 5).

#### Analysis of results

This study analyzed 10 cases of subarachnoid hemorrhage consecutive to intracranial aneurysm rupture, with tomography and cerebral angiography. The average age of presentation was 49 years, with a minimum of 12 years and a maximum of 70. A greater incidence was observed in the fourth and sixth life decades, predominantly affecting the female gender (60%), a finding congruent with data presented in previous reports.

A correlation was noted in the tomographic extension of subarachnoid hemorrhage in the Fisher scales. The greatest level of neurological deterioration according to the Hunt and Hess Scale, occurred in 20% of the cases. Two patients had Fisher grade II with Hunt and Hess (HH) scale grades I and II, respectively; another 20% had Fisher grade III with HH scale grades II and III, respectively; and 60% of the remaining cases (6 patients) had Fisher grade IV with HH grade IV.<sup>1,3,4</sup>

In all computed tomographies performed on patients with subarachnoid hemorrhage, aneurysm rupture was suspected, and later confirmed in all cases when analyzed by cerebral angiography.

In the analyzed angiographies, no more than one aneurysm per patient was detected, of which the majority were located in the anterior circulation of the Circle of Willis (90%) while the remaining 10% were found in the posterior circulation. Topographic site of origin, in order of frequency, was anterior communicating artery, in 4 cases (40%); middle cerebral artery, in 4 cases (40%); left pericallosal artery, in 1

case (10%); and in the remaining case, posterior communicating artery (10%).<sup>1,4</sup>

With respect to size, as estimated by angiography, all observed aneurysms surpassed the diameter generally associated with critical risk of rupture, 3 mm (as established by various reports). Small aneurysms (less than 12 mm) were most frequent, with 60%; followed by large aneurysms (diameter between 12 and 25mm), which represented 40% of the total (4 patients). No giant aneurysms (greater than 25 mm) were detected. No relationship was established between diameter of aneurysm and tomographic extension of the subarachnoid hemorrhage, despite the fact that risk factor begins when aneurysms reach 3mm.

Two forms of aneurysm were observed, of which 50% were fusiform, and 50% were spherical. No relation was found with tomographic extension of subarachnoid hemorrhage.<sup>5</sup>

Overall mortality rate was 60% (6 patients). The greatest percentage of deaths occurred during the preoperative period, with four patients (66.6%) followed by one death (16.6%) in the transoperative period, and one (16.6%) in the median postoperative period.

#### CONCLUSION

The use of computed axial tomography as primary method of diagnosis in the detection of acute subarachnoid hemorrhage and of aneurysms with diameter greater than 5 mm, is extremely important, considering its high sensitivity, and a diagnostic reliability estimated at more than 90%, which permits demonstration of site of bleeding and hemorrhagic extension, whether or not there is communication with the ventricular system, or how many cisterns are involved.

Presently, cerebral angiography is the elected method for detection of intracranial aneurysms, with a sensitivity and specificity of 100%, which permits identification of location, number, size and morphology of aneurysms; and furthermore, permits definition and evaluation of potential collateral circulation of the cranium and vasospasm. Additionally, the technique is indispensable for planning of surgical intervention.

Both diagnostic procedures (computed axial tomography and cerebral angiography) provide a solid

base of information that assists the neurosurgeon in making a rational decision with respect to prognosis and optimal therapeutic strategy.

The most frequent site of presentation of aneurysms found in this study was the anterior communicating artery and middle cerebral artery, with highest frequency in the anterior circulation of the Circle of Willis, in 90% of the cases. A greater incidence was observed in the fourth and sixth life decades, predominantly affecting the female gender.

Topographic extension of subarachnoid hemorrhage caused by aneurysm rupture was associated with greater neurological deterioration of the patient, independent of location, diameter and morphology of the aneurysm.

The overall mortality rate in this study was 60%, occurring most often during the presurgical period and in patients with the greatest extension of subarachnoid hemorrhage. Survival rate during the median postsurgical period was 40%.

#### REFERENCES

1. Osborn AG. *Neurorradiología Diagnóstica*. 2ª ed. Madrid: Mosby, 1996; p: 934.
2. Escobar AH. *Neurología, neurocirugía. aneurismas intracraniales*. 1ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1997; p: 388.
3. Kliriga E, Chávez G. Hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma intracraneal. *Revista Mexicana IMSS* 1985; 23:103-7.
4. Latchaw RE. Diagnóstico por imagen en resonancia magnética y tomografía computarizada de cabeza, cuello y columna. Volumen I. 2ª ed. Madrid: Mosby, 1994; p: 836.
5. Kasell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983;12(3):291-7.
6. Susuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. *J Neurosurg* 1978;48:505-14.
7. Heiliken JP, Brink, Vannier MW. *CT Radiology* 1993; 189: 647-56.
8. Napel S, Marks MP, Rubin GD, et al. CT angiography with spiral CT and maximum intensity. *Radiology* 1992;185: 27-103.
9. Tello R, Hatnell G. Tailored timing as a critical factor in CT angiography. *Radiology* 1994;192(7):17-22.
10. Gray L, Kalles D, Chotas HC, et al. Volume-rendered 3-D of de circle of Willis for detection of aneurysm hemorrhage. *Radiology* 1993;195(189):138.



## Linfomas no Hodgkin

Gabriel Alejandro Sánchez Marín,\* Guadalupe Cervantes Sánchez,\*\* José Salud Maldonado Saldaña\*\*\*

### RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que varían en su curso clínico, pronóstico y tratamiento dependiendo del subtipo histológico, etapa y otros factores específicos del paciente. La incidencia de los linfomas no Hodgkin se ha incrementado de manera constante en los últimos 50 años; en la actualidad es la quinta causa de cáncer en México, casi 3% de todas las muertes por esta enfermedad. Varios factores etiológicos se han descrito en el linfoma no Hodgkin que incluyen: agentes infecciosos, síndromes de inmunodeficiencia adquirida y congénita, factores ambientales y genéticos; sin embargo, se ha sugerido que un solo factor no es el responsable del linfoma de Hodgkin, sino más bien, la probable interacción de múltiples agentes promueve la génesis del linfoma. Aunque existen muchos sistemas de clasificación, los linfomas no Hodgkin se dividen en indolentes (bajo grado) y agresivos (intermedio y alto grado). El pronóstico de estos pacientes depende habitualmente del subtipo histológico y la etapa. El indolente tiene un buen pronóstico, relativa pero rara vez es curable con recaída frecuente, mientras que el linfoma agresivo, en general, es mortal en un periodo de meses sin tratamiento, pero una proporción de pacientes con enfermedad limitada, así como un subgrupo con enfermedad avanzada, pueden curarse con quimioterapia.

**Palabras clave:** linfoma no Hodgkin, neoplasia, linfocitos B y T, quimioterapia.

### ABSTRACT

The non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders that vary in clinical course, prognosis and management depending on histological subtype, stage, and other patient-specific factor. The incidence of non-Hodgkin's lymphomas has been steadily increasing for the past 50 years, currently ranking it as the fifth most common malignancy in Mexico, accounting for almost 3% of all cancer-related deaths. Several etiologic factors in non-Hodgkin's lymphomas have been described, including infectious agents, congenital and acquired immunodeficiency syndromes, environmental exposures and genetic factors, nonetheless has been suggested that no single factor is responsible for non-Hodgkin's lymphomas but rather than multiple factors probably interact in a multi-step fashion to promote lymphoma-genesis. Although there are many classification systems, non-Hodgkin's lymphomas are generally divided into indolent (low-grade) and aggressive (intermediate-and high-grade) forms. The prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphomas generally depends on the histological sub-type and stage of their disease. Indolent non-Hodgkin's lymphomas have a relatively good prognosis, but they are rarely curable and relapse is frequent, whereas aggressive non-Hodgkin's lymphomas are generally fatal within months if untreated, but a number of patients with limited disease, as are a subset of patients with advanced disease can be cured with chemotherapy.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphomas, neoplasm, lymphocytes B and T, chemotherapy.

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias sólidas de origen linfoide derivadas de linfocitos B o T en alguna de sus etapas de diferenciación, lo que determina su variante histológica, características citogenéticas, capacidad de diseminación, localización en sitios nodales o extranodales y sus diferentes manifestaciones clínicas.

### EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas no Hodgkin se sitúan entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en el

\* Médico internista.

\*\* Jefa del servicio de oncología médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de medicina interna, Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Gabriel A. Sánchez Marín. Orión 9-302, U. El Rosario, Azcapotzalco, 02100, México, DF. E-mail: gabrielsmdr@terra.com.mx. Tel. 5383-5165.

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)

mundo.<sup>1</sup> En Estados Unidos se ubican como la quinta causa más común de cáncer y representan 5% de los casos nuevos al año en hombres y 4% en mujeres.<sup>2</sup> El riesgo estimado a lo largo de la vida de padecer un linfoma no Hodgkin es del 2.08%.<sup>3</sup> En términos de mortalidad, este padecimiento es responsable del 5% de las muertes por cáncer al año y se estima que en el año 2000 en Estados Unidos ocurrieron 54,900 casos nuevos con 26,100 fallecimientos.<sup>1</sup> El linfoma no Hodgkin es más común en hombres con incidencia de 19.2/100,000 comparada con 12.2/100,000 en mujeres.<sup>3</sup> La incidencia en hombres caucásicos es de 15.9/100,000 comparada con 12/100,000 en los afroamericanos y es aún más baja en asiáticos.<sup>1</sup> La edad media al momento del diagnóstico es de 65 años y la incidencia se incrementa gradualmente con un pico máximo en el grupo de edad de 80 a 84 años.<sup>4</sup> La incidencia del linfoma no Hodgkin sufre variaciones en el ámbito mundial, los promedios más altos se registran en Estados Unidos, Europa y Australia, mientras que los más bajos están en Asia.<sup>5</sup> En las últimas cinco décadas ha ocurrido un aumento gradual en la incidencia del linfoma no Hodgkin en todo el mundo, en Estados Unidos el incremento ha sido de más del 80% a partir de 1973, con promedio anual del 3%,<sup>2</sup> mientras que en Europa el crecimiento fue del 4.2% anual durante el periodo de 1985 a 1992 con promedios que varían ligeramente dependiendo del país.<sup>6</sup> Este incremento en el número de casos del linfoma no Hodgkin ocurrió principalmente en linfomas de alto grado, linfomas extranodales más que la enfermedad nodal<sup>7</sup> y el linfoma primario del sistema nervioso central aumentó 10 veces más entre 1973 y 1992.<sup>8</sup>

Diversos estudios han mostrado diferencias geográficas en los subtipos histológicos del linfoma no Hodgkin, lo que sugiere que cierta localización o factores etiológicos específicos tienen una función en la evolución de los diferentes tipos de linfoma; así, la forma endémica del linfoma de Burkitt ocurre con más frecuencia en niños de África ecuatorial, las tasas más elevadas del linfoma gástrico se reportan en el noroeste de Italia, mientras que los linfomas de células T son más comunes en China y la leucemia linfoma del adulto de células T en el sureste de Japón y el Caribe. Esta discrepancia no puede explicarse totalmente por factores ambientales y las diferencias raciales pueden influir en la variación geográfica.<sup>9</sup>

En México, el sistema nacional de estadísticas de cáncer del 2000 informó un total de 3,373 casos nuevos de linfoma no Hodgkin con una tasa de 3/100,000 habitantes y se ubica como la quinta causa de cáncer, por debajo del de piel, cervicouterino, mama y próstata, representan 3.66% del total de tumores. Al igual que en la tendencia mundial se nota un incremento progresivo en la incidencia de casos con tasas progresivamente más altas conforme avanza la edad, por lo que el grupo más afectado es el de 70 y más años. Por sexo, 47% de los casos ocurrió en mujeres, con una tasa de 3.2/100,000, ocupa el quinto lugar en frecuencia, mientras que en los hombres ocurrió en 53% de los casos con una tasa de 3.6/100,000, y es la tercera causa de cáncer. Por último, en términos de mortalidad, ocupó el noveno lugar, lo que representa 2.85% del total de defunciones y se sitúa en el décimo lugar en mujeres y el séptimo en hombres.<sup>10</sup>

## CAUSAS

La causa de la mayor parte de los casos de linfoma no Hodgkin se desconoce; sin embargo, se han descrito algunos factores causales como: síndromes de inmunodeficiencia adquirida y congénita, agentes infecciosos, exposición ambiental y ocupacional, así como factores genéticos. Se ha sugerido que un factor solo no es responsable de la génesis del linfoma no Hodgkin, sino que probablemente la interacción de varios factores promueve el inicio del proceso.<sup>11</sup>

Estudios citogenéticos han demostrado que la reorganización cromosómica puede tener un papel importante en la conversión de las células normales a células de linfoma maligno, pues se han documentado traslocaciones como t(14;18) en 50% de los pacientes con linfoma no Hodgkin y en más de 89% de los enfermos con linfoma folicular.<sup>12</sup> Esta traslocación es responsable de la sobreexpresión de bcl-2 que funciona normalmente como regulador de la muerte celular programada, lo que resultan en la inhibición prolongada de la apoptosis y promueve la transformación maligna.<sup>13</sup>

## SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA

Algunos trastornos raros hereditarios se asocian con riesgo elevado de aparición de linfoma no Hodgkin hasta en 25%.

El síndrome ataxia-telangiectasia es un trastorno multisistémico, autosómico recesivo, en el que el riesgo para la evolución del linfoma no Hodgkin es 250 veces mayor en los individuos afectados. El gen mutado ataxia-telangiectasia (ATM), localizado en el cromosoma 11, origina alteraciones en el ciclo celular en puntos susceptibles al daño del DNA.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, en el que el riesgo relativo para la aparición de linfoma no Hodgkin es 100 veces mayor que en la población general, con manifestaciones frecuentemente extranodales y en el sistema nervioso central. Un riesgo similar se ha descrito en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia grave combinada.

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X se distingue por una respuesta inmunológica deficiente al virus Epstein Barr y después de la infección primaria, los sujetos manifiestan mononucleosis, anemia aplásica, disgamaglobulinemia o linfoma no Hodgkin. El gen responsable identificado es el SH2D1A.

Una variedad de enfermedades autoinmunitarias se asocian con mayor riesgo para la manifestación del linfoma no Hodgkin. El riesgo de aparición de linfoma no Hodgkin en pacientes con artritis reumatoide es el doble con respecto a la población general, mientras que en el caso del síndrome de Sjögren, la elevación es 30 a 40 veces más, con manifestaciones más frecuentes en las glándulas salivales y los sitios extranodales. Además, se ha descrito que el linfoma no Hodgkin es común en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Hashimoto.

El riesgo para que se manifieste el linfoma no Hodgkin se eleva más de 20 veces después del tratamiento para enfermedad de Hodgkin.<sup>1</sup>

#### AGENTES INFECCIOSOS

El virus Epstein Barr se asocia con 95% de los linfomas de Burkitt de tipo endémico, pero es menos común que se relacione con la forma esporádica. El mecanismo de acción se desconoce, aunque se vincula con desregulación del oncogen c-myc y se han observado diferentes puntos de rotura en el cromosoma 8.<sup>14</sup> El virus Epstein Barr también se relaciona con trastornos linfoproliferativos posteriores a un trasplante, con algunos linfomas no Hodgkin vinculados con SIDA

(principalmente los del sistema nervioso central) e inmunodeficiencias congénitas.

El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), responsable de la leucemia-linfoma del adulto de células T, se vincula con el riesgo para la aparición de la enfermedad en 5% de las personas infectadas. El mecanismo responsable es a través del gen tax que transmite el genoma del virus que se encarga de la activación transcripcional de varios genes.<sup>15</sup>

El herpes virus humano tipo 8 (HVH-8) también se relaciona con la evolución del linfoma no Hodgkin. El mecanismo exacto no se conoce; sin embargo, se ha sugerido un efecto sinérgico con el virus Epstein Barr para inducir la transformación maligna.<sup>16</sup>

El bacilo *Helicobacter pylori* se asocia con el linfoma gástrico de tipo MALT (del inglés, tejido linfoide asociado a mucosas) en más del 90% de los casos. Experimentos en animales han demostrado la inducción de linfomas de tipo tejido linfoide asociado a mucosa mediante la infección previa con *H. pylori* y la erradicación del mismo conduce a la remisión completa del linfoma no Hodgkin hasta en 80% de las etapas iniciales.<sup>17</sup> Se cree que la estimulación crónica con gastritis desencadena la proliferación de clones malignos de células B y la aparición del linfoma.

#### EXPOSICIÓN AMBIENTAL Y OCUPACIONAL

Los estudios sobre riesgo ocupacional y exposición ambiental para la aparición del linfoma no Hodgkin no son concluyentes sobre relación; sin embargo, algunos reportan aumento en el riesgo de linfoma no Hodgkin relacionado con la exposición a pesticidas, principalmente a organofosforados y fenoxiherbicidas,<sup>18</sup> a solventes orgánicos, como benceno, estireno y tricloroetileno,<sup>19</sup> e incluso algunos tintes permanentes para el cabello.

La aparición del linfoma no Hodgkin relacionado con el virus Epstein Barr se ha descrito en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores, como el metotrexato.<sup>20</sup>

#### INMUNOLOGÍA

Los linfomas no Hodgkin surgen de una proliferación maligna de linfocitos B o T durante alguna de sus eta-

pas de diferenciación, 85% de los casos se origina en las células B.<sup>21</sup>

Todas las células linfoides derivan de un progenitor hematopoyético común que origina las líneas celulares linfoides, mieloide, eritroide y megacariocítica. A través de una activación secuencial y ordenada de una serie de factores de transcripción, las células se asignan a la línea linfoides donde se programan y sufren una serie de cambios para dar origen a las células B y T. Una célula asignada a la línea B desarrollará y expresará genes de inmunoglobulinas, mientras que una célula asignada a la línea T, migra al timo y la procesan receptores de antígenos de células T.<sup>22</sup>

Existen dos fases en la diferenciación tanto de linfocitos B como de linfocitos T: la primera es la antígeno-independiente y la segunda, antígeno-dependiente. La diferenciación antígeno-independiente se realiza en los órganos linfoides primarios: médula ósea (para células B) y timo (para células T) y se efectúa sin exposición previa a un antígeno. Esta etapa de diferenciación se cumple durante la vida fetal, el desarrollo neonatal y, probablemente, en menor grado, durante la vida adulta; en esta fase la célula madre madura hasta

llegar a la llamada célula “virgen” que es capaz de responder a un antígeno. La diferenciación antígeno-dependiente ocurre en el tejido linfoides secundario o periférico: ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoides asociado a mucosas, en la que la célula linfoides B o T es expuesta a un antígeno y se produce una transformación “blástica” con la consiguiente proliferación y diferenciación hacia una célula efectora antígeno-específica. Es en este proceso de maduración, tanto de células B como de la T, en el que ocurren diversas etapas de diferenciación celular y en las que puede haber proliferación neoplásica.

En la actualidad se conoce la contraparte normal de la mayor parte de las neoplasias linfoides que pueden situarse en alguna etapa de la diferenciación de linfocitos B y T (figuras 1 y 2).

