

Medicina Interna

de México



3

Volumen 20
mayo-junio, 2004

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

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

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 afiliados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

Fotografía de portada: Mosaico pompeyano que muestra a algunos de los filósofos más grandes de la Grecia Antigua. Museo Archeologico Nazionale, Nápoles.

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 |
|--|---|
| EDITORIAL | EDITORIAL |
| 153 Andragogía y aprendizaje del adulto <i>Alberto Lifshitz</i> | 153 Andragogy and adult's learning <i>Alberto Lifshitz</i> |
| ARTÍCULOS ORIGINALES | ORIGINAL ARTICLES |
| 157 Actividad antimicrobiana de las 8-fluoroquinolonas en infecciones de vías urinarias y tejidos blandos de pacientes atendidos en el Centro Médico La Raza del IMSS <i>Gustavo Barriga Angulo, Norma Alarcón Olivares</i> | 157 Antimicrobial activity of 8 fluoroquinolones in urinary tract and soft-tissue infections of patients at the Centro Medico La Raza of the IMSS <i>Gustavo Barriga Angulo, Norma Alarcón Olivares</i> |
| 173 Cefepima en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria <i>Amalia Gloria Mota Hernández, José Guadalupe Robles Álvarez, Julio Kaji Kiyono</i> | 173 Cefepime in the treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory dialysis <i>Amalia Gloria Mota Hernández, José Guadalupe Robles Álvarez, Julio Kaji Kiyono</i> |
| 183 Concentraciones séricas de fosfato como factor implicado en la duración y gravedad del síndrome de supresión etílica <i>Leticia Lira Rivera, Jorge Mendoza Balanzario, José Juan Lozano Nuevo, David Enrique Hernández Gaeta, Alberto Francisco Rubio Guerra</i> | 183 Serum phosphate concentrations as a factor implicated in the duration and severity of alcohol withdrawal syndrome <i>Leticia Lira Rivera, Jorge Mendoza Balanzario, José Juan Lozano Nuevo, David Enrique Hernández Gaeta, Alberto Francisco Rubio Guerra</i> |
| ARTÍCULOS DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLES |
| 199 Abordaje clínico del paciente con palpitations <i>Enrique Asensio L, Joel Dorantes G, René Narváez D, Arturo Orea T, Pablo Hernández R, Lilia Castillo M, Juan Carlos Pérez A, Verónica Rebollar G, Jorge Oseguera M</i> | 199 Clinical approach of patients with palpitations <i>Enrique Asensio L, Joel Dorantes G, René Narváez D, Arturo Orea T, Pablo Hernández R, Lilia Castillo M, Juan Carlos Pérez A, Verónica Rebollar G, Jorge Oseguera M</i> |
| 208 Progresos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar <i>Mateo Porres Aguilar, Mateo Porres Muñoz</i> | 208 Progresses in the pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension <i>Mateo Porres Aguilar, Mateo Porres Muñoz</i> |
| 221 El consumo de etanol incrementa los riesgos de cáncer bucal <i>Aileen Bueno Cardoso, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González</i> | 221 Ethanol consumption increases risk of oral cancer <i>Aileen Bueno Cardoso, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González</i> |
| ARTÍCULO DE OPINIÓN | OPINION ARTICLE |
| 227 Uso adecuado de antibióticos: única alternativa para disminuir la resistencia bacteriana <i>Luis Javier Casanova Cardiel</i> | 227 Appropriate use of antibiotics: the only alternative to reduce bacterial resistance <i>Luis Javier Casanova Cardiel</i> |
| CASOS CLÍNICOS | CLINICAL CASES |
| 230 Actinomicosis cervicofacial. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía | 230 Cervicofacial actinomycosis. A report of a case and bibliography review |

233 *María Dolores Márquez Ramírez, José Luis González, Jorge Blas Macedo*
Hepatocarcinoma fibrolamelar: comunicación de un caso y revisión de la literatura
J. Félix Velasco Rodríguez, Haydee Domínguez García, Sandra Luz Aguilera Calderón, Jaime Arias Amaral

239 **RINCÓN DEL INTERNISTA**
Manuel Ramiro H.

233 *María Dolores Márquez Ramírez, José Luis González, Jorge Blas Macedo*
Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A report of a case and literature review
J. Félix Velasco Rodríguez, Haydee Domínguez García, Sandra Luz Aguilera Calderón, Jaime Arias Amaral

239 **THE INTERNIST'S CORNER**
Manuel Ramiro H.



Andragogía y aprendizaje del adulto

Por mucho tiempo se pensó que el aprendizaje era un asunto exclusivo de los individuos en crecimiento y desarrollo. La sentencia “cango viejo no aprende maroma nueva” parecía resumir las limitaciones educativas relacionadas con la edad, y considerar definitivamente malogrado a quien hubiera desaprovechado su etapa infantil y de adolescente para hacerse de un acervo educativo que le ayudara a enfrentar la vida. Ahora se ha visto que el aprendizaje no tiene edad –mientras no exista un deterioro neurológico– aunque ciertamente existen diferencias en las formas de lograrlo más eficientemente a distintas edades. Más aún, hoy en día se acepta que la edad adulta es un periodo de rápido crecimiento cognoscitivo y no uno de estabilidad o declinación como se pensaba, y se ha visto que el adulto tiene la potencialidad de desarrollar vías de pensamiento más avanzadas con mayor capacidad dialéctica.