La distribución de las diferentes neoplasias linfoides puede predecirse por la localización de su contraparte normal. Los tumores de la médula ósea corresponden a leucemias; los originados de los timocitos corticales se manifiestan como masa mediastinal; los tumores centrolímbicos afectan los ganglios linfáticos y el bazo; mientras que los tumores originados en el tejido

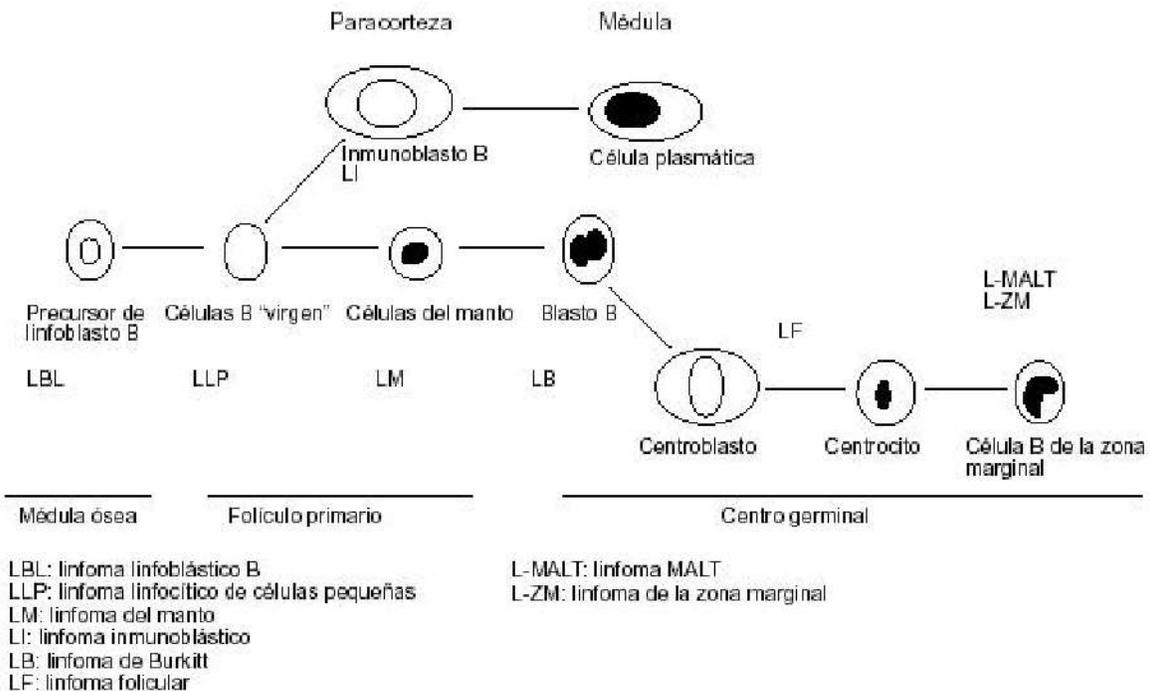
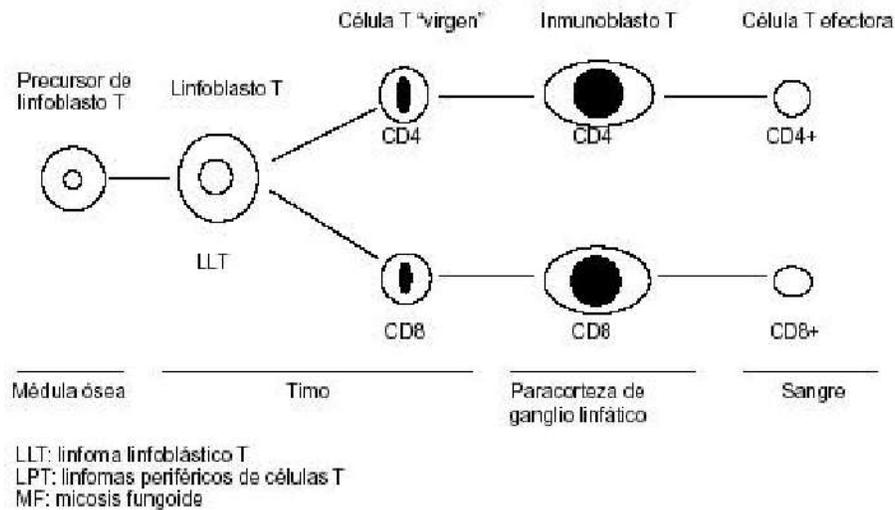


Figura 1. Diferenciación de células B y origen postulado de algunos linfomas no Hodgkin.



**Figura 2.** Diferenciación de células T y origen postulado de algunos linfomas no Hodgkin.

linfoide asociado a mucosa incluyen tejido linfoide extraganglionar. Por último, debe mencionarse que el grado de malignidad de un linfoma no Hodgkin lo determina la etapa de diferenciación en que se encuentra la contraparte celular normal, ya sea de tipo B o T. Las neoplasias originadas en células precursoras corresponden a leucemias; los tumores originados en etapas de proliferación que corresponden a la diferenciación dependiente de antígeno, por lo general son neoplasias de alto grado de malignidad, mientras que las originadas en células maduras corresponden a linfomas no Hodgkin de bajo grado.<sup>23</sup>

## GENÉTICA

Los linfomas no Hodgkin pueden asociarse con anomalías genéticas identificadas sólo en algunos subtipos histológicos. Estas anomalías incluyen: cambios cromosómicos, programación genética, sobre o subexpresión de oncogenes o mutación de los mismos. Varios tipos de linfomas no Hodgkin contienen translocaciones cromosómicas balanceadas que involucran genes receptores de antígenos; en el caso de linfocitos B, genes de inmunoglobulinas en los cromosomas 2, 14, y 22 y en el caso de linfocitos T, genes receptores de antígeno, en los cromosomas 7 y 14. El cuadro 1 presenta las alteraciones cromosómicas

documentadas, así como los oncogenes para varios subtipos de LNH.<sup>22</sup>

## CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista histórico se han establecido un número importante de sistemas de clasificación que permiten diferenciar los linfomas no Hodgkin. Estos sistemas de clasificación evolutivos se basan en las características celulares morfológicas e inmunológicas, que permiten establecer el diagnóstico, conocer el pronóstico y seleccionar el tratamiento de una forma más exacta científicamente.

En 1982, un sistema conocido como International Working Formulation (IWF), desarrollado por el National Cancer Institute, facilitó la estandarización de los sistemas disponibles en ese momento. Este sistema, ampliamente aceptado y usado en estudios clínicos, divide al linfoma no Hodgkin en 10 subtipos histológicos conforme a las características morfológicas. Estos se agrupan en tres categorías pronósticas (bajo grado, grado intermedio y alto grado) determinados por su curso clínico, respuesta al tratamiento y supervivencia (cuadro 2).<sup>24</sup>

Los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad o indolentes representan aproximadamente 40% de todos los de células B. Se consideran más favorables por su progresión lenta, potencial de remisión espon-

**Cuadro 1.** Anormalidades citogenéticas y oncogenes asociados con el linfoma no Hodgkin

<i>Subtipo</i>	<i>Anormalidad citogenética</i>	<i>Oncogén</i>
Linfoma linfocítico de células pequeñas	t(14;15), trisomía 12, 13q	-----
Linfoma MALT*	t(11;18), trisomía 3	-----
Linfoma de células del manto	t(11;14)	bcl-1
Linfoma folicular	t(14;18)	bcl-2
Linfoma difuso de células grandes myc	t(14;18), t(8;14), 3q	bcl-2,
	bcl-6, c-	
Linfoma de Burkitt	t(8;14), t(2;8), t(8;22)	c-myc
Linfoma anaplásico de células grandes CD30+	t(2;5)	alk
Linfoma linfoplasmocítico	T(9;14), del 6(q23)	-----

\*Tejido linfoide asociado a mucosa

**Cuadro 2.** Clasificación patológica del linfoma no Hodgkin: International Working Formulation

<i>Categoría y subtipo</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	<i>Edad media (años)</i>
<b>Grado bajo</b>		
A. Linfocítico de células pequeñas consistente con leucemia linfocítica crónica	4	60
B. Folicular predominantemente de células pequeñas hendidas	26	54
C. Folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes	9	56
<b>Grado intermedio</b>		
D. Folicular de células grandes	4	55
E. Difuso de células pequeñas hendidas	8	58
F. Difuso mixto de células grandes y pequeñas	7	58
G. Difuso de células grandes	22	57
<b>Grado alto</b>		
H. Inmunoblástico de células grandes	9	51
I. Linfoblástico	5	17
J. Células pequeñas no hendidas		
Burkitt		
No Burkitt	6	30

\*Frecuencia y media de edad en población adulta de Estados Unidos.

tánea y supervivencia larga estimada en 5 a 10 años o más. Este tipo de linfomas responden bien al tratamiento inicial pero típicamente recaen y rara vez son curables; la probabilidad de conversión histológica a un tipo más agresivo de linfoma se incrementa con el tiempo, alcanzando 60 y 100% a los 8 y 16 años, respectivamente.<sup>25</sup>

Los linfomas no Hodgkin de grado intermedio de malignidad son mortales en un periodo de meses si no se tratan. La mayoría de los pacientes con enfermedad limitada pueden curarse con quimioterapia, así como un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada. El promedio de supervivencia después de seis años en pacientes con enfermedad avanzada, tratados con qui-

mioterapia y radioterapia, oscila entre 40 y 46%. Los linfomas no Hodgkin de alto grado progresan rápidamente y la supervivencia es de semanas sin tratamiento; sin embargo, reaccionan bien a la quimioterapia con remisiones completas incluso en 85%.<sup>26</sup>

En las pasadas dos décadas el mejor conocimiento del sistema inmunológico y de los trastornos genéticos y del linfoma no Hodgkin, han permitido la identificación de varios tipos de éste antes desconocidos. El reconocimiento de estos tipos de linfoma no Hodgkin y los nuevos conocimientos en inmunogenética propusieron cambios en la clasificación existente, por lo que en 1994 un equipo de hematopatólogos del Grupo

de Estudios Internacional del Linfoma propuso el sistema REAL, que consistió en una actualización de la lista de las enfermedades previas, clasificadas con base en el inmunofenotipo y las características clínicas, genéticas y morfológicas.<sup>27</sup>

La continua evolución en la clasificación de las neoplasias hematológicas, incluidos los linfomas no Hodgkin, condujo al desarrollo de la más reciente clasificación por parte de la Organización Mundial de la Salud, que consiste en una versión actualizada de la REAL, en un intento por dividir los linfomas no Hodgkin y otras neoplasias linfoides en clínico-patológicas de relevancia clínica y terapéutica. Los estudios han demostrado que este nuevo sistema es clínicamente relevante y tiene mayor grado de exactitud diagnóstica que los usados previamente (cuadro 3).<sup>28</sup>

### CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica de un paciente con linfoma no Hodgkin puede ser diversa. Pueden haber síntomas generales como: astenia, hiporexia, debilidad, fatiga o síntomas B, como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna.

Los pacientes con linfomas de bajo grado por lo general cursan con adenopatía periférica de progreso lento e indoloro, que a veces sufre remisión espontánea que retrasa el diagnóstico al confundirse con un proceso infeccioso. La afectación extranodal y los síntomas B son poco comunes cuando aparece; sin embargo, habitualmente se manifiestan en la enfermedad avanzada. La médula ósea con frecuencia puede afectarse y la esplenomegalia se manifiesta en 40%.

Los linfomas de alto grado tienen una manifestación clínica más variada. Aunque la mayor parte aparecen junto con adenopatía, más de un tercio con afectación extranodal y signos y síntomas que varían dependiendo del sitio afectado, los más comunes son: la vía gastrointestinal (incluido el anillo de Waldeyer), la piel, la médula ósea, los senos paranasales, el hígado, el bazo y el sistema nervioso central. Los síntomas B ocurren entre el 30 y 40% de los pacientes.<sup>29</sup>

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de un paciente con linfoma no Hodgkin se realiza con una biopsia excisional de ganglio linfático, con estudios de inmunohistoquímica y

**Cuadro 3.** Clasificación de neoplasias linfoides: OMS

#### *Neoplasias de células B*

**Neoplasias de precursor de célula B**  
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursor B  
**Neoplasias de células B maduras (periféricas)**  
Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas  
Leucemia prolinfocítica de células B  
Linfoma linfoplasmocítico  
Linfoma de la zona marginal esplénica de células B  
Leucemia de células peludas  
Mieloma de células plasmáticas/ plasmocitoma  
Linfoma extranodal de la zona marginal de células B tipo MALT  
Linfoma nodal de la zona marginal de células B  
Linfoma folicular  
Linfoma de células del manto  
Linfoma difuso de células grandes B  
Linfoma mediastinal de células grandes B  
Linfoma de derrame primario sistémico de célula nula  
Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt

#### *Neoplasias de células T*

**Neoplasias de precursor de célula T**  
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursor T  
**Neoplasias de células T maduras (periféricas)**  
Leucemia prolinfocítica de células T  
Leucemia linfocítica granular de células T  
Leucemia agresiva de células NK  
Leucemia/linfoma del adulto de células T (HTLV-1)  
Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal  
Linfoma de células T tipo enteropatía  
Linfoma hepatoesplénico γδ de células T  
Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis  
Micosis fungoide/síndrome de Sezary  
Linfoma T anaplásico de células grandes/tipo cutáneo primario de célula nula  
Linfoma periférico de células T no caracterizado  
Linfoma angioinmunoblástico de células T  
Linfoma T anaplásico de células grandes/tipo primario

Nota: MALT, tejido linfoide asociado a mucosas. HTLV-1, virus linfotrópico humano de células T, tipo 1.

citometría de flujo para clasificar y conocer el subtipo de linfoma no Hodgkin.

Una vez obtenido el diagnóstico, un cuidadoso interrogatorio y examen físico, son fundamentales para planear los estudios subsecuentes y determinar la extensión de la enfermedad, con la finalidad de orientar adecuadamente las decisiones terapéuticas.

A través del interrogatorio debe conocerse la duración de los síntomas y en particular si se cursa con síntomas B, que son más comunes en los linfomas avanzados o agresivos, así como documentar los síntomas órgano-específicos que sugieren afectación localizada. Debe obtenerse información sobre las condiciones comórbidas, como diabetes mellitus, disfunción renal o cardíaca, ya que influyen la decisión terapéutica.

Un escrupuloso examen físico proporciona datos importantes y orienta sobre la extensión de la enfermedad. Debe realizarse una cuidadosa palpación de las áreas linfoportadoras y buscar hepatomegalia, esplenomegalia y compromiso del anillo de Waldeyer, así como masas tiroideas, abdominales, testiculares y lesiones cutáneas, pues son bien conocidas algunas asociaciones, como la afectación simultánea del anillo de Waldeyer y el tracto gastrointestinal, o bien, la de senos paranasales, testículo o piel, conjuntamente con el sistema nervioso central.<sup>30</sup>

#### **ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE**

Incluyen biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática, glucosa sérica, calcio, albúmina, DHL y beta 2 microglobulina. La finalidad es determinar algunas variables pronósticas (DHL, beta 2-microglobulina) y detectar alguna disfunción orgánica que pueda influir en la terapéutica.

En todo paciente con linfoma no Hodgkin debe efectuarse un aspirado de médula ósea y biopsia bilateral de cresta iliaca, pues la infiltración medular tiene importancia pronóstica y puede variar desde 70% en pacientes con linfoma de células del manto, 50% en linfomas foliculares y hasta menos de 15% en la variedad difusa de células grandes.<sup>31</sup>

La punción lumbar no forma parte de la evaluación inicial de los pacientes con linfoma no Hodgkin; no obstante, está indicada con síntomas neurológicos no atribuibles a ninguna otra causa y en ciertos subtipos

de LNH que conllevan un riesgo alto de afectación del sistema nervioso central, como el linfoma difuso de células grandes con afectación de la médula ósea, linfomas de senos paranasales, linfoma ocular y de testículo, así como con SIDA.

Estudios diagnósticos de biología molecular, como la reacción en cadena de polimerasa, se consideran como de investigación y no forman parte del perfil diagnóstico inicial en pacientes con linfoma no Hodgkin.

En lo referente a los estudios de gabinete, la evaluación inicial comprende una radiografía de tórax y tomografías computadas de tórax, abdomen y pelvis. Aunque muchos pacientes tienen una radiografía de tórax normal (se encuentran anormalidades en menos del 50%), la adenopatía hiliar o mediastinal, el derrame pleural o afectación del parénquima pulmonar pueden pasar inadvertidas en este estudio. Por el contrario, la tomografía puede identificar sitios de afectación nodal y extranodal, detectar afección mesentérica y retroperitoneal, así como el compromiso de órganos como el hígado, el bazo y los riñones, además de ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento.

La resonancia magnética no es un estudio rutinario en la evaluación inicial. Puede ser útil para identificar afectación ósea y del sistema nervioso central con el uso de gadolinio; sin embargo, por su alto costo no forma parte del protocolo inicial.

El rastreo con galio no es un estudio rutinario como parte de la evaluación inicial. Debido a que proporciona información funcional más que anatómica, puede emplearse para determinar la respuesta al tratamiento, y principalmente en localizaciones supradiafragmáticas. Puede ser positivo en cualquier tipo de linfoma, pero sobre todo en linfomas agresivos, como la variedad difusa de células grandes.

La tomografía con emisión de positrones se ha usado recientemente en la clasificación inicial, con reportes de mejoras en la misma hasta de 44%, pero se carece de estudios grandes y comparativos que avalen los resultados.<sup>1,30</sup>

#### **ESTADIFICACIÓN**

Determinar la extensión de la enfermedad en los pacientes con linfoma no Hodgkin, previa al inicio del tratamiento, resulta muy importante, ya que permite

**Cuadro 4.** Sistema de estadificación Ann Arbor

<i>Etapa</i>	<i>Descripción</i>
Etapa I	Afectación de una sola cadena ganglionar o un único órgano o sitio extralinfático (IE)
Etapa II	Afectación de dos o más cadenas linfáticas del mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIE) y una o más cadenas linfáticas del mismo lado del diafragma
Etapa III	Afectación de cadenas linfáticas en ambos lados del diafragma (III) con o sin afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), bazo (IIIS) o ambos (IIISE)
Etapa IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afectación de cadenas ganglionares. Afectación hepática o de médula ósea.

Todas las etapas se subdividen en: A. Cuando hay ausencia de síntomas B. Cuando existen síntomas como pérdida de peso mayor del 10% en los seis meses previos, fiebre inexplicada, persistente o recurrente mayor de 38° C y diaforesis nocturna en los meses previos; y, por último E, cuando existe afectación localizada o solitaria de un tejido extralinfático, excluyendo el hígado y la médula ósea.

estimar el pronóstico, elegir el mejor programa de tratamiento y establecer el punto preciso de referencia para valorar la respuesta al mismo.

El sistema de estadificación de Ann Arbor desarrollado para la enfermedad de Hodgkin ha sido rutinariamente aplicado a los pacientes con linfoma no Hodgkin (cuadro 4). Este sistema identifica los sitios de afectación de la enfermedad, asignando a los pacientes en cuatro categorías, dependiendo del grado de diseminación de la enfermedad desde la etapa I (enfermedad temprana) hasta la etapa IV (enfermedad avanzada) y en subcategorías dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas B.<sup>1</sup>

## PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin depende del subtipo histológico y la etapa de la enfermedad. En la actualidad, el sistema más ampliamente utilizado es el Índice Pronóstico Internacional, un modelo predictivo que se basa en las características clínicas previas al tratamiento (cuadro 5).

**Cuadro 5.** Índice Pronóstico Internacional para linfoma no Hodgkin

<i>Factor pronóstico</i>
Edad (mayor de 60 años)
Estado funcional (ECOG 2 o mayor)
DHL (mayor del valor normal)
Etapa (Ann Arbor III y IV)
Afectación extranodal (dos o más sitios afectados)

EL Índice Pronóstico Internacional toma en cuenta cinco factores que influyen en la supervivencia y res-

puesta al tratamiento. Estas características clínicas reflejan el crecimiento y potencial invasor del tumor (etapa, DHL y número de sitios extranodales involucrados), la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento (edad, estado funcional) y la respuesta del paciente al tumor (estado funcional).<sup>32</sup>

Basado en el número de factores de mal pronóstico los pacientes se clasifican en cuatro categorías pronósticas:

- Riesgo bajo (0-1 factor, con supervivencia a 5 años de 73%).
- Riesgo intermedio-bajo (2 factores, con supervivencia a 5 años de 51%).
- Riesgo intermedio-alto (3 factores, con supervivencia a 5 años de 43%).
- Riesgo alto (4-5 factores, con supervivencia a 5 años de 26%).

Otros factores que pueden asociarse con el pronóstico incluyen variables serológicas como: beta 2-microglobulina, expresión del antígeno Ki 67, anomalías de cariotipo, expresión de oncogenes (c-myc, bcl-2) y moléculas de adhesión.

## TRATAMIENTO

La elección del tratamiento para el linfoma no Hodgkin se basa en la consideración de la histología del tumor (grado), extensión de la enfermedad (etapa), características inmunogenéticas, así como factores relacionados con el paciente como: la edad, el estado funcional y las enfermedades subyacentes. Por regla general, se sabe que los linfomas indolentes o de bajo

grado no son susceptibles de curación, mientras que los de intermedio y alto grado pueden curarse con quimioterapia. Existen tres modalidades de tratamiento para los linfomas no Hodgkin, la intervención quirúrgica y la radioterapia a menudo se emplean en la enfermedad localizada, mientras que la mayoría de los pacientes reciben quimioterapia sola o en combinación con radioterapia.

### **Linfomas de bajo grado**

Su crecimiento es lento, por lo que 80% de los casos de enfermedad temprana (etapas I y II) superviven 10 o más años sin tratamiento alguno. Dado el carácter indolente de la enfermedad y que los estudios clínicos no han demostrado que el uso de alguna modalidad de tratamiento, como la radio o quimioterapia, mejore la supervivencia en pacientes asintomáticos con enfermedad temprana, se prefiere sólo una conducta expectante y de vigilancia.<sup>33</sup> En pacientes sintomáticos, la modalidad terapéutica de elección es la radioterapia, con la que se logra un adecuado control de la enfermedad a largo plazo, con respuestas hasta de 70% y supervivencia media de 13.8 años;<sup>34</sup> mientras que la quimioterapia se reserva para los casos en que exista enfermedad voluminosa de rápido crecimiento o bien afectación de regiones no susceptibles de radioterapia.

En los pacientes con enfermedad avanzada (etapas III-IV) estable y asintomática, antes se empleaba la misma estrategia de conducta expectante y de vigilancia, con revisiones periódicas hasta detectar la progresión de la enfermedad e inicio de tratamiento; sin embargo, en la actualidad, este enfoque ha cambiado y se prefiere el inicio del tratamiento con quimioterapia.<sup>30</sup>

De acuerdo con el contexto clínico, la quimioterapia puede emplearse como agente único mediante el uso de clorambucil, ciclofosfamida o fludarabina, o bien, mediante esquemas de combinación como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) que producen respuestas entre 40 y 70% de los casos de enfermedad indolente avanzada, con un periodo libre de enfermedad de aproximadamente 28 meses.<sup>35</sup>

El empleo de la modalidad de altas dosis de quimioterapia con trasplante de médula ósea puede prolongar

la supervivencia libre de progresión; sin embargo, hay pocas pruebas que sea mejor que la quimioterapia convencional en términos de supervivencia

Muchos pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado serán resistentes al tratamiento y aproximadamente 40% se convierten a un linfoma agresivo difuso (síndrome de Richter) en cuyo caso deben tratarse de manera agresiva con quimioterapia de combinación.<sup>30</sup>

### **Linfomas de intermedio y alto grado**

Los pacientes con etapas I y II, aunque desde el punto de vista anatómico parecen tener enfermedad localizada, invariablemente cursan con diseminación microscópica, por lo que deben tratarse en forma agresiva.<sup>30</sup> A partir de la década de 1980, la quimioterapia de combinación basada en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona se considera el tratamiento estándar para el linfoma no Hodgkin agresivo localizado, mientras que en los casos de enfermedad voluminosa, la adición de radioterapia ha demostrado mejores resultados en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad.<sup>36</sup>

En los pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia de combinación basada en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona constituye el tratamiento de elección, con respuestas completas en más del 60%. Se administran ciclos cada 21 a 28 días, inicialmente 3 a 4 y si hay respuesta, el objetivo es administrar en total 6 a 8 ciclos y posteriormente iniciar la etapa de vigilancia. Se considera que un paciente que logra una remisión completa tiene mayor probabilidad de cura y supervivencia a largo plazo.

Numerosos esquemas de segunda y tercera generación se han desarrollado (m-BACOD, ProMACE-MOPP/CytaBOM, MACOP-B); sin embargo, ninguno ha demostrado ventajas comparado con el esquema de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.<sup>37,38</sup>

En pacientes mayores de 60 años de edad con linfoma no Hodgkin avanzado y de histología agresiva, sin ningún estado comórbido significativo, el esquema de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, administrado en dosis estándar tiene resultados superiores comparado con otros esquemas.<sup>39</sup>

## RECAÍDA

Los pacientes en quienes la enfermedad progresa a pesar de la quimioterapia de combinación, tienen un pobre pronóstico. El tratamiento con cualquiera de los otros esquemas de primera línea no resulta en remisión sustancial. Estos pacientes se tratan con esquemas de rescate como ESHAP (etopósido, metilprednisolona, Ara-C, cisplatino), DHAP (dexametasona, Ara-C, cisplatino), MINE (ifosfamida, metotrexato, cisplatino) con respuestas del 30 al 40%, con remisión completa que frecuentemente es menor a un año.<sup>30</sup>

## OTRAS MODALIDADES

En el campo de la inmunoterapia se emplea el rituximab, un anticuerpo quimérico monoclonal de humano-ratón que se dirige contra el antígeno de superficie CD20 que puede estar expresado en más del 90% de los tumores de células B. En la actualidad se emplea dependiendo del contexto clínico, como monoterapia, en combinación con la quimioterapia estándar y como terapia de rescate.<sup>40</sup>

Otros agentes que se encuentran en estudio clínico incluyen los taxanos (Paclitaxel, Docetaxel), inhibidores de topoisomerasa I (Topotecan, Irinotecan), antimetabolitos (Gemcitabine), Oxaliplatino, inhibidores de proteincinasa C (Briostatina) e inhibidores de ciclinas (Flavopiridol, Rapamicin).

Modalidades como la terapia génica, vacunas, radioinmunoterapia y las inmunotoxinas se encuentran en investigación

## LINFOMAS NO HODGKIN EXTRANODALES

La vía gastrointestinal constituye el sitio más frecuente de aparición extranodal del linfoma no Hodgkin, representa del 4 al 20% de todos los linfomas no Hodgkin y del 30 al 40% de todos los sitios extranodales.<sup>41</sup> Los sitios de aparición pueden ser desde la cavidad oral, el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. Los subtipos histológicos más frecuentes son el linfoma B difuso de células grandes, el linfoma de Burkitt, el linfoma de células del manto y el linfoma folicular. Por lo común, los pacientes manifiestan síntomas relacionados con la localización de la

lesión como: dolor, obstrucción y hemorragia. La modalidad principal de tratamiento es la quimioterapia.<sup>1</sup>

El segundo sitio más frecuente de aparición extranodal es la cabeza y el cuello. Las amígdalas son las estructuras más afectadas, seguidas por la nasofaringe, la cavidad oral, las glándulas salivales y los senos paranasales. El pronóstico es variable dependiendo de la localización.<sup>42</sup> Los síntomas obedecen a la localización e incluyen: dolor, disfagia, rinorrea, obstrucción nasal, hemorragia, proptosis o diplopia. El tratamiento se basa en la modalidad combinada de quimio y radioterapia.<sup>1</sup>

La piel constituye el tercer sitio más frecuente de aparición del linfoma no Hodgkin extranodal, pero los más comunes son los linfomas de células T. La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son las formas más habituales de manifestación del linfoma cutáneo de células T, representa 65% de los casos.<sup>41</sup>

El linfoma primario del sistema nervioso central está entre 2 y 4% de los linfomas no Hodgkin extranodales en sujetos inmunocompetentes, mientras que la afectación secundaria ocurre entre 5 y 30% de los casos sistémicos.<sup>42</sup> Su pronóstico es pobre, con una supervivencia media de cuatro meses sin tratamiento y de 16 con la forma convencional de quimio y radioterapia.<sup>1</sup>

## LINFOMA NO HODKING Y VIH

El riesgo de que aparezca un linfoma no Hodgkin después del diagnóstico de SIDA aumenta 165 veces en los primeros tres años y medio.<sup>43</sup> Se consideran ahora como enfermedades definitorias de SIDA el linfoma no Hodgkin de células grandes, el de células pequeñas no hendidas y el linfoma primario del sistema nervioso central.

Todos los linfomas primarios del sistema nervioso central y casi 50% de las demás formas del linfoma no Hodgkin y el SIDA se correlacionan con el virus Epstein Barr.<sup>44</sup>

Todos los linfomas no Hodgkin relacionados con el SIDA son de células B y comprenden un estrecho espectro de subtipos histológicos. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes cursan con la variante difusa de células grandes o, bien, el subtipo de células pequeñas no hendidas, que pueden observarse en la población general sólo entre 10 y 20%.

El linfoma no Hodgkin con SIDA, en general, tiene un comportamiento agresivo y se manifiesta como una enfermedad avanzada que con frecuencia es extranodal. Los sitios más afectados son la vía gastrointestinal y el sistema nervioso central.<sup>45</sup>

El linfoma primario del sistema nervioso central es una manifestación común, ocurre en 15% de los pacientes comparado con 1% de la población general.<sup>43</sup> El pronóstico es malo, de tres a cuatro meses con el tratamiento convencional de radioterapia.<sup>46</sup>

El pronóstico de los pacientes con linfomas no Hodgkin y SIDA es pobre, con una media de supervivencia de seis meses y una supervivencia de dos años del 10 al 20%. Los factores que influyen en el pronóstico son: la edad, la etapa, la gravedad del estado de inmunodeficiencia (CD4<100), el estado funcional, la afectación extranodal, el subtipo histológico y la concentración de DHL.

El tratamiento se basa en esquemas de quimioterapia como m-BACOD, ciclofosfamida, doxorubicina, vinicristina y prednisona con supervivencias reportadas de siete a nueve meses.<sup>47</sup>

#### REFERENCIAS

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and practice of oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2001;pp:2256-316.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7.
- Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review. Bethesda, MD, 1999.
- Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1997;80:2311.
- Seow A, Lee J, Sng I, Fong CM, Lee HP. Non-Hodgkin's lymphoma in Asian population: 1968-1992 time trends and ethnic differences in Singapore. Cancer 1996;77:1899-904.
- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur J Cancer 1999;35:627-33.
- Rabkin KS, Devesa SS, Zahm S, Gail MH. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma. Semin Hematol 1993;30:286-96.
- Corn MW, Marcus SM, Tophan A, Hauck W, Curran WJ Jr. Will primary central nervous system lymphoma be the most common brain cancer diagnosed in the year 2000? Cancer 1997;79:2409-13.
- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphoma: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1998;9:717-20.
- Dirección General de Epidemiología-Secretaría de Salud. Compendio de cáncer en México/Mortalidad-Morbilidad, 2000.
- Armitage JO, Berg AR, Purtilo DT. Adult non-Hodgkin's lymphomas. Hematology: clinical and laboratory practice. St Louis: Mosby, 1993; pp:875-93.
- Weiss LM, Warnker RA, Sklar J, et al. Molecular analysis of the t (14;18) chromosomal translocations in malignant lymphomas. N Engl J Med 1987;317:1185-9.
- Korsmeyer SJ. Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel protooncogenes. Annu Rev Immunol 1992;10:785-07.
- Tao Q, Robertson KD, Manns A, Hildesheim A, Ambinder RF. Epstein-Barr virus (EBV) in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. Blood 1998;91:1373-81.
- Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type 1 infection. Lancet 1999;353:1951-8.
- Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. Blood 1996;88:645-56.
- Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wündisch T, Thiede C, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. Gut 2002;50,SI11:19-24.
- Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to pesticides. Cancer 1999;85:1353-60.
- Scherr PA, Hutchinson GB, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. Cancer Res 1992;52:5503s
- Kamel OW, Holly EA, Van de Rijn M, Lele C, Sah A. A population based, case control study on non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999;26:1676-80.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. Lymphoma classification proposal: clarification. Blood 1995;85:857-60.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill, 2001;pp:715-27.
- Meneses GA, Mohar BA. Principales neoplasias malignas en México. 1<sup>a</sup> ed. México: El Manual Moderno, 1999;pp:119-35.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982;49:2112-35.
- Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med 1984;311:1471-5.
- Skarin AT, Dorfman DM. Non-Hodgkin's lymphomas: current classification and management. CA Cancer J Clin 1997;47:351-72.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-49.
- Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Cancer

- management: a multidisciplinary approach. 6<sup>th</sup> ed. New York: PRR Melville, 2002;pp:623-66.
30. Theodossiou C, Schwarzenberger P. Non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Obst Gynecol* 2002;45:820-9.
  31. International Lymphoma Study Group. Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
  32. Shipp MA. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
  33. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20,S5:75-88.
  34. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282-90.
  35. Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, et al. Chlorambucil/ prednisona vs CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol* 1994;5(S2):67-71.
  36. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-6.
  37. Dana BW, Dahlberg S, Miller TP, et al. m-BACOD treatment for intermediate- and high-grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1155-62.
  38. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.
  39. Kouroukis CT, Browman GP, Esmail R, Meyer RM. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Ann Intern Med* 2002;136:144-52.
  40. Wood AM. Rituximab: an innovative therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:215-32.
  41. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-37.
  42. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Canconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: head and neck, central nervous system and other less sites. *Ann Oncol* 1999;10:1023-33.
  43. Cotte TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS. Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997;73:645-50.
  44. Gaidano G, Carbone A, Dalla Favera R. Genetic basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:95-100.
  45. Tulpule A, Levine A. AIDS-related lymphoma. *Blood Rev* 1999;13:147-50.
  46. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;11:1093-104.
  47. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997;336:1641-8.

### **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**



## Diagnóstico de las anemias

Paola Guerrero Mayares,\* José Halabe Cherem\*\*

### RESUMEN

La anemia es un síndrome producido por múltiples causas, por lo tanto, con pronóstico y tratamiento diferentes. Este artículo revisa los aspectos relacionados con la fisiopatología, la clasificación y el diagnóstico de la anemia.

**Palabras clave:** anemias, diagnóstico.

### ABSTRACT

Anemia is a syndrome produced by multiple causes; thus, its prognosis and treatment may be diverse. This article reviews aspects related to physiopathology, classification and diagnosis of anemia.

**Key words:** anemia, diagnosis.

**L**a anemia es un síndrome producido por múltiples causas, por lo tanto, con pronóstico y tratamiento diferentes. Afecta a personas de todos los estratos socioeconómicos y todas las edades. La mayor parte de las veces (75-100%)<sup>1,2</sup> con una buena semiología y la ayuda de algunos estudios complementarios es posible encontrar el mecanismo principal y la causa de la enfermedad.

El diagnóstico de anemia es clínico y se corrobora con la biometría hemática. En la práctica se acepta que hay anemia cuando la cifra de hemoglobina es menor de 13 g/dL en el varón o 12 g/dL en la mujer. Las cifras normales o de referencia de la hemoglobina son variables y dependen de la edad, el sexo, la gestación, la altura del sitio geográfico de residencia, etc. A la altura de la Ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar), las cifras normales de hemoglobina (Hb) en adultos sanos son de 12.5 a 16.6 g/dL para mujeres y de 15.5 a 19.4 g/

dL para hombres.<sup>3</sup> En algunas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca congestiva, el mieloma múltiple, el embarazo, entre otros, aumenta el volumen plasmático y puede ocasionar una pseudoanemia dilucional.

### FISIOPATOLOGÍA

La función principal del eritrocito es la de transportar oxígeno a los tejidos, por lo que la consecuencia de la anemia es la hipoxia tisular. Si esta alteración evoluciona en forma paulatina permite el funcionamiento de los mecanismos que tratan de mantener la oxigenación de los tejidos. El principal efecto compensador consiste en la mayor capacidad de la hemoglobina para ceder oxígeno a los tejidos, debido a la desviación a la derecha de la curva de disociación. Esto se debe a dos mecanismos: el primero consiste en disminución del pH debida al ácido láctico, y la curva se desvía hacia la derecha, y el segundo, más tardío pero más eficaz, consiste en el aumento del 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El siguiente mecanismo compensador en importancia es la redistribución del flujo sanguíneo, ya que ciertos órganos, como el cerebro y el miocardio, requieren una concentración de oxígeno límite para mantener su funcionamiento, disminuyendo en otros órganos con menor requerimiento de oxígeno, como la piel y el riñón. Cuando la hemoglobina es menor a 7.5 g/dL entra otro mecanismo compensador, el aumento

\* Servicio de medicina interna.

\*\* Jefe de la División de Medicina Interna.  
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
IMSS, México.

Correspondencia: Dra. Paola Guerrero Mayares. Servicio de medicina interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc núm. 330, Col. Doctores, 06720. México, DF. E-mail: pggmayares@hotmail.com  
Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: enero, 2004.

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

del gasto cardiaco por disminución de la poscarga, secundario a la reducción de las resistencias periféricas y de la viscosidad sanguínea. El mecanismo compensador más apropiado, aunque tardío en aparecer, es el aumento de la producción de hematíes y sólo es eficaz si la médula ósea reacciona en forma apropiada.<sup>4</sup>

## CLASIFICACIÓN

Hay numerosas formas de clasificar las anemias, sin que por esto un método sea mejor que el otro, aunque las más empleadas se refieren a la etiopatogenia y a los índices eritrocitarios. Estos criterios de clasificación, si bien útiles, no son absolutos porque dos o más mecanismos pueden combinarse en determinados casos y originar cuadros mixtos.<sup>2</sup>

En la clasificación etiopatogénica, las anemias se dividen en dos grandes grupos: regenerativas y arregenerativas. En las regenerativas o periféricas la médula ósea conserva o aumenta su capacidad de producción. Las arregenerativas o centrales se distinguen porque la médula ósea no puede mantener la producción eritrocitaria de forma adecuada.<sup>4</sup> Los conceptos de regenerativas y arregenerativas son importantes porque se pueden mensurar y sirven para orientar el diagnóstico.

La clasificación de las anemias según los índices eritrocitarios son: macrocíticas, microcíticas o normocíticas y se basan en el volumen corpuscular medio. Esta categorización es de las más útiles para el estudio de las anemias en la práctica clínica.<sup>5</sup>

### Anemias regenerativas

En las también llamadas periféricas, la médula ósea conserva su actividad eritropoyética elevada en un intento compensador de la hipoxia estimulada por la eritropoyetina, lo que suele ocurrir cuando aumenta la destrucción eritrocitaria o pérdidas en forma de hemorragia aguda.<sup>4</sup> En general, se puede decir que se dividen en dos grupos:

- a) anemias poshemorrágicas
- b) anemias hemolíticas

#### *Anemias poshemorrágicas*

Las principales causas de hemorragia aguda son los grandes traumatismos (fracturas múltiples, rotura de

órganos) y las originadas en el aparato digestivo (várices esofágicas, úlceras gástricas o duodenales, divertículos).