Lo que no parece razonable hoy en día es utilizar en los adultos ciertos procedimientos de la enseñanza infantil,¹ sobre todo aquellos que incluso en los niños se van abandonando, por ejemplo, determinadas sanciones y recompensas elementales sustentadas en el conductismo. No es posible imaginar a un adulto (y ahora ni siquiera a un niño) castigado en el rincón, volteado hacia la pared y con orejas de burro, o escribiendo cien veces “no volveré a sacarle la lengua a mi profesor”. En contrapartida, los sistemas abiertos y a distancia forman parte de la educación de adultos, pues requieren alumnos maduros y por ello han fracasado en ciertos ámbitos. Por todo esto y otras razones, se ha tratado de individualizar la educación del adulto y distinguirla de la del niño. Este escrito pretende analizar las caracterís-

ticas del aprendizaje de los adultos y contrastarlas con lo que ocurre en niños y adolescentes.

PEDAGOGÍA Y ANDRAGOGÍA

La palabra *pedagogía* literalmente significa “el arte y la ciencia de educar a los niños” y con frecuencia se utiliza como sinónimo de enseñanza.² En todo caso, su raíz griega alude a los niños, si bien se ha aplicado a los adultos. Más precisamente, el término se relaciona con la educación centrada en el trabajo del maestro, aunque también suele enfocarse simplemente como la ciencia y arte de educar. En lo que se podría llamar “el modelo pedagógico”, el profesor asume la responsabilidad de tomar decisiones sobre lo que se tiene que aprender, cómo debe aprenderse y cuándo se tiene que hacer. En otras palabras, es el maestro el que dirige todo el aprendizaje y el alumno no participa o participa poco.

El término *andragogía* fue introducido en América por Malcolm Knowles en 1984, aunque ya se había utilizado en Europa desde 1833,³ para referirse al “arte y ciencia de ayudar a los adultos a aprender”.⁴ Por utilizar una raíz que alude a los varones adultos, ha sido muy criticado, particularmente bajo la perspectiva de género, y hay quien se pregunta ¿por qué no ginagogía?⁵ o, mejor, ¿antropagogía?⁶

Si bien su uso no se ha generalizado, la propuesta ha dado origen a ciertas reflexiones relacionadas con la particular manera de aprender de los adultos. Más aún, muchos de sus fundamentos trascienden hacia lo que es el aprendizaje independiente o autodirigido, cuya metodología también puede considerarse útil para el aprendizaje infantil y, sobre todo, porque conviene que los niños la adquieran durante su etapa formativa, para garantizarles una educación permanente. Es decir, independientemente de que el término sea válido, hay una propuesta sobre la educación de los adultos que conviene ser analizada.

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

LOS SUPUESTOS DE LA ANDRAGOGÍA

La andragogía parte de cinco supuestos que tienen su sustento en la observación:

1. Los adultos son independientes y autodirigidos.
2. Han acumulado una gran experiencia, que es una rica fuente de aprendizaje.
3. Valoran particularmente el aprendizaje que se integra de manera natural con las demandas de su vida diaria.
4. Están más interesados en enfoques centrados en problemas de aplicación inmediata, que en enfoques centrados en temas o abstracciones.
5. Sus motivaciones para aprender son más internas que externas.

Esto particulariza el aprendizaje de los adultos como diferente del de los niños en términos del autocontrol, la autodirección, la relación con la vida cotidiana, la integración de lo teórico con lo práctico y las formas de incentivarlo.

EL CONCEPTO DE ADULTO

El concepto de adulto, bajo la perspectiva andragógica, no es quien haya alcanzado una cierta edad umbral, pues tanto hay niños y adolescentes maduros, como personas entradas en años que no han madurado. Se ha considerado que lo que distingue al adulto son las siguientes condiciones:

1. La aceptación de las responsabilidades.
2. El predominio de la razón sobre los sentimientos.
3. El equilibrio de la personalidad.

Conviene reflexionar que una buena proporción de la educación médica es una educación de adultos. La educación continua lo es en toda su extensión y buena parte de la fase formativa ocurre en individuos adultos. De aquí surge la reflexión de si es o no conveniente seguir con los métodos de la propuesta pedagógica o, bien, iniciar la andragógica desde las etapas iniciales de la educación médica.

EL APRENDIZAJE EN EL ADULTO

Una de las definiciones de aprendizaje es: acto, proceso o experiencia de ganar conocimientos y habilidades. La memoria, por su parte, se define como la capacidad de almacenar, recuperar y actuar sobre esos conocimientos.⁷ El aprendizaje ayuda a convertir a los

novatos en expertos y a obtener nuevos conocimientos y habilidades. El aprendizaje también fortalece el cerebro para construir nuevos caminos e incrementar las conexiones que se puedan utilizar cuando uno quiere aprender más. Desde el punto de vista fisiológico, el aprendizaje implica la formación de conexiones intercelulares y secuencias de fase. Los niños aprenden construyendo estos enlaces y secuencias. Los adultos, en cambio, hacen más bien nuevos arreglos y no tanto forman nuevas secuencias. La experiencia y los antecedentes permiten a los adultos aprender nuevos conceptos con más facilidad.