#### *Anemias hemolíticas*

La destrucción de los eritrocitos puede deberse a mecanismos de afectación intrínseca del eritrocito y su membrana o por alteración del medio que lo rodea que produce su destrucción masiva. Se clasifican en intracorpúsculares y extracorpúsculares.<sup>2-4</sup> Aunque también se pueden hacer según el sitio de destrucción, entonces son intravasculares y extravasculares.<sup>5</sup> Estas últimas ocurren en el sistema retículo endotelial del hígado, el bazo; y las intravasculares ocurren dentro del vaso sanguíneo, las cuales es posible diferenciar por la prueba de hemosiderina urinaria.

#### *Anemias intracorpúsculares*

Hay afectación intrínseca del eritrocito que lo vuelve frágil por varios mecanismos, principalmente por:

- Falla en la función de la membrana celular: anemia microesferocítica hereditaria de Chauffard Minkovski.
- Defectos enzimáticos del citoplasma del hematíe que altera el metabolismo: porfiria, favismo (ingestión de habas de favas) en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hemoglobina anormal e inestable que no se mantiene en suspensión en el citoplasma celular, precipitándose y hemolisándose, como la talasemia, hemoglobinuria paroxística, anemia drepanocítica.

#### *Anemias extracorpúsculares*

Los eritrocitos son normales, sin alteración en la membrana, pero hay un medio ambiente a su alrededor que los destruye, por ejemplo:

- Intoxicación con plomo, veneno de serpiente, parásitos (*plasmodium*), toxinas bacterianas (*Clostridium perfringens*).
- Mecánicas por irregularidades del aparato circulatorio que traumatiza a los eritrocitos y los rompe (anemias hemolíticas por prótesis de válvulas cardíacas).
- Anticuerpos que se unen a antígenos eritrocíticos y los destruyen: anemia hemolítica secundaria a lupus eritematoso sistémico.

- Anticuerpos inducidos por drogas que funcionan como constituyentes del eritrocito e inducen la formación de anticuerpos: betalactámicos, macrólidos, sulfas, isoniazida, etcétera.

- Secuestro de eritrocitos en el bazo: hiperesplenismo.

### **Anemias arregenerativas**

Se distinguen porque la médula ósea no mantiene la producción eritrocitaria de forma adecuada, ya sea por defecto de la propia médula o por falta de los factores necesarios. Se dividen en aplásicas, mieloptísicas, mielodisplásicas y carenciales.<sup>2,6</sup>

a) Aplásicas: hay desaparición de las células progenitoras de eritrocitos únicamente o de todas las líneas medulares. Esto puede ser secundario a tóxicos industriales (benceno), fármacos (cloranfenicol, metazolol, AINES), radiaciones ionizantes y de causa desconocida (aplásicas primarias).

b) Mieloptísicas: hay invasión de la médula ósea por células extrañas que reemplazan las células progenitoras, ya sea por granulomas inflamatorios, tuberculosis o sarcoidosis; o por leucemias, metástasis de carcinomas o mieloesclerosis (tejido conectivo fibroso).

c) Mielodisplásicas: se distinguen por sufrir eritropoyesis ineficaz, esto significa que las células progenitoras proliferan pero no maduran ni se diferencian a eritrocitos y se destruyen en la misma médula ósea. Pueden instalarse en forma idiopática o secundarias a fármacos antineoplásicos.

d) Carenciales: las células eritropoyéticas son normales pero no reciben material suficiente para producir eritrocitos. Pueden ser por deficiencia de hierro, ya sea sideropénicas por falta de aporte o con aporte normal pero con incapacidad para utilizarlo, como en algunas enfermedades inflamatorias crónicas. También pueden ser secundarias a vitamina B12 y/o ácido fólico (anemias megaloblásticas) y hormonas (tiroides, eritropoyetina, suprarrenales).

### **ANAMNESIS Y CUADRO CLÍNICO**

Los antecedentes son importantes pues orientan al diagnóstico de anemia. Deben investigarse antecedentes familiares de anemias hemolíticas hereditarias (anemia drepanocítica o esferocítica, talasemia). His-

toria de alcoholismo que sugiera hiperesplenismo o vórices esofágicas. La ingestión de drogas o exposición a tóxicos son antecedentes muy importantes en anemias arregenerativas medulares. El interrogatorio debe completarse buscando síntomas de hepatopatías, nefropatías y endocrinopatías.

La mayor parte de las manifestaciones del síndrome anémico son secundarias a los mecanismos de adaptación, aunque algunas se deben a hipoxemia (angina, cefalea) o enfermedad causante de la anemia. Así mismo, dependen de la rapidez con que se instala, ya que debido a los mecanismos de adaptación, si la anemia se manifiesta en forma muy lenta puede no haber síntomas de importancia.

El dato fundamental de la exploración física es la palidez que se debe a la vasoconstricción cutánea y disminución de la concentración de la hemoglobina, ésta puede variar según el color o grosor de la piel de la persona, por lo que la mejor forma para explorarla es en las conjuntivas y mucosas.<sup>4</sup>

El síntoma más frecuente es la astenia progresiva manifiesta hasta en 90%; en las anemias son frecuentes también la irritabilidad, los cambios de humor, la falta de concentración y en casos de anemia grave puede haber datos de insuficiencia cardíaca.<sup>4</sup>

Se debe vigilar la polineuropatía distal y simétrica, marcha atáxica e hiporreflexia que orientan a deficiencia de vitamina B12 (anemia perniciosa), así como petequias con fiebre e infecciones oportunistas, pues sugieren aplasia medular. Una lengua roja y despapilada indica carencia de hierro, vitamina B12 o ácido fólico.

La ictericia flavínica (amarillo limón por combinación de anemia con ictericia) se manifiesta en las anemias hemolíticas que pueden acompañarse de esplenomegalia, urobilinuria e hipercolia.<sup>2,6</sup>

### **LABORATORIO**

Una vez detectada la anemia, efectuada la anamnesis y la exploración física se deben practicar una serie de estudios: biometría hemática completa, recuento de reticulocitos, frotis de sangre periférica y estudio de hierro.

a) Biometría hemática (BH): con todas las líneas medulares. Su interpretación correcta supone el análi-

sis detallado de los datos que informa, que pueden dividirse en serie roja, serie blanca y serie trombocítica ya que un déficit de estas sugiere aplasia medular. La serie roja es la que más orientación diagnóstica tiene, sus componentes más importantes son: hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos, hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio.

- Hemoglobina (Hb): los valores varían dependiendo de la edad, el sexo, antecedente de neumopatías, altura del lugar de residencia, embarazo. En general, los valores normales para la Ciudad de México van de 12.4 a 16.5 g/dL en mujeres y de 14.5 a 19.5 g/dL en varones.<sup>3</sup>

- Hematocrito (Hto): no es indicador por sí solo de anemia, sus valores dependen de los mismos factores que la Hb, se expresa en porcentaje ya que representa la proporción de eritrocitos en el total de la sangre. Y es del 40 al 50% en mujeres y 45 al 55% en varones.<sup>3</sup>

- Glóbulos rojos (GR): se mide en millones por microlitro. Sus valores dependen de los factores señalados para los otros dos parámetros. Los valores de referencia en adultos para la altura de la Ciudad de México son de 4.1 a 5.7 m/mcL en mujeres y 5.3 a 6.3 m/mcL en varones.<sup>3</sup> Puede orientar en la capacidad de regeneración de la médula ósea.

- Hemoglobina corpuscular media (HCM): se expresa en picogramos. Es la cantidad promedio de Hb en cada eritrocito. Para conseguirlo se utilizan dos datos obtenidos directamente de la CH ya que se logra dividiendo la Hb entre los GR multiplicando por 10. Su valor normal va de 27 a 34 pg. Permite hablar de hipo, normo o hiper Cromía dependiendo si el resultado es bajo, normal o alto, respectivamente.<sup>3</sup>

- Volumen corpuscular medio (VCM): se mide en femtolitros, es de gran valor en el esclarecimiento de la causa de la anemia, pues permite saber si es microcítica (valores por debajo de lo normal), macrocítica (mayor a los límites normales) o normocítica si se encuentra en los límites de la normalidad. Los valores normales son de: 78 a 103 fl en mujeres y de 83 a 98 fl en varones.<sup>3</sup>

b) Recuento de reticulocitos: el reticulocito es el indicador más fiel de la actividad eritropoyética, ya que es el estado previo al eritrocito maduro. Conocer su cantidad en la sangre aporta un dato importante sobre la capacidad regenerativa de la médula ósea. Su

valor se expresa en porcentaje con base en el total de los eritrocitos. Las cifras normales van del 0.5 al 1%, aunque también se expresa en valores absolutos y lo normal es de 50,000 a 100,000 × mL. Este valor es importante porque si bien el 1% de reticulocitos en 5 millones de GR es normal, el 1% en una anemia de 2 millones de GR es de 20,000 que es un valor bajo e indica insuficiencia medular.<sup>2,3,6</sup>

c) Frotis de sangre periférica (FSP): muestra el tamaño (megaloblastosis, macro o microcitosis), la cantidad y el color del eritrocito, si hay alteraciones en su morfología que puedan orientar en el diagnóstico de las anemias<sup>1</sup> como:

- Esferocitos: esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, enzimopatía.
- Dianocitos: talasemia, hemoglobinopatía, ferropenia, esplenectomía.
- Células falciformes: drepanocitosis.
- Esquistocitos: anemia hemolítica microangiopática, síndrome hemolítico urémico.
- Estomatocitos: estomatocitosis.
- Espiculocitos: déficit de piruvato-cinasa.
- Eritrocitos fragmentados: hemólisis mecánica.
- Eliptocitos: eliptocitosis hereditaria, ferropenia.
- Cuerpos de Howell-Holly: disfunción esplénica.
- Punteado basófilo: talasemia, intoxicación por plomo.
- Cuerpos de Heinz: déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, Hb inestable
- Infecciones: paludismo u otras.

d) Estudio de hierro: la carencia de He se investiga con la ferremia (normal 60-120 mg%), transferrinemia (normal de 250-300 mg%), el porcentaje de saturación de transferrina (del 20-30%) y la ferritina (12-325 ng). Al haber hipoferremia la síntesis hepática de la transferrina aumenta para tratar de compensar por lo que habrá hipertransferrinemia y como el He sérico está bajo habrá menos de 20% de saturación de la proteína con hierro. La ferritina es una proteína unida al He en el sistema retículo-endotelial por lo que también se encontrará hipoferritinemia.

En caso de tratarse de aporte normal de hierro pero incapacidad medular para utilizarlo, en la eritropoyesis lo encontraremos normal o alto, la transferrina normal o baja, aumento del porcentaje de saturación

arriba del 30% y la transferrina estará normal o aumentada.

## ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante un paciente anémico y ya con los estudios de laboratorio básicos: BH y cuantificación de reticulocitos se clasifica la anemia en arregenerativa con reticulocitos por debajo de 50,000 o regenerativa con reticulocitos por arriba de 100,000 que refiere buena respuesta medular. Así como clasificarla en microcítica, macrocítica o normocítica según los valores del volumen corpuscular medio.

### Anemias arregenerativas

Si se conoce el número de reticulocitos el primer paso es la determinación del volumen corpuscular medio, dependiendo de esto se puede clasificar en tres grandes grupos:

a) Anemias arregenerativas normocíticas: son producidas por incapacidad del organismo para utilizar el hierro aportado y absorbido en forma normal, en lugar de que los eritroblastos lo usen para sintetizar hemoglobina, los macrófagos medulares lo captan y almacenan y no lo liberan, los ejemplos más importantes son:

- Anemia ferropénica en sus inicios.
- Anemias por enfermedades crónicas: infecciones prolongadas, como tuberculosis, osteomielitis. No infecciosas, como artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.
- Neoplasias malignas con o sin metástasis medulares.
- Insuficiencia renal crónica.
- Endocrinopatías.

b) Anemias arregenerativas microcíticas: Tienen bajo nivel de reticulocitos y su volumen corpuscular medio es menor de los valores normales.<sup>4,6</sup> La causa más frecuente es la baja o nula disponibilidad de He en la médula ósea para la eritropoyesis y esta alteración es mucho más frecuente que las anemias normocíticas. Las anemias que cumplen con estas características son secundarias a:

- Deficiencia de hierro.
- Síndrome de mala absorción.
- Hemorragias crónicas.

- Talasemias, microesferocis.
- Anemia sideroblástica hereditaria.
- Tirotoxicosis.
- Toxicidad por aluminio.
- Anemia de enfermedades crónicas por la no utilización de hierro.

c) Anemia arregenerativa macrocítica. El volumen corpuscular medio se encuentra por arriba de las concentraciones normales, los eritrocitos son gigantes, ovals y frecuentemente nucleados (megaloblastos). Entre las principales de este grupo están:

- Anemias megaloblásticas, principalmente por déficit de vitamina B12 y ácido fólico.
- Alcoholismo.
- Drogas: metotrexato, trimetoprima, pirimetamina, zidovudina.
- Enfermedad hepática.
- Hipotiroidismo.

### Anemias regenerativas

Cursan con valores altos de reticulocitos (>100,000). El volumen corpuscular medio es normal en la mayor parte de los casos, pero si la reticulosis es muy marcada puede haber leve macrocitosis. En enfermedades como talasemia y anemia microesferocítica puede haber microcitosis porque sus eritrocitos son pequeños.<sup>2</sup> Son producidas por hemólisis o hemorragias.

## HEMÓLISIS

La supervivencia de los hematíes oscila alrededor de los 120 días, después de este tiempo se eliminan de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico, principalmente de la médula ósea y el bazo. La hemólisis se define como la disminución de la supervivencia eritrocitaria en la circulación y sus características más destacadas son: el aumento del catabolismo hemoglobínico con hiperbilirrubinemia e ictericia y el incremento de la eritropoyesis medular con reticulocitosis.<sup>5</sup> Los hematíes pueden destruirse dentro de los vasos sanguíneos o fuera de ellos en las células del sistema retículo endotelial. Para el estudio de la hemólisis se deben realizar varios estudios, principalmente los que sugieran la destrucción de eritrocitos,<sup>1</sup> ante la hemólisis encontraremos:

- Disminución de la haptoglobina plasmática.

- Reticulocitosis.
- Aumento de la deshidrogenasa láctica en la sangre.
- Hemoglobinuria sin eritrocitos en el sedimento.
- Aumento de la bilirrubina indirecta plasmática.
- Hemosiderina urinaria (si la hemólisis se produce en el sistema retículo endotelial).

### Causas de hemólisis

Las anemias hemolíticas pueden ser intracorpúsculares y extracorpúsculares, dependiendo de las características de destrucción del eritrocito.

#### a) anemias hemolíticas intracorpúsculares.

Se deben a anomalías de los eritrocitos que los vuelven frágiles y autodestructibles en su paso a través del bazo u otro órgano y las pueden causar:

- Deficiencia enzimática.
- Anormalidades en la membrana.
- Hemoglobinopatías.

#### b) anemias hemolíticas extracorpúsculares.

El eritrocito es normal, pero existe un medio ambiente hostil que lo destruye, las principales causas son:

- Inducción de anticuerpos.
- Fragmentación mecánica.
- Infecciones.

### ESTUDIO DE LA MÉDULA ÓSEA

La punción y aspirado de la médula ósea se puede evitar en casi 90% de los casos siguiendo la metodología indicada. Sin embargo, en algunas circunstancias puede estar indicada, como en:<sup>6</sup>

- Sospecha de anemias por dos o más mecanismos combinados.

- Estudios de hierro con resultados dudosos.
- Alteraciones medulares primarias que causen anemias macrocíticas o megaloblásticas.
- Pancitopenia de causa desconocida.
- Sospecha de enfermedad granulomatosa, neoplasia con infiltración medular, mielofibrosis.

En conclusión, se puede considerar que con base en la anamnesis y exploración minuciosa, en el estudio riguroso de una biometría hemática, así como con la ayuda de un pequeño número de análisis complementarios, se puede dar el diagnóstico preciso del 100% de las anemias.

### REFERENCIAS

1. Rodríguez-Luis JC, Pérez Hernández R, et al. Aproximación al diagnóstico de las anemias. BSCP Can Ped 2001;2:25.
2. Villanueva VJ. Diagnóstico de las anemias. Rev Postg Cat Via Med 2001;107:08.
3. Ruiz-Argüelles, et al. Interpretación de la citometría hemática. Índices y parámetros eritrocíticos. Definición de anemia. En: Ruiz-Argüelles, et al. Fundamentos de hematología. México: Panamericana, 1994;pp:25-35.
4. Hernández-Nieto L, Hernández-García MT. Enfermedades del sistema eritrocitario: anemias. En: Farreras-Valentí P, Rozman C, et al. Medicina interna. 12ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 1996;pp:1646-67.
5. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003;78:1274-80.
6. Lindenbaum J. An approach to the anemias. En: Bennet JC, Plum F, Smith TW, Kokko JP, et al. CECIL textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996;pp:823-31.



## Hipertensión arterial sistémica. Diagnóstico y tratamiento

Sandra Elizondo Argueta,\* Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,\*\* Ernesto Román López\*\*

### RESUMEN

La hipertensión arterial es la elevación sostenida de la presión arterial sistólica o diastólica que representa la enfermedad crónica más frecuente. El presente artículo revisa los principales aspectos relacionados con la hipertensión arterial sistémica, entre los que destacan el diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** hipertensión arterial sistémica, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

High blood pressure is the sustained elevation of systolic or diastolic blood pressure, which represents the most frequent chronic disease. This article reviews the main aspects related with high blood pressure, among them, diagnosis and treatment.

**Key words:** high blood pressure, diagnosis, treatment.

La hipertensión arterial es la elevación sostenida de la presión arterial sistólica o diastólica que, con toda probabilidad, representa la enfermedad crónica más frecuente de las muchas que azotan a la humanidad. Su importancia reside en el hecho de que cuanto mayores sean las cifras de presión, sistólica y diastólica, más elevadas son la morbilidad y la mortalidad de los individuos. Esto es así en todas las poblaciones estudiadas, en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Durante los decenios de 1950 y 1960 algunos médicos creían que la elevación de la presión arterial era necesaria para proveer un adecuado aporte sanguíneo a los órganos vitales; sin embargo, estudios posteriores demostraron que este era un factor de riesgo importante para la aparición de enfermedades cardiovasculares.

### EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad importante en todo el mundo, puesto que es un problema de salud pública grave, no sólo por su alta prevalencia, sino también por los costos en su tratamiento, tanto por sí misma como por las secuelas. En México se puede establecer a través de la Encuesta Nacional de Salud realizada en el año 2000, que 38,377 personas de entre 18 a 69 años de edad la padecen, se estimó una prevalencia global de hipertensión en la población mexicana de 30.05%, es decir, casi 15 millones de personas, pero más de la mitad lo ignora.

### ETIOLOGÍA

La hipertensión arterial es consecuencia de las alteraciones que sufren los sistemas reguladores de la presión arterial. Aunque en la mayor parte de los casos la causa se desconoce, en modelos animales y en la hipertensión arterial humana se han identificado los mecanismos renales, endocrinos, vasculares, cardíacos y neurógenos que integran el alza de la tensión. Si bien se señala que las causas no son conocidas, esto es parcialmente verdadero, pues existe información de variaciones en genes que están o sobre o inexpressados, así como fenotipos intermedios que regulan la

\* Médico residente de tercer año de la especialidad de medicina interna. Curso de postgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\* Médico residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna.  
Hospital General de México, SSA.

Correspondencia: Dra. Sandra Elizondo Argueta. Calle Conkal, Manzana 373, lote 2, Col. Torres de Padierna, CP 14200, México, DF. Tel.: 5631-9451.

E-mail: saahin@msn.com, sandrael@msn.com.

Recibido: octubre, 2003. Aceptado: enero, 2004.

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

hipertensión arterial. Un gran número de factores incrementan la presión arterial, entre ellos: la obesidad, la resistencia a la insulina, el consumo de alcohol, el consumo excesivo de sal, la edad, la vida sedentaria, el estrés, la poca ingestión de potasio y calcio.

De los múltiples sistemas de control, cuatro son los que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la presión arterial entre estos límites: los barorreceptores arteriales, el metabolismo hidrosalino, el sistema renina-angiotensina y la autorregulación vascular. Todos estos mecanismos participan en la regulación de la presión arterial, tanto en la normotensión como en la hipertensión. Además, debe tenerse en cuenta que no son independientes y si uno de ellos se activa repercute en los otros sistemas, aunque no se modifica la presión arterial.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación básica se muestra en el cuadro 1.

**Cuadro 1.** Clasificación básica

<i>Clasificación por origen</i>	<i>Clasificación por patrón de presión</i>
Primaria o esencial	Sistólica aislada
Secundaria	Sistólica y diastólica

## ESTUDIO CLÍNICO

El diagnóstico de hipertensión arterial depende de registros elevados obtenidos por lo menos en más de dos entrevistas con intervalos de una a dos semanas de diferencia. Pero, además de las cifras tensionales, los antecedentes y la exploración física del paciente son muy importantes, por lo que es imprescindible integrar una historia clínica completa para determinar así la causa de la enfermedad y la repercusión sistémica de la misma.

Entre los datos que se deben investigar están: antecedentes familiares de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, diabetes, dislipidemia, enfermedad renal, gota, complicaciones vasculares tempranas o muerte prematura, anomalías genéticas, alteraciones recientes del peso, disminución en la actividad física, tabaquismo, alcoholismo u otras toxicomanías, ingestión diaria de

sodio, grasas saturadas, colesterol y cafeína. Ambiente laboral: contacto con sustancias tóxicas en donde labora. Sedentarismo: historia de enfermedad vascular previa, endocrinopatías, menopausia y reemplazo hormonal, hipertensión durante el embarazo (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Causas de hipertensión arterial secundaria

<b>Renales</b>	<b>Renovasculares</b>
Enfermedad parenquimatosa renal	Estenosis de la arteria renal
Pielonefritis crónica	Tumores productores de renina
Glomerulonefritis aguda	<b>Neurológicas</b>
Enfermedad poliquística	Hipertensión endocraneal
Hidronefrosis	Apnea del sueño
<b>Endocrinas</b>	Síndrome de Guillain-Barré
Acromegalia	Porfiria aguda
Síndrome de Cushing	Cuadriplejía
Hiperaldosteronismo primario	<b>Hipertensión sistólica</b>
Feocromocitoma	Insuficiencia aórtica
Hipertiroidismo	Tirotoxicosis
Hipotiroidismo	Beriberi
Hormonas exógenas	
Hiperparatiroidismo	
<b>Estrés agudo</b>	
Hipoglucemia	
Pancreatitis	
Quemaduras	
Supresión alcohólica y abuso de drogas	
<b>Otras causas</b>	
Posreanimación	
Coartación de la aorta	
Posoperatoria	
Hipertensión en el embarazo	

El siguiente paso es la exploración física, de los hallazgos en la misma tenemos: determinación del índice de masa corporal (IMC = peso/talla<sup>2</sup>); índice cintura/cadera (anormal cuando es mayor de 0.85 cm en la mujer y 0.95 en el hombre). Exploración del fondo de ojo para buscar cambios vasculares, que son expresión de la neuroretinopatía hipertensiva y de la retinopatía aterosclerótica. En el área precordial se buscarán datos sugerentes de crecimiento ventricular izquierdo, primer ruido acentuado en el foco aórtico, sin que haya soplos.

La detección de la hipertensión se inicia con la apropiada medición de la presión arterial que debe realizarse en cada visita médica. Las mediciones repetidas determinarán la presión arterial elevada, con base en las siguientes medidas: el paciente sentado en una silla y

los brazos a la altura del corazón, sin haber fumado o tomado cafeína al menos 30 minutos previos a la medición. El paciente debe tener cinco minutos de descanso, uso de un esfigmomanómetro adecuado para el tamaño del brazo y de preferencia de mercurio.

Para integrar el diagnóstico de hipertensión arterial, que se realiza cuando el promedio de dos o más mediciones de la presión diastólica, en por lo menos dos visitas, es superior a 90 mmHg o cuando el promedio de dos o más mediciones de la presión sistólica es mayor a 140 mmHg. La hipertensión sistólica aislada se define como la presión sistólica mayor a 140 mmHg y presión diastólica menor a 90 mmHg.

En pacientes mayores de 18 años de edad a quienes no se les ha tomado medicación para hipertensión y se acaban de diagnosticar, se les puede ubicar según la clasificación proporcionada en el *Sixth report of the Joint National Committee* (JNC VI, cuadro 3); la cual se basa en el promedio de mínimo dos mediciones de la presión arterial. Comparada con el actual criterio del VI reporte (cuadro 4). O bien conforme a los criterios diagnósticos para población europea (cuadro 5).

**Cuadro 3.** JNC-VI. Clasificación de la presión sanguínea en adultos mayores de 18 años de edad

Categoría mmHg	Presión arterial		
	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Presión elevada	130-139	o	85-89
<b>Hipertensión</b>			
Etapa 1	140-159	o	90-99
Etapa 2	160-179	o	100-109
Etapa 3	180	o	110

**Cuadro 4.** Clasificación de hipertensión (JNC 7 Report)

Categoría mmHg	Presión arterial	
	Sistólica	Diastólica
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión etapa 1	140-159	90-99
Hipertensión etapa 2	> 160	< 100

JAMA 2003;289.

**Cuadro 5.** Clasificación de la hipertensión\*

Categoría	Sistólica	Diastólica
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Grado 1 hipertensión (leve)	140-159	90-99
Grado 2 hipertensión (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 hipertensión (grave)	> 180	> 110
Hipertensión sistólica aislada	> 140	< 90

\* Modificado de: 2003 European Society of Hipertensión and Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Cuando los pacientes por la presión sistólica y diastólica entran en diferentes categorías, se aplica la categoría más alta para clasificarlo. La hipertensión sistólica aislada puede graduarse, también, según los valores de presión sistólica en los rangos indicados, con valores de presión diastólica menor de 90.

Siempre se debe descartar hipertensión arterial secundaria, pues existen múltiples enfermedades que la pueden producir; sin embargo, menos del 5% de los pacientes hipertensos cursan con este tipo. Entre los datos importantes para descartar hipertensión se deben identificar: enfermedades renales, endocrinas (acromegalia, síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, glucocorticoides exógenos y otras), cardiovasculares (coartación de la aorta), neurógenas (psicógenas o por aumento de la presión intracraneal), embarazo, entre otras.

Existe un gran número de factores que incrementan la presión arterial incluidos: obesidad, resistencia a la insulina, ingestión de alcohol o gran cantidad de sal, edad, vida sedentaria, estrés, bajo consumo de potasio y calcio, así como el factor genético.

El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión se determina no sólo por el nivel de la presión arterial sino también por la presencia o ausencia de daño al órgano blanco, además de otros factores de riesgo, como tabaquismo, dislipidemia y diabetes. Estos factores de manera independiente modifican el riesgo subsiguiente de enfermedad cardiovascular, y su existencia o ausencia durante un examen de rutina ayuda a la evaluación del paciente y toma de decisiones terapéuticas (cuadro 6).

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Los exámenes de laboratorio que se deben considerar en los pacientes con hipertensión arterial son:

**Cuadro 6.** Guías iniciales del diagnóstico y tratamiento subsiguiente

<i>Etapas de presión arterial</i>	<i>Grupo de riesgo A no factores de riesgo No TOD/CCD</i>	<i>Grupo de riesgo B Un factor de riesgo No incluye diabetes No TOD/CCD</i>	<i>Grupo de riesgo C TOD/CCD y/o diabetes 1 o más factores de riesgo</i>
Normal alto 130-139/85-89	Modificación del estilo de vida	Modificación del estilo de vida	Tratamiento farmacológico
Etapas 1 140-159/90-99	Modificación del estilo de vida (12 meses)	Modificación del estilo de vida (6 meses)	Tratamiento farmacológico
Etapas 2 y 3 ≥ 160/≥ 100	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico

TOD/CCD: daño a órgano blanco/enfermedad cardiovascular clínica (del inglés, *target organ disease/clinical cardiovascular disease*.)  
Grupo A: incluye pacientes con presión arterial normal alta o etapa 1, 2 o 3 con hipertensión sin daño a órgano blanco u otros factores de riesgo.

Grupo B: incluye pacientes sin enfermedad cardiovascular o daño a órgano blanco pero tiene uno o más factores de riesgo, pero no diabetes.

Grupo de riesgo C: incluye pacientes con enfermedad cardiovascular clínica manifiesta o daño a órgano blanco (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o diabetes).

Factores de riesgo mayor: tabaquismo, dislipidemia, diabetes, edad mayor de 60 años, mujeres posmenopáusicas, historia familiar de enfermedad cardiovascular: mujeres < 65 años y hombres > 55 años.

TOD/CCD: enfermedad cardíaca (hipertrofia del ventrículo izquierdo, angina, infarto al miocardio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca), crisis isquémica transitoria, enfermedad vascular cerebral, nefropatía, enfermedad arterial periférica, retinopatía.

**Cuadro 7.** Estudios de laboratorio y gabinete básicos

<i>Rutina</i>	<i>Opcionales</i>
Química sanguínea	Proteinuria de 24 h
Filtrado glomerular	Relación albúmina/creatinina urinarias
Electrolitos séricos	Estudios específicos de las formas secundarias
Examen general de orina	Ecocardiograma
Biometría hemática	Ultrasonido vascular
Perfil de lípidos	Proteína C reactiva y marcadores de inflamación
Electrocardiograma	
Radiografía de tórax	

**Cuadro 8.** Diagnóstico clínico y de laboratorio de hipertensión secundaria

<i>Causa</i>	<i>Datos especiales</i>
Renovascular	Inicio abrupto antes de los 40 o después de los 50 años de edad; soplo en arteria carótida o renal, obesidad, resistencia al tratamiento, prueba positiva de escintigrafía con IECA.
Enfermedad parenquimatosa renal	EGO anormal (proteinuria, hematuria, piuria) elevación de creatinina sérica, ultrasonido renal anormal
Apnea obstructiva del sueño	Obesidad, género masculino, anormal, oximetría en casa o cuestionario de Berlín.
Hiperaldosteronismo secundario	Hipocalemia no explicada por otras causas, razón en plasma de aldosterona/renina plasmáticas > 20, cifra de aldosterona plasmática > 1 ong/dL después de 4 h de infusión salina.
Síndrome de Cushing	Obesidad troncal, acné, plétora, estrías, hiperglicemia, concentración de cortisol sérico > a 5 mcg / dL a las 8 am después de 1 mg de dexametasona oral a las 11 pm.
Feocromocitoma	Triada de cefalea, palpitaciones, diaforesis, niveles inestables de presión arterial, historia familiar positiva, razón de metanefrinas/ creatinina en 24 h de orina > 2.

citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, examen general de orina, filtrado glomerular con proteinuria de 24 horas; aunque en muchas ocasiones pueden no ser específicos, ayudan a determinar si algún órgano blanco ha sufrido daño, así como otras formas relacionadas con la hipertensión, o en caso de sospecha de hipertensión secundaria, podrán servir de escrutinio para la misma, dependiendo de la enfermedad sospechada se solicitarán los estudios en forma más específica (cuadro 7).

### DIAGNÓSTICO DE GABINETE

También se deberán solicitar estudios de gabinete, como el electrocardiograma, para valorar datos sugerentes de crecimiento del ventrículo izquierdo, factor importante por ser pronóstico, y radiografía de tórax para confirmar el hallazgo. Ambas pruebas servirán como escrutinio para los diagnósticos diferenciales (cuadro 8).

### TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de hipertensión arterial se considerará el tratamiento a seguir, tomando en cuenta que no sólo se debe enfocar a disminuir las cifras de la presión arterial, sino siempre se deben considerar las alteraciones que interactúan al mismo tiempo en el paciente y que elevan también los factores de riesgo cardiovascular, entre otros.

El objetivo del tratamiento en cualquier enfermedad es evitar o disminuir la mortalidad y sus complicaciones, para incrementar el pronóstico de vida y mejorar la calidad (prevención primaria). Debe darse prioridad a la población de alto riesgo, es decir aquellos con antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, obesidad y otros padecimientos, puesto que conforman la población de choque en este tipo de padecimientos.

Siempre debe iniciarse con modificaciones en el estilo de vida, aunque estas medidas no farmacológicas ofrecen resultados, no siempre se logrará el control con ellas, pero deben establecerse porque serán, junto con la terapia farmacológica, el tratamiento óptimo en estos pacientes (cuadro 9 y figura 1).

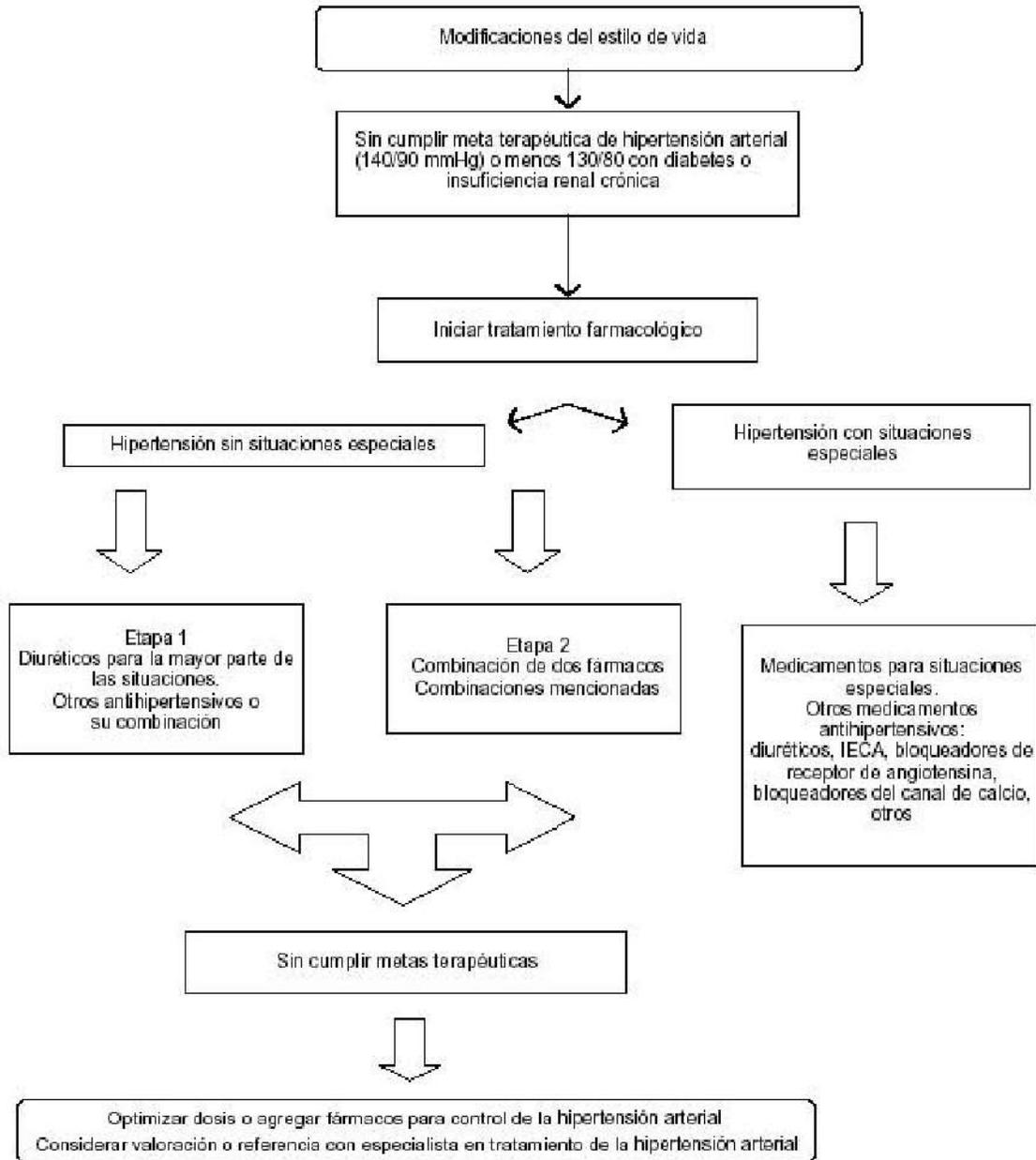
*Ejercicio:* de tipo aeróbico, ya que reduce las resistencias periféricas, mejora la sensibilidad tisular a la insulina, disminuye los triglicéridos y el peso. Lo recomendable es: caminar, correr, andar en bicicleta, nadar, entre otros. Además de que la presión sanguínea disminuye con el simple hecho de caminar con rapidez durante 30 a 45 minutos por lo menos 5 días de la semana.

*Reducción de peso:* mejora la sensibilidad a la insulina probablemente por la disminución de la grasa visceral, la reducción del 4% del índice de masa corporal mejora las cifras tensionales y la resistencia a la insulina. El régimen hipocalórico es la base, por lo que se debe calcular el consumo de calorías, además de utilizar medicamentos anorexigénicos y algunos antidepresivos; sin embargo, se ha visto que su efecto principal es durante los primeros meses y posteriormente se pierde.

**Cuadro 9.** Modificaciones del estilo de vida

<i>Modificación</i>	<i>Recomendación</i>	<i>Rango de reducción de la presión sistólica</i>
Reducción de peso	Mantener IMC entre 18.5-24.9	5-20 mmHg por cada 10 kg de pérdida de peso
Adoptar una dieta para control de la hipertensión. Bajo consumo de grasas totales y saturadas	Consumo de una dieta rica en frutas	8-14 mmHg
Reducción de la ingestión de sodio	Consumo no > 2.4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio	2-8 mmHg
Actividad física	Realizar actividad física aeróbica regularmente, por lo menos 30 min al día por 5 días a la semana	4-9 mmHg
Consumo de alcohol moderado	Limitar su consumo a no más de 30 mL de etanol por día en hombres y no más de 25 mL de etanol en mujeres y personas delgadas	2-4 mmHg

**Figura 1.** Algoritmo propuesto para el tratamiento de la hipertensión arterial de acuerdo con el JNC VII. Modificado del original. JAMA, 2003.



La ingestión excesiva de alcohol es un factor de riesgo importante para el incremento de la presión arterial, y pueden causar resistencia al tratamiento antihipertensivo. Por esto se recomienda que el consumo no sea mayor de 30 mL de etanol, 720 mL de cerveza, 300 mL de vino, 60 mL de whisky.

La dieta debe ser rica en potasio, calcio y magnesio, disminuyendo el consumo de sodio.