Se admite que el adulto aprende de manera distinta de como lo hacen el niño y el adolescente, sobre todo si éstos se mueven en un contexto escolar o afín. En primer lugar, el aprendizaje de los adultos no puede verse limitado por currículos o planificaciones; los adultos tienen muchas más condiciones que los niños para decidir por sí mismos acerca de su aprendizaje.⁸

Hay dos tipos de variables en la educación que se aplican al aprendizaje del adulto:⁹ personales y situacionales. Las primeras incluyen la edad, las fases de la vida y las etapas de desarrollo. La edad produce deterioro de ciertas habilidades sensoriales y motoras, mientras que las habilidades de inteligencia tienden a mejorar. Las fases de la vida comprenden el matrimonio, el divorcio, la viudez, la jubilación y otras. Si bien todas son fases de crecimiento cognoscitivo, los caminos se diversifican. A los adultos les cuesta más trabajo el aprendizaje psicomotor, pero no el cognoscitivo y el afectivo.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL APRENDIZAJE EN EL ADULTO

Se han identificado cuatro áreas principales en la investigación del aprendizaje del adulto:¹⁰

1. El aprendizaje autodirigido.
2. La reflexión crítica.
3. El aprendizaje experiencial.
4. El aprender a aprender.

Estas cuatro áreas han ido adquiriendo independencia como temas de investigación, al margen de su pertenencia o no a la propuesta andragógica. En otras palabras, pueden ser estudiadas con independencia de la edad o la madurez de los estudiantes, y tienen un valor autónomo. Si no forman parte de la propuesta pedagógica, sí constitu-

yen habilidades que conviene que los alumnos (niños o adultos) adquieran durante su formación.

El aprendizaje autodirigido se refiere al proceso por el cual los alumnos toman el control de su propio aprendizaje, señalan sus propias metas, localizan los recursos apropiados, deciden sus métodos y evalúan su progreso. La reflexión crítica, por su parte, parece ser un proceso característico del aprendizaje de los adultos a juzgar por las aportaciones de la psicología del desarrollo en la que se han propuesto los constructos de pensamientos dialéctico, inteligencia operativa, juicio reflexivo, razonamiento postformal y cognición epistémica como sus integrantes.

La reflexión crítica se enfoca en tres procesos interrelacionados:

1. Aquél por el cual los adultos cuestionan y reemplazan o reencuadran alguna aseveración que hasta ese momento había sido aceptada acríticamente, como elemento del sentido común.

2. Aquél por el cual los adultos adoptan perspectivas alternativas en torno a ideas, acciones, formas de razonamiento e ideologías previamente aceptadas tácitamente.

3. Aquél por el cual los adultos reconocen los aspectos hegemónicos de los valores culturales dominantes y entienden que existen alternativas valiosas aun cuando sean para minorías.

El aprendizaje experiencial también es característico de los adultos,¹¹ de modo que la educación del adulto se ha descrito como “un proceso continuo de evaluación de experiencias”. Las estrategias educativas experienciales incluyen juegos, simulaciones, estudios de caso, psicodramas, sociodramas, etc., pero la vida cotidiana se considera una fuente inagotable de experiencias educativas. En educación médica, la incorporación de los alumnos a los procesos de atención médica, como ocurre en los cursos de especialización, les confiere experiencias significativas que resultan muy valiosas en su formación, e incorporan la escuela a la vida misma, más que considerarla una preparación para la vida.

El aprender a aprender se ha propuesto como uno de los propósitos fundamentales de la educación de los adultos. Se considera que involucra una atención epistemológica más profunda que la del simple conocimiento y, por lo tanto, garantiza un aprendizaje vitalicio.

Una orientación de la educación contemporánea es

hacia el aprendizaje de métodos más que de datos. En este sentido, el aprendizaje autodirigido, la reflexión crítica, el aprendizaje experiencial y el aprender a aprender pueden considerarse métodos que ayudan a adquirir otros aprendizajes.

TENDENCIAS

En la década de 1990 surgieron algunas tendencias de la educación de adultos, que incluían el aprendizaje transcultural, la vinculación con lo que se ha llamado la teorización de la práctica y el aprendizaje dentro de una educación sistemática, por ejemplo mediante la educación a distancia, la educación abierta y la instrucción asistida por computadora.

Para Knowles,¹² la andragogía es una tecnología emergente para el aprendizaje de los adultos y propone que los educadores de adultos tomen en cuenta algunos consejos, tales como crear un clima cooperativo de aprendizaje, instrumentar los mecanismos para una planificación mutua, es decir, entre profesores y alumnos; hacer un diagnóstico de las necesidades e intereses de los aprendices adultos; establecer objetivos educativos basados en esas necesidades e intereses; diseñar actividades secuenciales para alcanzar los objetivos; ejecutar este diseño seleccionando materiales, métodos y recursos; y evaluar la calidad de las experiencias de aprendizaje al mismo tiempo que se rediagnostican necesidades para un futuro aprendizaje.

PRÁCTICA REFLEXIVA

Un elemento de la actuación del adulto es la capacidad de reflexionar sobre lo que está haciendo y, a partir de ello, rectificar o reafirmarse. En la formación de adultos resulta entonces esencial generar la motivación y la metodología para una práctica reflexiva, a partir de la cual surgen tanto la educación continua como el mejoramiento de la calidad de la atención y la identificación de áreas en las que se hace necesaria la investigación.

La reflexión es un proceso mental cuya etimología se relaciona con mirar hacia atrás, con volver a ver y con repensar detenidamente. Es detener un tanto el flujo del pensamiento y la acción para examinar con más cuidado una parte de su contenido y aprovechar elementos adicionales para otorgar un nuevo significado

a lo examinado, pero partiendo de la actividad cotidiana que tiene el riesgo de volverse rutinaria.

La “reflexión en la acción” (*reflection-in-action*) se distingue de la “reflexión sobre la acción” (*reflection-on-action*) en que la primera sucede sobre la marcha, en respuesta a ciertos hechos inusitados o notables, y propicia una corrección y remodelación inmediatas. La reflexión *sobre* la acción ocurre *a posteriori* y se trata de una visión retrospectiva de los implícitos de la acción.