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico depende de la respuesta a las medidas higiénicas y dietéticas de los niveles de presión arterial, si hay lesiones en el corazón, el sistema nervioso central y el riñón, y de otras enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo concomitantes.

El tratamiento farmacológico se debe iniciar con la dosis más baja disponible del fármaco elegido, para intentar reducir sus efectos adversos. Si la respuesta es favorable pero no se alcanza el objetivo terapéutico (en monoterapia se logra disminuir entre 4 y 8% la presión arterial), se pueden utilizar diversas combinaciones que potencian los efectos de los antihipertensivos (cuadro 10).

**Cuadro 10.** Combinaciones de fármacos eficaces para el tratamiento de la hipertensión arterial

Diurético y betabloqueador
Diurético e inhibidor de la ECA o antagonista de la AT-II
Calcioantagonista dihidropiridínico y betabloqueador
Calcioantagonista e inhibidor de la ECA
Alfabloqueador y betabloqueador

Al establecer el tratamiento hay que considerar que debe corregir y no complicar las alteraciones metabólicas que pudiera sufrir el paciente.

Entre los fármacos antihipertensivos están:

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):* interfieren en la síntesis de angiotensina que interactúa con receptores AT1 y activa la cascada prohipertensiva; en pacientes con hiperglucemia e hiperinsulinemia los IECAs han demostrado mejoría en la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos, principalmente en el músculo esquelético, el mecanismo sugerido aumenta el flujo sanguíneo en ese sitio. Su efecto secundario más frecuente es tos seca persistente y elevación de la concentración sérica de potasio, son teratogénicos y su eficacia se reduce con la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroides (AINE).

*Bloqueadores de los receptores AT1:* el bloqueo de los efectos derivados de la activación de los receptores AT1 evita algunos de los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia, como: natriuresis renal, síntesis de factores de crecimiento, alteraciones en el transporte de iones en la membrana celular y aumento de la liberación de endotelinas; disminuye la hipertrofia miocárdica, liberación de vasopresina, actividad noradrenérgica periférica y del sistema nervioso simpático, oxidación de LDL, colesterol e incrementan la síntesis de prostaciclina por el endotelio, además, actividad uricosúrica.

*Calcioantagonistas:* tienen la ventaja de sus pocos efectos adversos y que son eficaces en todos los grupos demográficos. Es posible que los calcioantagonistas pudieran intervenir en la recaptación de calcio libre e interferir en los mecanismos antihipertensivos. Los calcioantagonistas se recomiendan, en especial en pacientes ancianos con hipertensión sistólica y en pacientes de raza negra.

*Diuréticos:* son baratos, eficaces y bien tolerados a dosis bajas. Las tiazidas son altamente eficaces en pacientes de edad avanzada. Son útiles para el control de las cifras de tensión arterial.

*Alfabloqueadores:* entre sus ventajas están el aumento del colesterol HDL, la disminución del colesterol LDL y no eleva la glucemia. Su desventaja es la hipotensión postural.

En adición a los tratamientos señalados, la presión sanguínea debe controlarse en forma estricta como recomienda la NCEP así como JNC VI. Se debe insistir al paciente en la importancia del control de las cifras tensionales, así como de la ingestión adecuada de los medicamentos, ya que en estudios como el NHANES III se comprueba que la falta de control de la presión arterial en pacientes hipertensos conlleva a diversas complicaciones de la enfermedad.

En el estudio LIFE se hace referencia a lo significativo del tratamiento farmacológico sobre las complicaciones cardiovasculares a largo plazo, entre ellas la hipertrofia ventricular izquierda, que se considera un fuerte indicador de muerte cardiovascular futura en pacientes hipertensos, y rara vez observada en pacientes normotensos. En este estudio, a través de la comparación de un betabloqueador (atenolol) con un antagonista de los receptores AT II (losartán), se

**Cuadro 11.** Recomendaciones y objetivos de control de la presión arterial

<i>Grupo</i>	<i>Objetivo de control de la presión arterial</i>	<i>Tratamiento inicial</i>
Sociedad Británica de Hipertensión	< 140/80	IECA
Sociedad Canadiense de Hipertensión	< 130/80	IECA
<i>National Kidney Foundation</i>	< 130/80	IECA
<i>Joint National Committee VI</i>	< 130/85	IECA
Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión	< 130/85	IECA

**Cuadro 12.** Principales fármacos antihipertensivos orales

<i>Fármacos y dosis</i>	<i>Indicaciones</i>	<i>Efectos secundarios</i>
<b>Tiazidas y diuréticos relacionados</b>  hidroclorotiazida 5-50 mg/d. clortalidona 12.5-50 mg/d. metolazona 1.25-5 mg/d. indapamina 2.5-5 mg/d.	Insuficiencia cardíaca, ancianos, hipertensión sistólica, osteoporosis	Hipocalemia, hiperuricemia, hipercalemia, hiperglucemia, hiponatremia, aumento de LDL y triglicéridos, fotosensibilidad
<b>Diuréticos de asas</b> furosemida 10-300 mg/d. torasemia 20-80 mg/d.	Insuficiencia cardíaca, ancianos	Hipocalemia, hiperuricemia, hiperglucemia, sordera reversible
<b>Diuréticos ahorradores de potasio</b> espironolactona 25-100 mg amilorida 5-10 mg/d triamterene 5-100 mg/d.	Aldosteronismo primario, insuficiencia cardíaca	Hipercalemia, ginecomastia, exantema
<b>Betabloqueadores</b> atenolol 25-100 mg/d metoprolol 5-200 mg/d propranolol 60-240 mg/d bisoprolol 5-20 mg/d pindolol 10-60 mg/d carvedilol 6.25-100 mg/d	Angina de pecho, posinfarto del miocardio, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca, embarazo	Bradycardia, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, hipoglucemia, fatiga
<b>Inhibidores de la ECA</b> captopril 25-150 mg/d enalapril 5-40 mg/d fosinopril 10-40 mg/d lisinopril 5-40 mg/d quinapril 5-80 mg/d ramipril 1.25-20 mg/d	Insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, postinfarto del miocardio, nefropatía diabética, diabetes	Tos, exantema, edema, disgeusia, hipocalemia, proteinuria con síndrome nefrótico y leucopenia. Contraindicados en la estenosis bilateral de arterias renales
<b>Calcioantagonistas</b> diltiazem 120-240 mg/d verapamil 80-480 mg/d amlodipino 2.5 - 10 mg/d nisoldipino 5-10 mg/d nifedipino 30-120 mg/d	Angina de pecho, ancianos, hipertensión sistólica, enfermedad vascular periférica	Cefalea, mareo, estreñimiento, taquicardia, hipertrofia gingival, bloqueo cardíaco.
<b>Antagonistas de la angiotensina II</b> losartán 25-100 mg/d valsartán 80-320 mg/d irbesartán 150-300 mg/d candesartán 8- 32 mg/d telmisartán 8-32 mg/d	Pacientes con tos con IECA, insuficiencia cardíaca	Hipercalemia, contraindicados en embarazo y estenosis bilateral de las arterias renales
<b>Alfabloqueadores</b> doxazosina 1-16 mg/d prazosina 1-20 mg/d terazosina 1-20 mg/d	Hiperplasia prostática benigna, intolerancia a la glucosa, dislipidemia	Hipotensión ortostática, síncope de primera dosis, debilidad, palpitaciones, cefalea

observó gran ventaja del último sobre el primero, no sólo por el control de la presión arterial, sino por sus efectos como protector cardiovascular al tener propiedades sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Existen tres estudios aleatorios que proveen la prueba concluyente sobre los beneficios ofrecidos por la reducción de la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg. El primero es el estudio UKPDS, en el que valores medios de presión arterial de 144/82 mmHg se tradujeron en reducción adicional de 28% del riesgo de complicaciones cardiovasculares. En el estudio *Hypertension Optimal Treatment* se observó que en los pacientes que se logró una presión diastólica de 80 mmHg disminuyó la enfermedad coronaria en 60%, el episodio vascular cerebral, 43 y la mortalidad, 77%. El otro estudio, denominado ABCD (del inglés: *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), incluyó sólo los episodios cardiovasculares y se observó disminución del 51%. A partir de entonces varias sociedades científicas han recomendado como objetivo el control de la presión arterial en los pacientes con diabetes (cuadro 11).

Es importante señalar que la nefropatía, independientemente de si el paciente es o no diabético, también puede ser parte de las complicaciones que por sí sola puede producir la hipertensión arterial, y acelera la progresión de aquélla. Por eso la trascendencia de considerar en el tratamiento del paciente hipertenso un fármaco que proteja contra esta complicación, entre estos se contempla el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, así como de antagonistas de los receptores AT II.

La proteinuria se considera como pronóstico en la progresión de la nefropatía, y está demostrado que la reducción de la presión arterial sin disminución de la proteinuria no aporta la máxima protección frente al progreso de la insuficiencia renal. En este caso, todas las recomendaciones hechas por diversos grupos científicos coinciden en el objetivo de presión arterial por debajo de 125/75 mmHg concomitante con proteinuria mayor de 1 g/d.

En el estudio MICRO-HOPE (del inglés, *Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes*), un subestudio del estudio HOPE, se observó que la aparición de nefropatía disminuyó 24% ( $p = 0.027$ ) después de 4.5

**Cuadro 13.** Antihipertensivos e indicaciones por situaciones especiales de acuerdo con ensayos clínicos y guías básicas

#### **Insuficiencia cardiaca**

- diuréticos
- beta-bloqueadores
- inhibidores de la ECA
- bloqueadores del receptor de angiotensina II
- antagonistas de la aldosterona

#### **Posinfarto del miocardio**

- beta-bloqueadores
- inhibidores de la ECA
- antagonistas de la aldosterona

#### **Enfermedad de alto riesgo coronario**

- diuréticos
- beta-bloqueadores
- inhibidores de la ECA
- calcioantagonistas

#### **Diabetes**

- diuréticos, beta-bloqueadores
- inhibidores de la ECA
- bloqueadores del receptor de angiotensina II
- calcioantagonistas

#### **Enfermedad renal crónica**

- inhibidores de la ECA
- bloqueadores del receptor de angiotensina II

#### **Prevención de EVC recurrente**

- diuréticos
- inhibidores de la ECA

años de seguimiento, como efecto en la reducción de la presión sanguínea.

Estudios observacionales y aleatorios sugieren que la reducción de tan sólo 2 mmHg en la presión arterial diastólica, en el promedio de la población disminuiría en 6% el riesgo de enfermedad cardiovascular (cuadros 12 y 13).

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Carretero O. Essential hypertension. *Circulation* 2000;101:329-35.
3. Beever, Lip, O'Brien. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6.
4. Sánchez JA. Aspectos genéticos y de biología molecular en la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2001;(oct):930-42.
5. González, Alexanderson, Camacho, et al. La teoría metabólica en la génesis de la hipertensión arterial. *Agentes*

- antihipertensivos e implicaciones farmacoterapéuticas. *Rev Mex Cardiol* 2000;11(4):314-22.
6. Velázquez, Rosas, Lara, et al. Hipertensión arterial en México. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
  7. González, Alexanderson, Alvarado, et al. Consenso mexicano de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999;10(1):3-18.
  8. Moregraga, et al. Definición, causas, clasificación, epidemiología y prevención primaria de la hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2001;12(1):9-18.
  9. Hernández, Meaney, Skromne. Estudio del hipertenso. *Rev Mex Cardiol* 2001;12(1):19-24.
  10. Cardona, Carranza, Hernández. Modificaciones del estilo de vida y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2001;12(1):25-36.
  11. Hipertensión Arterial 13.
  12. Messerli. Antihypertensive therapy in diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001;14:125-65.
  13. González, Alexanderson, Alvarado, et al. Consenso mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. *Med Int Mex* 2002;18(1):12-41.
  14. Kaplan. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001;135: 1079-83.
  15. Adler, Stratton, Andrew, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
  16. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  17. Ramsay, Williams, Johnston, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
  18. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2534-73.
  19. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
  20. Hypertensive and atherosclerotic cardiovascular disease. Braunwald: Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine, 6<sup>th</sup> ed. B. Saunders Co. 2002.
  21. Venkata SR, et al. Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. *Cardiol Clin* 2002; 20:530-41.
  22. Staessen JA, et al. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629-41.
  23. Phyllis A. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:610-7.
  24. Maizes V. Integrative approaches to hypertension. *Clin Fam Prac* 2002; 4.
  25. Hansson L, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs patients: cardiovascular mortality and morbidity in the trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet* 2003;354:
  26. Morse S, et al. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring and treatment. *Am J Med Sci* 2003;325:194-201.
  27. Dallas H. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises. *Cardiol Clin* 2002;20:
  28. Hernando Avendaño L. Nefrología clínica, Editorial Panamericana, 1998.



## Consideraciones sobre infecciones nosocomiales

Luis Javier Casanova Cardiel\*

La medicina que se practica en los países subdesarrollados tiene como modelo la que se ejerce en los países desarrollados. Como tal, es difícil perseguir y alcanzar, lo que resulta en formas frustradas de medicina. La responsabilidad de los médicos de los países subdesarrollados es doble: por un lado, deben saber qué se ha logrado en el conocimiento médico en el llamado primer mundo y, por otro, tienen que desarrollar la medicina que pueden, por lo general, parcial, si se compara con su modelo.

Como para muchas enfermedades, las infecciones nosocomiales no son objeto de estudio en México; si se estudian, vienen a caer en este modelo parcial de lo que se considera ideal. Lo publicado en y de nuestro país es repetición burda de lo que abunda en la literatura sajona y son informes provenientes de hospitales de concentración, que en nada representan a la medicina habitual que se practica.

Una forma de aproximarse a las infecciones nosocomiales, con *Pseudomonas aeruginosa* como agente causal, es investigar qué escriben sobre esto publicaciones (periódicos) no especializadas y especializadas (revistas médicas), esto permitirá comentar las diferencias y analogías entre estos brotes en distintas sociedades.

Con respecto a las publicaciones no especializadas, una búsqueda en la página de internet de *La Jornada* con las palabras *Pseudomonas aeruginosa* en el año de 1996 y en el del 2003 no dio ninguna cita. Al escribir pseudomona (lo cual es incorrecto) e ISSSTE en el buscador del año 1996 se obtuvieron dos citas, una de ellas para señalar que en el Centro Médico Nacional 20 de

Noviembre del ISSSTE no se atienden pacientes con infección por VIH; al realizar esta búsqueda en el año 2003 se obtuvieron dos citas (22 enero) sobre una epidemia en el Hospital Regional de Comitán, lugar al que se enviaron 17 especialistas del DF para resolver el problema. Además de la irracionalidad de mandar tan desmesurada cantidad de especialistas, se destaca que en nuestro país todo lo que sucede es coyuntura política y no obedece a procesos de desarrollo natural, se advierte en el texto que el género y especie de la bacteria están escritos incorrectamente (dice *Pseudomona aureginosa* en lugar de *Pseudomonas aeruginosa*). Es de destacar que durante los meses de septiembre y octubre del 2003 se escribieron múltiples reportajes en dicho periódico, en ninguno de los cuales se escribió el nombre correcto de la bacteria. Esto parece nimiedad, pero es reflejo de la carencia de correctores de estilo y asesores capacitados, por lo que la información tiende más al amarillismo. Sin embargo, en la página del diario no aparecieron los artículos que abordaran el último brote de la bacteria en un hospital del ISSSTE (octubre 2003).

En contraste, en el *New York Times*, cuyo buscador localiza artículos desde 1996 al último número; al escribir *Pseudomonas aeruginosa* se obtuvieron 15 citas. La mayor parte de ellas se refieren a posibles soluciones para el grave problema que representa esta bacteria en pacientes con fibrosis quística. El 31 de agosto del 2000 se anunció que en la revista *Nature* se publicaba la secuencia completa de este microorganismo y tratan de dos epidemias o brotes, el primero publicado el 24 de marzo del 2000, en el que la mitad de 16 muertes que ocasionó, del 1 de enero de 1997 al 12 de marzo de 1998, se encontró que las uñas largas y contaminadas de algunas enfermeras se relacionaban con la bacteria, después de tomar las medidas pertinentes (uñas cortas obligatorias y lavado de manos) no hubo alguna defunción; el segundo informa sobre el cierre de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Children's

\* Médico internista e infectólogo.

Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: enero, 2004.

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

Hospital de Boston, luego de la muerte de cuatro neonatos por infección bacteriana.

En el caso de información especializada, al cruzar las palabras *Pseudomonas aeruginosa* y USA en la página de la National Library of Medicine –NLM–, se localizaron 2,464 artículos; una búsqueda similar con la palabra México arrojó 25 artículos. Los artículos con la palabra USA van desde lo básico (genes de *Pseudomonas*) hasta estudios sociales referentes al tema. En el caso de los artículos con la palabra México son artículos de centros de tercer nivel, que de ninguna manera representan lo que sucede en el país. Son lo que encuentran los hospitales universitarios estadounidenses ubicados en el DF, que por diversos motivos simulan realizar una medicina de primer nivel. La labor de estos hospitales es validar a los dirigentes en turno, mediante la demostración de que “es posible realizar investigación, a la par de atención con calidad”.

Cuando esta misma información se busca en la página web de los CDC (*Centers for Diseases Control*) el buscador arrojó 563 documentos, que al igual que en el caso de la anterior búsqueda, abordan diversos aspectos relacionados con la bacteria y permiten ubicar la magnitud de los problemas que ocasiona.

Como comparación, en la página electrónica de la Secretaría de Salud existen diferentes vínculos, botones, ligas (*links*) donde aparecen noticias de sus logros: “Miles de migrantes y sus familias beneficiados con servicios de salud”; “Audiosegundos contra la corrupción”; Instituto de Medicina Genómica, donde tienen un vínculo para que mediante pdf se lea el artículo: *Developing a platform for genomic medicine in México*. Science 2003; 300(5617): 295. Es notable el interés de grupos de poder por ser favorecidos por el erario público para proyectos personales.

La página del Boletín de Epidemiología no tiene buscador, por lo que es imposible saber si se ha referido alguna vez a esta bacteria y los problemas que causa. Al buscar en la sección: Estadísticas y evaluación lo referente a *Pseudomonas aeruginosa*, éste señala: “No se encontraron resultados. Por favor busque otra vez”.

Al presionar en Coordinación de Vigilancia Epidemiológica aparece la leyenda: *The page cannot be found*.

Al presionar en Urgencias Epidemiológicas y Desastres aparece: “Disculpenos, aún no tenemos toda la

información que deseamos ofrecerle. Estamos trabajando verdaderamente duro, y pronto tendremos terminado este *site (sic)*. Muy pronto le ofreceremos información epidemiológica sobre: “Urgencias epidemiológicas.”

Al solicitar las revistas en salud aparecen cinco referencias, que vale la pena transcribir para que se valore si serían de alguna utilidad en caso de que apareciera un brote (esto será importante por lo que se anotará al qué hacer cuando hay un brote o epidemia):

1. Pérez ML, Castro MR, Molina ML, Félix AD, Santos PI. Osteomielitis del calcáneo por *Pseudomonas aeruginosa*. Bol Med Hosp Infant Mex 1986;43(6):385-90.

2. Moreno MJ, Colomo MA, Sánchez SC, Santos PI. Otitis externa maligna. Presentación de un caso. Bol Med Hosp Infant Mex 1987;44(5):274-7.

3. Salazar FM, Candanedo S, Maza GD. Paciente femenino de 14 años de edad, con diagnóstico clínico de fibrosis quística desde los seis meses de edad. Evolucionó con insuficiencia respiratoria. En cultivo de expectoración se aisló *Pseudomonas aeruginosa*. Revista del INER 1994;7(4):300-11.

4. Wong-Chew R, García-Campos JA, Chávez-López A, Pacheco-Ríos A. Lesiones cutáneas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes inmunocomprometidos. Bol Med Hosp Infan Mex 1998;55(11):659-64.

5. Sifuentes-Osornio J, González R, Ponce de León A, Guerrero M. Epidemiology and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary care center. Rev Invest Clin 1998;50(5):383-8.

La información que se publica en el país no alcanza a ubicar el problema en su contexto real y no pueden tomarse medidas pertinentes al entorno local. La Norma Oficial Mexicana (NOM-026-SSA2-1998) publicada el 25 de octubre del año 2000 viene, en este sentido, a apartarse de lo local, en repetición irreflexiva de las normas dictadas por los CDC de Estados Unidos. Seguir las puede ayudar a saber qué sucede en nuestros hospitales, pero es necesario aclarar que estas normas surgen de un problema identificado en el primer mundo; aquí no se ha identificado el problema y ya existen normas para resolverlo: paradojas del subdesarrollo.

Las epidemias o brotes no son raros; en los países que tienen información útil se establece que existe al menos un brote por cada 10 a 12,000 egresos; un hospital con 150 camas tendrá al menos un brote al año.

Estimaciones hechas en Estados Unidos señalan que de 5 a 10% de los pacientes que ingresan en los hospitales adquieren una o más infecciones, con casi dos millones de infecciones por año y 90,000 muertes. Es importante anotar que todos los géneros bacterianos patógenos al humano han estado involucrados en epidemias; la bacteria responsable de brotes particulares obedece a ciertos factores de riesgo (inmunosupresión, senilidad, instrumentos médicos invasivos –sondas por ejemplo-, etc.) y factores locales (en general, falta de asepsia).

La pregunta que surge es: ¿qué hacer en caso de un brote?

1. Confirmar el diagnóstico. Es necesario que exista personal especialmente dedicado a detectar y tratar infecciones nosocomiales. Lo ideal sería que especialistas en epidemiología o infectología formaran un comité específico, pero puede ser cualquier especialista. Establecer tasas de infección nosocomial y registrarlas es la única forma de detectar brotes.

La definición de brote es una tasa de infección inusualmente elevada, comparada con las tasas anteriores (pueden establecerse diferencias significativas  $-p < 0.05-$  entre el posible brote y lo que ha sucedido en periodos previos). Si se carece de registros anteriores no es posible hablar de brote; si existen, deben intercalarse las curvas epidemiológicas para demostrar fehacientemente el brote. En sentido estricto, para hablar de brote tiene que demostrarse clonalidad de la cepa involucrada, esto es, determinar que es la misma; esto se logra con la amplificación de determinados genes mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR, del inglés, *Polymerase Chain Reaction*), para después determinar mediante polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés, *Restriction Fragment Length Polymorphism*) o electroforesis de campos pulsados (PFGE, del inglés, *Pulse Field Gel Electrophoresis*) si es la misma clona. Aunque técnicamente más complejo, la secuenciación del operón para RNA ribosomal (16S) sería necesaria también. En nuestro país, con escaso desarrollo de la microbiología básica, estas técnicas siguen considerándose de “investigación”, cuando debieran ser de rutina.

2. Realizar una definición de caso. ¿Se trata de infección de vías urinarias? (frecuente en EU), ¿son infecciones de herida quirúrgica?, ¿se está ante neumonía nosocomial? (por uso de ventilador); ¿es un brote

por bacteremia vascular?, ¿se ha demostrado que sólo un microorganismo está involucrado?

3. Informar del posible brote al personal médico y administrativo superior.

4. Extremar medidas de asepsia universal (lavado de manos, uso de cubrebocas y aislamiento de posibles casos).

5. Realizar búsquedas bibliográficas. Todo lo que anotamos antes, con respecto a lo escaso de la información en nuestro país, hace necesario que se recurra a información derivada de otros países, lo que puede que no sea aplicable a nuestro ambiente. En este punto se nota la dificultad que se tiene en nuestro medio de alcanzar el nivel de atención que logra el personal de salud en países desarrollados; el modelo de medicina que perseguimos es inalcanzable con los recursos que se tienen. Es importante definir políticas locales reales y eficaces.

6. Establecer hipótesis de posibles factores de riesgo, incluyendo factores del hospedero, del personal de salud y de fomites (vectores de la infección). Deberán realizarse estudios de casos y controles o establecer cohortes para evaluar dichos factores de riesgo. En este sentido es controversial si es pertinente tomar muestras de áreas físicas, que siempre estarán colonizadas en el hospital. Aquí es importante anotar que existen pseudo-brotes; en general, los cultivos de secreciones no son útiles para el diagnóstico, es imprescindible que los cultivos sean derivados de hemocultivos y, en el caso de neumonías, de muestras tomadas con broncoscopia con “trampa” (son innumerables los informes de pseudo-brotes por endoscopios contaminados).

7. Si se ha demostrado el modo de transmisión, se deben establecer medidas de control que incluyan cerrar áreas hospitalarias específicas.

8. Demostrar que las medidas de control han disminuido las tasas del brote.

9. Escribir un informe final que deberá archiversse en el Comité de Infecciones Nosocomiales.

Los brotes de infección por *Pseudomonas aeruginosa* aparecen, en general, en salas de terapia intensiva; se considera una bacteria oportunista (aprovecha las deficiencias inmunológicas del hospedero) que posee como factores de virulencia específica: adhesinas (proteínas que la capacitan para adherirse a mucosas e

invadir si no hay inmunidad adecuada; producción de biofilms (gran acumulación de bacterias que impiden la erradicación por nula penetración de antibióticos); enzimas hidrolíticas (proteínas que la capacitan para lisar tejido); toxinas (dañan directamente las células del hospedero). Cuando coloniza salas de terapia intensiva es difícil o imposible de erradicar; es la bacteria que más ha propiciado el desarrollo de antibióticos, ya que su plasticidad genética le confiere ventaja en la selección natural. Tiene gran resistencia intrínseca o adquirida a desinfectantes y antibióticos. Intrínseca significa que sin contacto previo con estos agentes antibacterianos, la bacteria es resistente. Algo notable de esta bacteria es su capacidad para ganar material genético de otras cepas, incluidas no *Pseudomonas*, mediante la producción de beta-lactamasas inactiva a los antibióticos beta-lactámicos; estas beta-lactamasas pueden ser producidas cromosomalmente o a través de plásmidos (segmentos circulares de ADN extracromosomal que codifica, entre otros productos, para dichas proteínas). Otro mecanismo de resistencia son las llamadas bombas de eflujo, proteínas que expulsan el antibiótico al exterior de la bacteria, tornándola resistente. Por último, la bacteria puede cambiar sus proteínas exteriores (porinas) lo que hace imposible que el antibiótico entre a la bacteria. La determinación de estos factores de virulencia exige laboratorios capacitados. El simple aislamiento puede no representar brote e indicar medidas laxas e ineficaces de asepsia.

La aparición de brotes de esta bacteria demuestra que no es suficiente determinar la sensibilidad, aún con la determinación de serotipos para decidir que se trata de la misma clona; es necesario realizar las pruebas anotadas antes (PCR y PFGE).

Esto determina que en nuestro país haya subestimación de brotes; la inversa también es posible: pueden

sobreestimarse si se determinan con el simple aislamiento. La presencia de brotes ocasiona ansiedad, preocupación y culpa en los hospitales; esto es aprovechado (siguiendo las peores modas de la medicina tecnificada) por abogados mediante demandas (en nuestro país se resuelven de la manera menos satisfactoria), propicia alarmismo en los medios de comunicación, que raya en el amarillismo y en la desinformación, con el consecuente daño a la reputación del cuerpo médico. No es descarga para nadie, pero los lugares donde se practica medicina siempre están en riesgo de sufrir brotes de infecciones nosocomiales; la mala medicina que se practica en el país no es privativa del sector público, el sector privado (fervorosamente ansiado por la economía neoliberal) tiene diversos mecanismos para esconderlo y no magnificarlo, protegiéndose del amarillismo y el descrédito, debido a la confidencialidad (impunidad) que manejan. El que sus brotes no se conozcan va en contra de definir el problema en su real magnitud; el que se trate de resolver los casos con 17 especialistas, es una irracionalidad; es el sistema de salud en su conjunto el que está deteriorado. Aquí es importante anotar que la salud de un pueblo no es responsabilidad exclusiva del sector salud, la determinan las condiciones socioeconómicas, que en nuestro caso son paupérrimas.

Es necesaria la intervención de autoridades, públicas y privadas, ya que las infecciones nosocomiales elevan los costos, tanto para investigarlas como para frenarlas, incrementa las cargas de trabajo y son determinantes para el beneficio final de la atención a los pacientes. Como para muchos otros problemas de salud, es extremadamente difícil resolver o aminorar el problema con demagogia, mucho menos con institutos de investigación genómica o pseudo seguros populares de salud.



## La muerte no es el final del camino

Etsuo Tirado Hamasaki\*

**E**s el título de un canción, pero también es una convicción que muchos compartimos. No me refiero a los cobardes que se consuelan con la idea de un “eterno retorno”, la “N” oportunidad, volver a vivir una y otra vez hasta que salga bien y pasemos al “nirvana”. No, me refiero a los que creemos que la muerte es lo más definitivo que hay, sin retorno, pero que representa el paso a otra vida, “más allá” del tiempo y de las limitaciones terrenas.

El hombre es un ser para la muerte. De una u otra forma hemos de morir: no podemos eludirlo. Es la única certeza que tenemos sobre nuestro destino, y lejos de ser una sombra de tristeza contiene un resplandor de esperanza.

El hombre está irremisiblemente destinado a morir, y muere poco a poco, día a día, de forma continua, desde que empieza la vida.

Si no puede sustraerse a la muerte, puede escogerse el cómo morir: es libre. Porque hay muerte que es desperdicio de vida, y hay muerte que es sublimación de la vida.

No hablo de la tentación estoica del suicidio, como acto supremo de libertad, al escoger el momento y forma de muerte. Hablo de la aceptación consciente de que vamos a morir y que estamos muriendo siempre, pues cada día que pasa es un día menos que nos queda de un total que desconocemos. Ese es el sentido de la frase, tan distorsionada por los calumniadores, del grito de la legión, “¡viva la muerte!”. No tiene nada que ver con la necrofilia sino con una actitud ante la vida aceptada como limitada.

El hombre, hecho de la nada, es limitado. La primera limitación es el tiempo: tenemos un comienzo y un

final. La vida sobre la tierra se ha descrito en la Biblia como un destierro, como un peregrinar, como vida de legionario, es decir, llena de trabajos, penalidades y peligros.

Nuestra limitación hace que la entrega del ser en el tiempo y espacio nos lleve de manera constante a la pérdida de algo, pérdida irrecuperable, intransferible, incompartible. Esta pérdida es aniquilamiento, esto es, la muerte.

Pero si no nos entregamos a algo, aunque sea cualquier cosa porque es casi imposible no elegir (no elegir también es una elección, no decidir también es una decisión) tu tiempo, que es limitado, transcurre, sea lo que sea a lo que lo dediques. No se puede matar al tiempo, el tiempo nos está matando...

Al elegir a qué dedicar el tiempo, elegimos cómo vivir y cómo morir. Después de la muerte no hay elección posible, por eso después de la muerte no hay arrepentimiento. La muerte es definitiva, lo más definitivo que hay.

La muerte, con la que los médicos convivimos. Aquellos versos escritos en la locura de la Primera Guerra Mundial, “Next War” (La Próxima Guerra) se aplican también a nuestra vivencia: “Hemos caminado muy serenamente hacia la muerte. Nos sentamos y comimos con ella, tan frescos y tranquilos. Comimos lo que derramó de su plato en nuestra mano. Nuestros ojos se humedecieron, pero nuestro valor no retrocedió.” Por supuesto, enfrentamos la muerte de otros, no la nuestra. Por lo general utilizamos mecanismos de defensa para olvidar que también nosotros moriremos. De ahí las bromas pesadas, los chistes crueles, los eufemismos. El ver al “muerto” y no enfrentar la muerte. Sentirnos inmortales...

La cotidianeidad de la muerte puede llevarnos a la indiferencia: “¡Oh, la muerte nunca fue nuestra enemiga! Nos reímos de ella, nos aliamos con ella, vieja camarada. No se le paga al soldado por patear contra

\* Hospital IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

Correspondencia: Dr. Etsuo Tirado H, etsuo@yahoo.com.mx

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

sus poderes...” Sin embargo, es difícil creer que en realidad alguien pueda olvidarse de su mortalidad, de su condición de ser mortal.

La realidad de la muerte, de nuestra propia muerte, de nuestra finitud, es motivo de angustia, motivo recurrente de reflexión, y tal vez lo único que tienen en común los distintos autores de la corriente filosófica conocida como existencialismo. Sin embargo, las actitudes y respuestas son muy diferentes, desde restarle importancia a la muerte (o evadir su realidad con el sofisma de la reencarnación, en cualquiera de sus versiones), pasando por la desesperación consignada en el Antiguo Testamento: “comamos y bebamos, que mañana moriremos”, hasta la aceptación de la finitud para poner nuestra vida en perspectiva, y ver las cosas desde el punto de vista de la eternidad.

La aceptación de la muerte, la de los demás, en especial la de nuestros seres queridos y, por último, la propia, es el primer paso para la libertad espiritual. He visto a tantos médicos jóvenes que luchan contra la muerte cuando deberían aceptarla, ya sea porque tienen una idea equivocada de los alcances de la medicina en general y de sus capacidades en particular, o la tienen, y muy equivocada, sobre sus responsabilidades. Estamos para calmar el dolor y consolar, en algunos casos curar, a veces prevenir, las enfermedades..., en menos casos, prolongar la vida, pero en ningún lado está escrito que podamos impedir la muerte. Cuando veo a colegas jóvenes dar maniobras o aferrarse con medidas extraordinarias de sostén a pacientes irrecuperables, sobre todo cuando su calidad de vida está muy deteriorada, recuerdo aquella fábula, por cierto llevada al cine mexicano, del “ahijado de la muerte”. Este hombre podía ver a la muerte, que era su madrina, y sabía que cuando estaba a la cabecera del enfermo se lo iba a llevar, y cuando estaba a los pies se salvaría. Por lo tanto, tenía una capacidad de pronóstico que cualquier médico del mundo real quisiera tener, y se había hecho de un prestigio que ya se imaginarán. Pero un día quiere quedar bien con alguien importante. Ha visto a su madrina dispuesta a llevarse al paciente, y hace trampa: voltea la cama del paciente. La madrina, enojada, acepta no llevarse entonces al moribundo, pero se lleva en cambio al ahijado. Fábula que todo médico recién graduado debería conocer y reflexionar.

La muerte es la pérdida total de lo que nos pertenece, incluyendo nuestro cuerpo. En esa magnífica película “Los imperdonables”, el personaje que hace Clint dice: “cuando matas a alguien, le quitas todo”. Sin embargo, la muerte también puede ser renuncia, y las renunciaciones que hacemos, de manera constante en la vida, significan morir. Nuestra limitación (en el tiempo y espacio) con frecuencia nos obliga a renunciar. Sólo puedes elegir, entre tantas posibilidades, una sola a la vez, por lo tanto, renunciaciones a lo que no eliges. El no elegir también es una renuncia: la renuncia a la libertad.

La muerte, sobre todo esa inadvertida muerte continua, puede ser estéril: un desperdicio de la vida, vida perdida para siempre; o puede ser bastante fructífera en su proyección a la eternidad, crecimiento, maduración, actualización del ser: pasar de la potencia -de lo que puede ser, de la posibilidad- al acto, a la verificación, a la realización.

El evangelio lo dice muy claro: como el grano de trigo que de una forma u otra ha de destruirse, pues no puede durar para siempre como tal, pero que al sembrarse en tierra fértil es enterrado, se pudre, pero germina y da fruto. Cuando así sucede, nuestra permanencia va más allá de las huellas y las obras que dejamos en el tiempo y el espacio, por más que éstas nos sobrevivan. Mucho más allá del recuerdo, porque al final seremos olvidados. Más allá de la descendencia que dejemos según la carne, o los discípulos de nuestros discípulos. Se trata de la proyección a la eternidad, eternidad que es otra dimensión del ser. Lo que da sentido a la vida, da sentido a la muerte. **Como vivimos, morimos.**

Quien entrega su vida por amor, quien entrega su vida a los otros, no necesariamente en forma violenta y aparatosa, sino en el heroísmo callado, en los actos cotidianos de servicio y cumplimiento del deber, alcanza la verdadera libertad. La perspectiva de la muerte como un hecho inevitable no es una amarga sombra que pesa sobre nosotros, cuando se acepta como un límite que define nuestra vida diaria y que nos impulsa a vivir de verdad. Puede ser la puerta a la plenitud, si aprovechamos el tiempo que nos queda antes de que caiga la noche. La muerte es un paso obligado, **pero no es el fin del camino.**



## Sarna noruega

Teodoro Carrada Bravo\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de un hombre de 43 años de edad con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con conteo de linfocitos CD4+ de 22 células/mm<sup>3</sup>. El enfermo tuvo un exantema difuso, no pruriginoso, máculoeritematoso, atribuido a erupción medicamentosa causada por fenobarbital o ciprofloxacina. Una semana después de que el paciente suspendió los medicamentos el exantema progresó y se formaron placas hiperqueratósicas sobre el tórax, el dorso, los hombros, los codos y los muslos. Se le trató con cinco aplicaciones de permetrina crema al 5%, durante dos semanas, y las lesiones cutáneas desaparecieron por completo.

**Palabras clave:** sarna noruega, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

### ABSTRACT

A 43 years old man with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and CD4+ cell count of 22 cells per cubic millimeter. He developed a diffuse, nonpruritic, erythematous, macular rash, attributed to a drug eruption due to either phenobarbital or ciprofloxacin. One week after the patient discontinued these medications the rash progressed and hyperkeratotic plaques on chest, back, shoulders, elbows, and thighs were formed. The patient was treated with five applications of permethrin cream at 5% for a two week period and the skin lesions disappeared.

**Key words:** Norwegian scabies, acquired immunodeficiency syndrome.

Se comunica el caso de un hombre de 43 años de edad con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con conteo de linfocitos CD4+ de 22 células/mm<sup>3</sup>. El enfermo resultó con exantema difuso, no pruriginoso, máculoeritematoso, atribuido a erupción medicamentosa causada por fenobarbital o ciprofloxacina. Una semana después de que el paciente suspendió los medicamentos el exantema progresó y se formaron placas hiperqueratósicas sobre el tórax, el dorso, los hombros, los codos y los muslos. En la figura 1 se muestran las placas sobre el hombro, con fisuras muy pronunciadas. En el raspado de la piel, y de sitios múltiples, se encontraron abundantes ácaros de la sarna. En la figura 2 se muestra un solo ácaro del *Sarcoptes scabiei* (X 1100). Se le trató con cinco aplicaciones

de permetrina crema al 5%, durante dos semanas, y las lesiones cutáneas desaparecieron por completo.