Una práctica reflexiva implica la capacidad dialéctica de formular y contestar preguntas durante la actividad cotidiana, de superar el conformismo con lo establecido y consagrado, de penetrar en la profundidad subyacente a lo observable, de relacionar auténticamente la teoría con la práctica, de ver en retrospectiva las características de la propia práctica, de tomar distancia para analizar la propia actuación, de abordar los implícitos de la práctica, de considerar el más amplio contexto del propio trabajo, incluyendo los aspectos organizacionales, sociales, ideológicos y políticos.¹³

La práctica reflexiva es el sustento de la educación continua de los médicos adultos en oposición a lo que se denomina práctica rutinaria, la que tiende a la automatización y que deja pasar las oportunidades de actualización y de ofrecer mejores alternativas a los pacientes.

RECOMENDACIONES SOBRE LA EDUCACIÓN DE ADULTOS

En 1984 Ron y Susan Zemke¹⁴ recopilaron los datos más importantes conocidos en relación con la educación para adultos e identificaron aspectos acerca de los aprendices adultos y su motivación, del diseño curricular para adultos y del trabajo de los adultos en el aula y lo reportaron como “30 cosas sobre la educación de adultos”. Se destaca la relación del aprendizaje con los eventos vitales trascendentales; la orientación práctica; la aplicación de lo aprendido; la consideración del aprendizaje como un medio y no como un fin; los efectos del aprendizaje sobre la autoestima; la preferencia por el aprendizaje autodirigido, automotivado, autoconducido y autoevaluado; la capacidad de integrar nuevas ideas con las que ya se poseen; la susceptibilidad para considerar los errores como algo personal y tomar menos riesgos; el anclaje en conceptos arraigados, a veces prejuiciosos; la facilidad para

aprovechar los medios educativos no humanos como libros, televisión o instrucción programada y la necesidad frecuente de una preinstrucción para modificar creencias, valores, prejuicios y sesgos.

EPÍLOGO

La mayor parte de la educación médica es una educación de adultos, lo cual supone considerar los mecanismos propios del aprendizaje en esta etapa de la vida. Además de los aspectos didácticos y operativos, el adulto merece un trato diferente del que se otorga a los niños, en tanto que se le considere artífice responsable de su futuro. Su disposición y su motivación se sustentan en la vida cotidiana y, por ello, se tiende a facilitar el logro de un aprendizaje significativo. La propuesta andragógica ofrece una visión que puede resultar útil para favorecer la educación de los médicos adultos.

REFERENCIAS

1. León A. Psicopedagogía de los adultos. 7ª ed. México: Siglo XXI, 1986;p:41.
2. <http://www.learnactivity.com>
3. Knoll JH. La formación de adultos. México: Roca, 1988;p:15.
4. Kaufman DM. ABC of learning and teaching in medicine. Applying educational theory in practice. BMJ 2003;326:213-6.
5. Johnson HM: Andragogy. BMJ.com/cgi/eletters 24 Jan. 2003
6. Merritt J. Surely some mistake? BMJ.com/cgi/eletters. Feb 11, 2003
7. Anónimo. How adults learn. <http://www.learnactivity.com/adultlearning.html#1>
8. Monclús A. Educación de adultos: cuestiones de planificación y didáctica. 2ª ed. México: Fondo de Cultura Económica, 1997;p:64-65.
9. Anónimo. Adult learning (P. Cross). <http://tip.psychology.org/cross.html>
10. Brookfield S. Adult learning. An overview. En: Tuinjmán A, editor. International Encyclopedia of Education. Oxford: Pergamon Press, 1995.
11. Anónimo. Experiential learning. (C.Rogers): <http://tip.psychology.org/rogers.html>
12. Knowles MS. The modern practice of adult education: From pedagogy to andragogy. Cambridge: Cambridge Book Company, 1988.
13. Lifshitz A. Práctica médica reflexiva. En: Lifshitz A, Sánchez-Mendiola M. Medicina basada en evidencias. México: McGraw-Hill, 2002;pp:23-25.
14. Zemke R, Zemke S. 30 things we know for sure about adult learning. Innovations Abstracts 1984;6(8).

Alberto Lifshitz



Actividad antimicrobiana de las 8-fluoroquinolonas en infecciones de vías urinarias y tejidos blandos de pacientes atendidos en el Centro Médico La Raza del IMSS

Gustavo Barriga Angulo,* Norma Alarcón Olivares*

RESUMEN

Antecedentes: numerosos agentes antimicrobianos han dejado de ser útiles como resultado del rápido desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia, diseminación clonal de cepas resistentes y de elementos genéticos entre especies relacionadas.

Objetivo: evaluar *in vitro* la actividad de tres nuevas fluoroquinolonas: gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y compararla con la de otros antimicrobianos utilizados tradicionalmente en nuestro medio, como: gentamicina, amikacina, cefuroxima, trimetoprima-sulfametoxazol y con una fluoroquinolona de segunda generación (ciprofloxacina) en forma exclusiva en gérmenes gramnegativos.

Material y métodos: se evaluó *in vitro* la actividad de ocho antimicrobianos con la técnica de microdilución 4-5 en caldo hacia 1,200 cepas de bacterias gramnegativa aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados, con infección en las vías urinarias, tejidos blandos y septicemia.

Resultados: se observaron porcentajes elevados de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol y cefuroxima; resistencia intermedia a los aminoglucósidos: gentamicina y amikacina y baja a las quinolonas de tercera generación, en particular la gatifloxacina, con concentraciones inhibitorias mínimas del orden de 0.03 µg/mL para *Enterobacteriaceae*, y de 0.06 µg/mL para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus*.

Conclusiones: la ciprofloxacina, en comparación con las otras quinolonas, mostró porcentajes de resistencia más elevados y concentraciones inhibitorias mínimas mayores.