### DISCUSIÓN

El enfermo inmunodeficiente que tiene sarna costrosa y diseminada, por lo general, tiene miles de surcos epidérmicos y miles de ácaros en la piel; por lo tanto, suele ser muy contagioso y capaz de generar epidemias intrahospitalarias.<sup>1-3</sup>

La escabiasis noruega es muy pruriginosa y suele avanzar poco a poco,<sup>4</sup> mientras que el curso clínico de la sarna noruega es rápido y progresivo. Los pacientes sufren infecciones secundarias que los llevan a la muerte,<sup>5</sup> en particular los que tienen SIDA y conteo de linfocitos CD4 por debajo de 100 células/mL. El prurito es mínimo, a veces hay eosinofilia<sup>6-10</sup> y el diagnóstico diferencial se hace con la psoriasis y la enfermedad de Darier.<sup>11</sup>

Macotela ha recomendado el tratamiento oral con ivermectina, que parecería ser poco tóxico e inocuo.<sup>12</sup> Lo importante es tener en mente esta variante hipoérgica y psoriasiforme<sup>13-16</sup> de la sarna milenaria y omnipresente: tal es la tarea del internista observador y bien informado.<sup>13-16</sup>

\* Jefe de Educación Médica e Investigación, Hospital General de Zona de Medicina Familiar Núm. 2, IMSS, Irapuato, Gto.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Calzada de los Rincones núm. 694, Col. Las Plazas, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. E-mail: teocamx@yahoo.com.es. Tel. (01-462) 625-1746. Recibido: octubre, 2003. Aceptado: enero, 2004.

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



Figura 1. Placas sobre el hombro.



Figura 2. Ácaro del *Sarcoptes scabiei*.

#### REFERENCIAS

1. Donabedian H, Khazan U. Norwegian scabies in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;14:162-4.
2. Hall JC, Brewer JH, Appl BA. Norwegian scabies in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Cutis* 1989;43:325-9.
3. Sirera G, Rius F, Romeu J. Hospital outbreak of scabies stemming from two AIDS patients with Norwegian scabies. *Lancet* 1990;1:1127-33.
4. Carrada-Bravo T. Escabiasis: avances y perspectivas. *Rev Mex Pediatr* 1985;52:279-86.
5. Glover R, Young L, Goltz RW. Norwegian scabies in acquired immunodeficiency syndrome: report of a case resulting in death from associated sepsis. *J Am Acad Dermatol* 1978;16:396-8.
6. Schoeter AL, Hoeffling KK. Dermatoimmunopathology of scabies. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:237-40.
7. Lagunes R. Escabiasis noruega en una mujer con avanzada desnutrición. *Dermatol Rev Mex* 1989;33:267-9.
8. O'Donnell BF, O'Loughlin S, Powell FC. Management of crusted scabies. *Int J Dermatol* 1990;29:258-66.
9. Tlacuilo-Parra J, Uribe-Jiménez E, Rodríguez-Toledo A, Guevara-Gutiérrez E. Escabiasis costrosa (noruega) y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Dermatol Rev Mex* 1995;39:356-8.
10. Ibarra G, Rodríguez O, González-Ramos M. Escabiasis noruega por *Sarcoptes scabiei*. *Dermatol Rev Mex* 1979;23:12-18.
11. Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB. Andrews. Tratado de dermatología. 3ª ed. Barcelona: Salvat Editores, 1985.
12. Macotela-Ruiz E, Peña-González G. Tratamiento de la escabiasis con ivermectina por vía oral. *Gac Med Mex* 1993;129:201-5.
13. Van Neste D, Lachapelle JM. Host-parasite relationship in hyperkeratotic (Norwegian) scabies: pathological and immunological findings. *Br J Dermatol* 1981;105:667-78.
14. Hubler WR, Clabaugh W. Epidemic Norwegian scabies. *Arch Dermatol* 1976;112:179-81.
15. Klein LJ, Cole G. Crusted scabies in a diabetic alcoholic. *Int J Dermatol* 1987;26:467-8.
16. Jucowics P, Don PC, Stone RK, Bamji M. Norwegian scabies in a infant with acquired immunodeficiency syndrome 1989;125:1670-1.



## Diagnóstico de osteogénesis imperfecta

Beatriz Gurrola Martínez,\* Ma. del Pilar Adriano Anaya,\*\* Tomás Caudillo Joya\*\*

### RESUMEN

Este trabajo es el reporte del caso clínico de tres pacientes con osteogénesis imperfecta, a quienes se les atendió en la Clínica Multidisciplinaria Zaragoza del año 2001 al 2002. Se muestra la posible causa y las manifestaciones generales y bucales para concluir con el tratamiento dental.

**Palabras clave:** osteogénesis imperfecta, tratamiento.

### ABSTRACT

This paper presents the clinical case of three patients with osteogenesis imperfecta who were attended at the Multidisciplinary Zaragoza Clinic from 2001 to 2002. This article also reviews its possible etiology, as well as its general and oral manifestations concluding with the dental treatment.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, treatment.

La osteogénesis imperfecta (osteopsitosis) también se conoce como fragilidad ósea congénita, enfermedad de huesos frágiles y enfermedad de cristal. No es una afección aislada sino un grupo de padecimientos que se distinguen por huesos delgados osteoporóticos que se fracturan con facilidad en este tipo congénito, el cual suele heredarse con una característica autosómica recesiva. Afecta al esqueleto y se vincula con la dentinogénesis imperfecta, la cual es una lesión más leve que daña los tejidos mesodérmicos. Otra característica es la grave deficiencia congénita en el proceso de formación ósea a partir del molde cartilaginosa.

En el tipo congénito hay fracturas espontáneas o deformaciones óseas que se manifiestan *in utero*, por lo que el diagnóstico se hace avanzada la niñez y rara vez al nacer.

*Evaluación oral de la población con osteogénesis imperfecta.* Se evaluaron a 49 niñas en rango de edad entre 1 y 17.5 años, con tipos III y IV de osteogénesis imperfecta.

ta, dentinogénesis imperfecta, atrición y caries detectadas mediante radiografías.<sup>1</sup> Otro estudio reporta un grupo hereditario, que tuvo condiciones que afectaron la estructura y composición de la dentina, donde se pudieron observar coloraciones azules que pasan por gris, amarillo o marrón. Esta enfermedad autosómica dominante puede afectar a las denticiones primarias y permanentes.

### CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Las características que se van a citar a continuación no se dan en todos los individuos afectados por osteogénesis imperfecta. No tienen por qué aparecer siempre juntas (de hecho, son muchos los enfermos que sólo tienen algunas de ellas) y cuando lo hacen pueden estar más o menos acentuadas:<sup>2</sup> fragilidad ósea (huesos que se rompen a consecuencia de un traumatismo mínimo, o incluso de manera espontánea); baja estatura; sordera progresiva (se suele empezar a manifestar después de la adolescencia); posibles problemas cardiovasculares; dientes descoloridos y frágiles (dentinogénesis imperfecta).

La defectuosa formación de la dentina, que conlleva a la decoloración y fragilidad de los dientes, es otra de

\* Profesora de tiempo completo titular A.

\*\* Profesores de tiempo completo asociado C.  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Recibido: octubre 2003. Aceptado: enero 2004.

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

las características de la osteogénesis imperfecta, esclerótica azulada (color azul del blanco de los ojos, notable en el tipo I de Sillence), deformidades del esqueleto (brazos y piernas, tórax y cráneo), escoliosis, dificultades respiratorias debidas a las deformidades de la cavidad torácica, músculos débiles, sudoración excesiva, rostro de forma triangular, estreñimiento, piel frágil en la que, con frecuencia, aparecen hematomas, debilidad de ligamentos y tendones, voz aguda, huesos wormianos (pequeños osículos dentro de las líneas de sutura craneana, que se perciben en las radiografías del cráneo).

Otras características en las personas con osteogénesis imperfecta son: inteligencia media-alta, carácter vitalista, mal humor, depresión y bulimia. Sin embargo, para realizar este trabajo sólo se tomaron en cuenta los aspectos anatómicos. Existen diferentes tipos de osteogénesis, pero sólo se mencionará la clasificación de la osteogénesis imperfecta y se hará mayor mención de los siguientes dos tipos, congénito y tardío, por considerar que las pacientes caen dentro de alguno de los dos.

## DEFINICIÓN

**Tipo congénito:** suele heredarse con carácter autosómico recesivo, en el cual ocurren múltiples fracturas *in útero* o durante el nacimiento. Su pronóstico es malo.

**Tipo tardío:** con frecuencia se hereda con carácter autosómico dominante, las fracturas comienzan a ocurrir cuando el niño comienza a caminar y disminuyen después de la pubertad.<sup>3</sup>

Awad y Reda, así como Sars y Bckman y otros investigadores en 1960 y 1961, respectivamente descubrieron que en varias familias donde habían dos o más consanguíneos afectados los padres eran sanos.

De acuerdo con la clasificación de Sillence los tipos de osteogénesis imperfecta son:

**Tipo I.** Es el más frecuente. Se transmite genéticamente, como autosómico dominante, pero también puede ser el resultado de una mutación espontánea. Los individuos con tipo I pueden tener de veinte a treinta fracturas antes de la pubertad, aunque pueden ser más y también menos. La incidencia de fracturas se reduce después de la pubertad. En determinados ca-

sos es posible realizar un diagnóstico prenatal de estos tipos. Las mujeres adultas con osteogénesis imperfecta del tipo I suelen volver a tener fracturas tras la menopausia. Con todo, este tipo puede considerarse leve.

**Tipo II.** Casi 10% de las personas afectadas por la osteogénesis imperfecta son del tipo II, que resulta de una nueva mutación y es la forma más severa de la enfermedad. Los niños que nacen con este tipo de afección manifiestan fracturas perinatales, miembros poco desarrollados y curvos, así como huesos muy frágiles. Con frecuencia fallecen poco después de nacer (una de las razones de esta mortalidad temprana son la hemorragias internas que se producen a consecuencia de las numerosas fracturas).

**Tipo III.** Alrededor del 20% de las personas con osteogénesis imperfecta tienen el tipo III. Con frecuencia tienen fracturas espontáneas. No es raro encontrar pacientes del tipo III que hayan sufrido más de veinte fracturas durante los tres primeros años de vida. Al llegar a la pubertad el número puede haber ascendido a más de cien. Aparecen, con mucha frecuencia, articulaciones hiperextensibles y desarrollo muscular pobre por la curvatura de las extremidades inferiores y su fragilidad. La mayoría de los afectados por este tipo no puede caminar.

**Tipo IV.** El pronóstico va de leve a moderado. La mayoría de las fracturas se manifiestan durante la infancia, pero también hay recurrencia en el caso de mujeres menopáusicas. La fragilidad ósea de los afectados por este tipo se pone de manifiesto mediante la curvatura de los huesos largos, en especial la de los huesos de las piernas.

Las clasificaciones no siempre son exactas. Hay gente que comparte características de los tipos III/IV, otros que se definen como II/III, y otros que quedan fuera. Hay estudios sobre familias con dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules y baja estatura, pero con ausencia de fracturas a los que cuesta incluir en el tipo I.

## MODELOS GENÉTICOS DE TRANSMISIÓN DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Siempre se ha hablado de la transmisión de la osteogénesis imperfecta según el modelo autosómico

dominante salvo en apariciones muy graves de la enfermedad, que quizá responden a modelos de transmisión recesiva.

Cuestiones genéticas generales relativas a la osteogénesis imperfecta. La osteogénesis imperfecta recesiva.

### **HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE; GENÉTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE**

Es un gen individual anormal en uno de los cromosomas autosómicos (uno de los primeros veintidós cromosomas no sexuales) de cualquiera de los dos padres, que puede causar una enfermedad. Por lo general, uno de los padres tendrá la enfermedad (ya que es dominante) en esta forma de herencia. Sólo uno de los padres debe tener un gen anormal para que el hijo herede la enfermedad.<sup>4</sup>

#### **Generalidades**

La herencia de enfermedades, anomalías o rasgos genéticos se describe por el tipo de cromosoma en que se encuentre el gen anormal (autosómico o cromosoma sexual) y por si el rasgo es dominante o recesivo. Esto por lo general se traduce en que un solo gen es defectuoso (herencia dominante) o ambas copias del gen (herencia recesiva) son defectuosas.

Las enfermedades autosómicas hereditarias se transmiten por medio de los cromosomas no sexuales (pares cromosómicos uno a veintidós), y las enfermedades ligadas al sexo se heredan mediante uno de los cromosomas sexuales, el cromosoma X (las enfermedades no se heredan por medio del cromosoma Y). La herencia dominante se presenta cuando un gen anormal de UNO de los padres es capaz de causar la enfermedad, aunque el gen paralelo del otro padre sea normal. El gen anormal ejerce el dominio sobre el resultado del par.

La herencia recesiva se presenta cuando ambos genes son anormales para producir la enfermedad. Si sólo uno de los genes del par es anormal, entonces la enfermedad se manifiesta levemente o no se manifiesta. Sin embargo, una persona con un solo gen defectuoso se denomina portador, lo que indica que la enfermedad puede pasar a los hijos.<sup>5</sup>

### **Probabilidades estadísticas de la herencia de un rasgo**

En el caso de un trastorno autosómico dominante: si uno de los padres es portador y el otro está sano existe 50% de probabilidades de que cada hijo herede el gen anormal y, por lo tanto, el rasgo dominante. En otras palabras, si se supone que una pareja tiene cuatro hijos y uno de los padres es portador de un gen anormal para una enfermedad dominante la expectativa estadística es:

- dos hijos sanos
- dos hijos con la enfermedad

Lo anterior no significa que los hijos estarán afectados a fuerza, pero sí significa que cada uno tendrá 50:50 de probabilidades de heredar la enfermedad. Los hijos que no hereden el gen anormal no manifestarán ni transmitirán el padecimiento, además la afección también puede ser el resultado de una mutación espontánea y aparecer en familias sin ningún antecedente.

En cualquier caso, queda claro que los afectados por la osteogénesis imperfecta tienen 50% de probabilidades de transmitirla a su descendencia. Un estudio genético permite determinar, con bastante exactitud, las probabilidades de tener un hijo con esta enfermedad.<sup>6</sup>

La paciente llegó a la clínica Zaragoza, la cual es una de las siete clínicas que tiene la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza para su atención. Necesitaba que le arreglaran los dientes chuecos y acudió al servicio médico no porque requiriera atención por caries o por sus maloclusiones sino porque refirió que ya había visitado varias clínicas y que de una clínica del ISSSTE la habían mandado a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza para que le pusieran los brackets. Al revisar a la paciente se le diagnosticó osteogénesis imperfecta, al preguntarle por los familiares se encontró que tenía dos hermanas con las mismas afecciones, pero que no tenían las mismas afectaciones ni la severidad en el mismo grado.

El cuadro 1 muestra el diagnóstico y tratamiento con el que se rehabilitó. Este tipo de pacientes son difíciles de manejar, pues tienen carácter irritable, son muy sensibles y deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario: médico, ortopedista, psicólogo y odontólogo. A esta paciente se le puso en contacto con un psicólogo para levantarle el autoestima.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

<i>Características de la osteogénesis imperfecta</i>			<i>Rehabilitación</i>		
<i>Edad (años)</i>	<i>Dx Profilaxis</i>	<i>Extracción</i>	<i>Escleróticas azules</i>	<i>Obturación</i>	<i>Placas parciales removibles</i>
23	X	8	Una pierna más corta Altura 1.20 m Múltiples fracturas hasta la pubertad	4	Placa parcial inferior
25	X	13	Escleróticas azules Una pierna más corta Altura 1.25 m Madre soltera con hijo de tres años también con diagnóstico de osteogénesis imperfecta	6	Placas parciales superior e inferior
32	X	6	Escleróticas azules Tórax muy ancho, brazos largos Minusválida Piernas muy curvadas Uso de silla de ruedas desde los tres años Múltiples fracturas hasta la fecha superior e inferior	4	Placas parciales

**REFERENCIAS**

- O'Connell AC; Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;87 (2):189-95.
- Stevens A, Lowe J. Anatomía patológica. 2ª ed. Harcourt, 2001;pp:522.
- Walter JB. Patología humana. México: Manual Moderno, 1994.
- Witkop CJ. Enfermedades genéticas que afectan la estructura del esmalte. En: Salinas CF. Genética craneofacial. Washington: OPS, 1979.
- Fawcett DW. Tratado de histología. Interamericana, 1987.
- Fitzgerald M. Embriología humana. Manual Moderno, 1997.
- Awad y Reda. Amelogénesis imperfecta en OMIM.
- Pallos D, Hart PS, Cortelli JR, et al. Novel COL1A1 mutation (G599C) associated with mild osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol* 2001;46(5):459-70.
- Castro del Pozo S. Manual de patología general: etiología, fisiopatología, semiología, síndromes. 4ª edición. Barcelona: Salvat, 1990;pp:655.



## D Brown. El Código Da Vinci

Barcelona: Umbriel Editores, 2004

**L**eer o no leer los *best seller* es una duda cada vez que aparece un gran éxito editorial, pareciera siempre que los libros que lo consiguen tienen o están hechos con una clara intención comercial que permita su rápida difusión y venta, lo que incluye mecanismos de propaganda y mercadeo. Esto sólo los hace parecer, en general, de baja calidad y ser cuestionables tanto en su forma como en su fondo.

La industria editorial no ha podido mantenerse alejada de los mecanismos de comercialización y los necesita para seguir publicando, tanto libros muy *buenos* como muy *malos*. Ejemplo de ello pueden ser los premios ahora muy populares que algunas editoriales han establecido y con lo que consiguen difundir sus publicaciones. El premio Planeta y el premio Alfaguara son dos ejemplos, tanto en España como en toda Latinoamérica, de mecanismos propagandísticos que hacen que lectores y no lectores se enteren de lo que se está publicando. Incluso, los autores que triunfan hacen giras para hablar sobre su obra, no sólo para lograr que sea más vendida sino para que se hable de la editorial y de todo su trabajo. Parte de este fenómeno puede ser Skármeta y su obra *el Baile de la victoria*, que consiguió el premio Planeta 2003 y que recientemente estuvo de gira en México. La obra fue lanzada en España, con un tiraje de 270,000 ejemplares, un sueño para cualquier autor.

En un reciente artículo Luis Goytisolo, célebre miembro de una famosa familia de autores españoles, Juan su hermano con frecuencia visita México, se quejó de

que la literatura se había reducido a contar bien buenas historias. Un autor de su profundidad y de su alcance se queja de que grandes obras no puedan llegar a ser leídas y entendidas por el gran público, difícil conflicto que no creo que pueda ser resuelto pronto.

*El Código Da Vinci* ha conseguido, en el corto plazo, interesar a mucha gente de diferentes estratos. No sé cuántas ediciones ni qué número de ejemplares se hayan publicado, porque la página legal del libro que compré no lo dice pero, al parecer, han sido muchos. De una manera magistral el autor consigue interesar al lector desde las primeras páginas y lo lleva por una intriga sensacional. Los grupos cultos que son mencionados o tocados en la obra se han quejado del autor y de la obra debido a que, dicen, se mencionan cosas que no son ciertas o que cuando menos son imprecisas. Cuando una novela se escribe no aspira a decir sólo cosas precisas, ni siquiera todas ciertas, sino que se crea una fantasía en una esfera más o menos real o creíble. El autor consigue lo que busca: contar su historia e introducir al lector en un tema, los que le crean quedarán satisfechos después de haber estado imbuidos varias horas en un libro interesantísimo, otros tendrán que, después de haber sido *picados* por el tema, buscar otras fuentes y ratificar o rectificar algunos de los muchos temas de la obra. En ambos casos se habrá conseguido alguno de los fines de la literatura.

**Manuel Ramiro H.**  
*Editor*