Palabras clave: infección en vías urinarias, infección en tejidos blandos, 8-fluoroquinolonas, gatifloxacina.

ABSTRACT

Background: Several antimicrobial agents have lost usefulness due to the rapid emergence of new mechanisms of resistance, clonal dissemination of resistant strains and of genetic elements among related species.

Objective: To assess the activity of three new fluoroquinolones: gatifloxacin, levofloxacin and moxifloxacin, and to compare it with that of other antimicrobial traditionally used: gentamicin, amikacin, cefuroxime, trimethoprim-sulfamethoxazol and with that of a second generation fluoroquinolone: ciprofloxacin, only in gram-negative agents.

Material and methods: The *in vitro* activity of eight antimicrobial agents using the broth dilution antimicrobial test 4-5 was evaluated against 1200 gram-negative bacterial strains isolated from hospitalized and ambulatory patients with sepsis, and urinary tract and wound infections.

Results: It was observed a high resistance against trimethoprim-sulfamethoxazole and cefuroxime, a moderate resistance against aminoglycosides: amikacin, gentamicin, and low resistance against the fluoroquinolones of third generation, especially gatifloxacin that showed minimal inhibitory concentrations in the order of 0.03 µg/mL for *Enterobacteriaceae* and 0.06 µg/mL for *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*.

Conclusions: Ciprofloxacin compared with the other fluoroquinolones show higher minimal inhibitory concentrations and higher percentages of resistance.

Key words: urinary tract infections, wound infections, 8-fluoroquinolones, gatifloxacin.

* Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dr. Gustavo Barriga Angulo. Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza Circuito Interior S/N y Seris, planta baja, Col. La Raza, México, DF, CP 02990.
Recibido: febrero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

La microbiología clínica y el tratamiento de las enfermedades infecciosas se han enfocado, en las últimas décadas, a resolver el problema de la resistencia a los antimicrobianos. Son muchos los agentes antimicrobianos que ya no son tan útiles como resultado de la rápida emergencia de nuevos mecanismos de resistencia, diseminación clonal

de cepas resistentes y de elementos genéticos entre especies relacionadas. Algunos de estos sucesos se han relacionado directamente con las prácticas inadecuadas de prescripción y el uso de antimicrobianos en la alimentación animal.¹

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos (abscesos, infecciones posquirúrgicas, fascitis necrotizante, etc.), enterales, al igual que las de las vías urinarias son de elevada frecuencia en todo el mundo; afectan sobre todo a pacientes diabéticos y con compromiso inmunológico. La mayor parte de ellas las causan organismos gramnegativos cuya susceptibilidad antimicrobiana varía considerablemente según la región geográfica, por lo que se ha recomendado contar con información sobre las tasas de resistencia locales y mantener vigilancia continua en los cambios de susceptibilidad, a través de pruebas sensibles y específicas.²

El objetivo de este estudio fue evaluar *in vitro* la actividad de tres nuevas fluoroquinolonas: gatifloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, y compararla con la de otros antimicrobianos tradicionalmente utilizados en nuestro medio, como la gentamicina, amikacina, cefuroxima, trimetoprima-sulfametoxazol, y con una fluoroquinolona de segunda generación, la ciprofloxacina, exclusivamente en gérmenes gramnegativos. Para el estudio se usó una técnica de alta sensibilidad y especificidad de microdilución en placa³ para establecer patrones de resistencia y concentraciones de actividad antimicrobiana (concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90), en 1,200 aislamientos de microorganismos gramnegativos que se obtuvieron del mismo número de pacientes, tanto ambulatorios como hospitalizados, con infección en las vías urinarias, tejidos blandos, septicemias y gastroenteritis, atendidos en dos hospitales del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS (cuadros 1 a 3).

Cuadro 1. Diagnóstico clínico

| Diagnóstico | Núm. (%) |
|------------------------------|-------------|
| Infección de vías urinarias | 546 (45.6) |
| Infección de tejidos blandos | 525 (43.8) |
| Sepsis | 73 (6) |
| Síndrome febril | 36 (3) |
| Gastroenteritis | 14 (1.1) |
| Meningoencefalitis | 6 (0.5) |
| Total | 1,200 (100) |

Cuadro 2. Sitios de aislamiento

| Muestras | Núm. (%) |
|---------------|-------------|
| Orina | 546 (45.6) |
| Secreciones | 525 (43.8) |
| Hemocultivos | 100 (8.4) |
| Otras * | 15 (1.2) |
| Materia fecal | 14 (1) |
| Total | 1,200 (100) |

* médula ósea: 8; líquido cefalorraquídeo: 6; líquido sinovial: 1.

Cuadro 3. Gérmenes aislados

| Microorganismo | Núm. (%) |
|--------------------------------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 350 (29.1) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 216 (18) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 (12.5) |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> * | 70 (5.8) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 67 (5.6) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 65 (5.4) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 56 (4.6) |
| <i>Salmonella</i> spp | 50 (4.2) |
| <i>Morganella morganii</i> | 50 (4.2) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 48 (4) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 40 (3.4) |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 38 (3.2) |

* var. *Baumannii*: 39; var. *lowffi*: 21; var. *anitratu*: 10

MATERIAL Y MÉTODOS

De enero a julio del 2003 se estudiaron 1,200 cepas de bacterias gramnegativas de diversos géneros y especies (cuadro 3), provenientes de diversas muestras (cuadro 2) de pacientes hospitalizados y ambulatorios, de uno y otro sexo, atendidos en los hospitales de Especialidades e Infectología del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. Se incluyeron pacientes con infección (cuadro 2) en las vías urinarias y los tejidos blandos además de otras infecciones.

Las muestras se analizaron con la técnica de microdilución en caldo, por su sensibilidad a ocho diferentes antimicrobianos: amikacina, cefuroxima, ciprofloxacina, gatifloxacina, gentamicina, levofloxacina, moxifloxacina y trimetoprima-sulfametoxazol; estos fármacos se seleccionaron por su frecuencia de uso en este tipo de infecciones en nuestro medio, y para comparar y evaluar tres nuevas fluoroquinolonas de reciente aparición.

Las muestras clínicas se sembraron en medios de cultivo para aislamiento primario y en medios diferenciales y selectivos; después de incubarse durante 18 horas a 35° C se colocaron de tres a cinco colonias aisladas de morfología colonial y características semejantes, en el diluyente de cloruro de sodio al 0.85% que se llevó a una concentración del 0.5% del estándar de turbidez de Mc Farland por lectura espectrofotométrica. Se inocularon tarjetas de identificación bioquímica y una vez selladas se introdujeron al lector del equipo automatizado Vitek 240, para identificar género y especie. De manera simultánea se realizó la técnica de microdilución en caldo, a partir del mismo aislamiento.^{3,4}

Técnica de microdilución en caldo

Fundamento. El método de microdilución en caldo se utiliza para medir, desde el punto de vista cuantitativo, la actividad *in vitro* de un agente antimicrobiano contra aislamientos bacterianos.

En una charola de plástico estéril, con pozos de diferentes concentraciones de antimicrobianos, se inocularon con una suspensión estandarizada de las bacterias problema. Después de incubarlas durante 18 horas a 35° C, se determinó la concentración inhibitoria mínima al observar la menor concentración del agente antimicrobiano que podía inhibir el crecimiento de la bacteria.^{3,4}

Materiales

Medios y reactivos

1) Caldo estéril de Mueller-Hinton con 20-25 mg de Ca⁺⁺ y 10-12.5 mg de Mg⁺⁺ por litro, en alícuotas de 5.0 mL en tubos estériles de 13 × 100 mm con tapón de rosca y conservado a temperatura de entre 2 y 8° C.

2) Caldo de infusión cerebro-corazón en alícuotas de 0.5 mL en tubos estériles de 13 × 100 mm con tapón de rosca a temperatura de entre 2 y 8° C.

3) Solución de NaCl al 0.85% estéril en alícuotas de 3.0 mL en tubos estériles de 13 × 100 mm con tapón de rosca mantenidos a 25° C de temperatura.

4) Diluyente de agua estéril con tween 80-0.025% en alícuotas de 2 mL en tubos estériles de 13 × 100 mm con tapón de rosca a 25° C de temperatura.

5) Charolas de plástico estériles desechables con pozos con los agentes antimicrobianos en el caldo de

Mueller-Hinton con cationes en volúmenes de 0.1 mL de solución por pozo, mantenidas a -70° C de temperatura.

6) Cepas de referencia para control de calidad:

- *Escherichia coli* ATCC 25922.
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.
- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, conservadas en forma liofilizada.

7) Cloruro de bario.

Procedimiento

Preparación de las soluciones

1) Solución stock de magnesio: 8.36 g de Mg Cl₂ O6 H₂O, disuelto en 100 mL de agua deionizada (10 mg Mg⁺⁺/mL). Se esteriliza por filtración en membrana Millipore y se conserva entre 2 y 8° C de temperatura.

2) Solución stock de cloruro de calcio: 2.68 g de Ca Cl 2H₂O disuelto en 100 mL de agua deionizada (10 mg de Ca⁺⁺/mL). Se esteriliza por filtración en membrana Millipore y se conserva entre 2 y 8° C de temperatura.

3) Preparación del caldo Mueller-Hinton con cationes: se preparó según las instrucciones del fabricante. Se metió en la autoclave y se enfrió en baño de hielo entre 2 y 8° C de temperatura durante 12 horas antes de agregarle los cationes, por cada litro del medio se agregó 0.1 mg/mL en la concentración final del caldo Hinton-Mueller

4) Preparación del estándar de turbidez del inóculo:

- Alícuota de 0.5 mL de la solución de Ba Cl⁺⁺ 0.048 mol/L (1.175% w/v Ba Cl⁺⁺ 2H₂O se agrega a 99.5 mL de H₂ SO₄ 0.18 mol/mL, 0.36 N/H₂ SO₄ (1% V/V, mezclando constantemente).

• Con espectrofotómetro se verificó la absorbancia a 626 nm (0.08-0.10) para obtener el estándar de 0.5 de Mc Farland

• Una vez estandarizada la suspensión se transfirió en alícuotas de 4-6 mL a tubos con tapón de rosca de 13 × 100 mm, se sellaron y guardaron en la oscuridad a temperatura ambiente, se agitó en vortex antes de cada uso para uniformar la turbidez.

5) Preparación de las charolas con las soluciones antimicrobianas: algunos de los antimicrobianos los proporcionaron los fabricantes y los restantes se adquirieron en su forma comercial de sal pura. De todos se

contó con la información referente a su pureza, contenido de agua, potencia y certificados del análisis. Su preparación se hizo según los criterios de los NCCLS³⁻⁴ utilizando los solventes y diluyentes apropiados –agua estéril para amikacina, ciprofloxacina, gatifloxacina, gentamicina y moxifloxacina, solución amortiguadora de fosfatos pH 6.0, 0.1 mol/L y agua caliente para la trimetoprima. Las soluciones antimicrobianas una vez diluidas y solubilizadas se esterilizaron por filtración en membrana Millipore. Con un dispensador se colocaron 0.1 ± 0.02 mL en cada uno de los pozos de las charolas, selladas y conservadas a -70°C de temperatura hasta su uso.

Procedimiento

Se seleccionaron de la placa de cultivo de tres a cinco colonias bien aisladas del mismo tipo morfológico. Cada colonia se transfirió con un asa bacteriológica a un tubo con 4 a 5 mL de caldo nutritivo infusión cerebro-corazón que se incubó durante dos horas a 35°C de temperatura hasta alcanzar la turbidez del estándar de Mc Farland de $0.5 (1 \times 10^8 \text{ UFC/mL})$. Se diluyó a 1:10 para obtener 10^7 UFC/mL , si se considera que el volumen del medio en el pozo es de 0.1 mL y el volumen del inóculo de 0.005 mL, para una concentración de $5 \times 10^5 \text{ UFC/mL}$. Después de 15 minutos de haber estandarizado el inóculo en cada pozo de las charolas de microdilución de inóculo con un dispensador en un volumen que no excedió al 10% del volumen del pozo, las placas se sellaron e incubaron durante 18 horas a 35°C de temperatura. Las concentraciones inhibitorias mínimas se determinaron observando la menor concentración del agente microbiano que puede inhibir el crecimiento visible de la bacteria. Se probaron 15 concentraciones que representaron el rango terapéutico obtenible para cada agente antimicrobiano. Se consideró como la concentración inhibitoria mínima la

que mostró inhibición completa del crecimiento, al compararse con el crecimiento de los pozos control de la de referencia

Control de calidad

El control de calidad se realizó con cada corrida y con nuevo lote. Se consideró lo siguiente:

- Concentraciones inhibitorias mínimas de las cepas de referencia dentro de límites aceptables.
- Controles de esterilidad, crecimiento e inóculos apropiados.
- Sensibilidad antimicrobiana apropiada para cada aislamiento probado.

RESULTADOS

Con respecto al género de los pacientes estudiados fueron 655 (54.5%) del sexo femenino, del masculino 545 (45.5%). El número de enfermos hospitalizados fue de 640 (53.4%) y de ambulatorios 560 (46.6%).

Los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron: infección de las vías urinarias y los tejidos blandos (cuadro 1). La mayor parte de las muestras correspondió a orina y secreciones diversas (cuadro 2). El número de aislamientos de microorganismos, en orden descendente, correspondió a: *Enterobacteriaceae* 81.6%, *Pseudomonas aeruginosa* 12.5% y *Acinetobacter calcoaceticus* 5.9% (cuadro 3).

Los antimicrobianos con mayor actividad fueron las fluoroquinolonas con concentraciones inhibitorias mínimas de 50 y 90 en los rangos de 0.016 a 2 mcg/mL, en particular, gatifloxacina, después levofloxacina, moxifloxacina y ciprofloxacina. Se encontró resistencia intermedia para amikacina y gentamicina y elevada resistencia para cefuroxima y trimetoprima-sulfametoxazol (cuadros 4 y 5).

Cuadro 4. Porcentajes globales de resistencia

| Microorganismo | NE | Amikacina | Cefuroxima | Ciprofloxacina | Gatifloxacina | Gentamicina | Levofloxacina | Moxifloxacina | TMS |
|------------------------------------|-----|-----------|------------|----------------|---------------|-------------|---------------|---------------|------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 980 | 18.8 | 47.4 | 5.2 | 0 | 25.6 | 1.2 | 2.0 | 54.1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 | 57.3 | 95.3 | 20 | 7.3 | 34.6 | 13.5 | 19.4 | 94.7 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 70 | 31.3 | 68.5 | 22.8 | 0 | 37.0 | 0 | 24.2 | 55.7 |

TMS: trimetoprima-sulfametoxazol.

Pseudomonas aeruginosa fue altamente resistente a cefuroxima (95.3%) y a trimetoprima y sulfametoxazol (94.7%), al igual que a los aminoglucósidos; comparada con la resistencia obtenida para las fluoroquinolonas que fue de 7.3% para gatifloxacina, 13.5% levofloxacina, 14.4% moxifloxacina y 20% para ciprofloxacina.

Acinetobacter calcoaceticus fue altamente resistente a trimetoprima-sulfametoxazol, cefuroxima y aminoglucósidos y fue altamente sensible a gatifloxacina y moxifloxacina (cuadro 5).

Los organismos del género *Salmonella* fueron sensibles a todos los antimicrobianos estudiados, con excepción de la trimetoprima-sulfametoxazol al que mostraron 24% de resistencia (cuadro 5).

DISCUSIÓN

El desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos y la emergencia de patógenos multirresistentes han modificado las prácticas tradicionales de prescripción de antimicrobianos. Así mismo, las infecciones que causan estos microorganismos se vinculan cada vez más con fracasos terapéuticos y con infecciones que requieren tratamiento hospitalario que originan estancia prolongada y más mortalidad.⁵

En todo el mundo, las infecciones de la piel, los tejidos blandos y las vías urinarias tienen tasas de frecuencia elevadas; por ejemplo, se estima que tan sólo las de las vías urinarias causan más de 150 millones de casos anuales. Los microorganismos causales más frecuentes son, en ese orden: los de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus*. En las últimas décadas estos microorganismos han mostrando una tasa creciente de resistencia a los aminoglucósidos, betalactámicos y a la trimetoprima-sulfametoxazol en la comunidad y en el hospital.

Debido a este fenómeno, las asociaciones académicas internacionales recomiendan que, sobre todo para las infecciones de las vías urinarias, la selección empírica de antimicrobianos se apoye en los datos clínicos de las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos de calidad adecuada, ya que las pruebas que utilizan discos impregnados con antibióticos y aún los métodos automatizados, aunque son confiables, no son lo suficientemente precisos para este propósito; además,

sugieren el uso de las fluoroquinolonas de tercera generación como los antimicrobianos de primera elección por su excelente actividad antimicrobiana contra los patógenos de las vías urinarias.⁶⁻⁹

Aunque las fluoroquinolonas tienen un mecanismo de acción similar, difieren significativamente en sus características farmacocinéticas, perfiles de seguridad y espectros de actividad. Las fluoroquinolonas sintetizadas (norfloxacina, enoxacina, ciprofloxacina) al principio se asociaron con un espectro de actividad más limitado, con menos potencia, más frecuencia de resistencia bacteriana espontánea, vidas medias más cortas, concentraciones séricas más bajas; en comparación con las nuevas fluoroquinolonas, como la gatifloxacina, moxifloxacina y levofloxacina que tienen vidas medias de eliminación más largas, elevada biodisponibilidad oral, alta potencia, extensa penetración tisular, mayor espectro de actividad antimicrobiana y baja incidencia de desarrollo de resistencia.¹⁰⁻¹⁵

Los datos obtenidos en este estudio demuestran que en nuestra área geográfica se observa una elevada resistencia global de los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus* aislados de pacientes hospitalizados y ambulatorios con infecciones en las vías urinarias, los tejidos blandos y septicemias con elevados porcentajes globales de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol y cefuroxima, intermedios hacia los aminoglucósidos, y bajos hacia las fluoroquinolonas de tercera generación (cuadro 5). Las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 obtenidas en este trabajo demuestran la gran actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas de tercera generación, en particular de gatifloxacina con concentraciones inhibitorias mínimas 50 del orden de 0.03 µg/mL para la mayor parte de las *Enterobacteriaceae* como: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter proteus* y *Morganella*, entre otras, mientras que para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus* el rango de la concentración mínima inhibitoria de gatifloxacina fue muy bajo, 0.016-2 mcg/mL (cuadro 5). La ciprofloxacina comparada con las otras fluoroquinolonas mostró porcentajes de resistencia más elevados y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 mayores (cuadro 5).

Cuadro 5. Actividad antimicrobiana en 1,200 aislamientos de bacterias gramnegativas

| Organismo | Núm. probado | Agente antimicrobiano | CIM (mg/mL) | | Rango | % de resistencia |
|------------------------------------|--------------|-----------------------------|-------------|------|-----------|------------------|
| | | | 50% | 90% | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 350 | Amikacina | 1 | 8 | 0.5-8 | 5 |
| | | Cefuroxima | 2 | 128 | 1-128 | 10.8 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 9.9 |
| | | Gatifloxacina | 0.06 | 0.12 | 0.016-012 | 0 |
| | | Gentamicina | 1 | 32 | 0.25-32 | 13.6 |
| | | Levofloxacina | 0.12 | 0.5 | 0.03-0.5 | 0.2 |
| | | Moxifloxacina | 0.12 | 0.5 | 0.06-0.5 | 1.4 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 640 | 1280 | 0.06-0.5 | 64.6 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 216 | Amikacina | 68 | 256 | 0.12 | 20.8 |
| | | Cefuroxima | 256 | 256 | 1-256 | 24.9 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 16 | 0.12-16 | 9.2 |
| | | Gatifloxacina | 0.06 | 4 | 0.016-4 | 0 |
| | | Gentamicina | 4 | 128 | 0.12-128 | 24 |
| | | Levofloxacina | 0.12 | 4 | 0.03-4 | 1 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 9.1 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 640 | 1280 | 2.5-1280 | 42.5 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 | Amikacina | 1 | 128 | 0.25-128 | 57.3 |
| | | Cefuroxima | 0.25 | 4 | 1-Abr | 95.3 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 4 | 0.12-4 | 20 |
| | | Gatifloxacina | 0.06 | 2 | 0.016-2 | 7.3 |
| | | Gentamicina | 0.25 | 4 | 0.25-4 | 34.6 |
| | | Levofloxacina | 0.12 | 4 | 0.03-4 | 13.5 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 19.4 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 10 | 640 | 2.5-640 | 94.7 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 70 | Amikacina | 32 | 256 | 0.25-256 | 31.3 |
| | | Cefuroxima | 128 | 256 | 1-256 | 68.5 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 16 | 0.25-16 | 22.8 |
| | | Gatifloxacina | 0.06 | 8 | 0.016-8 | 0 |
| | | Gentamicina | 2 | 32 | 0.25-32 | 37 |
| | | Levofloxacina | 0.25 | 8 | 0.06-8 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 8 | 0.12-8 | 24.2 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 160 | 640 | 2.5-640 | 55.7 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 67 | Amikacina | 16 | 128 | 0.25-128 | 12 |
| | | Cefuroxima | 128 | 256 | 1-256 | 64.2 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 6 |
| | | Gatifloxacina | 0.03 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 0.25 | 64 | 0.25-64 | 62.6 |
| | | Levofloxacina | 0.12 | 4 | 0/06-4 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 0 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 5 | 1280 | 25-280 | 64.6 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 65 | Amikacina | 0.5 | 128 | 0.5-128 | 19.9 |
| | | Cefuroxima | 128 | 256 | 2-256 | 60 |
| | | Ciprofloxacina | 0.12 | 16 | 0.12-16 | 12.9 |
| | | Gatifloxacina | 0.03 | 2 | 0.16-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 0.25 | 64 | 0.25-64 | 21.6 |
| | | Levofloxacina | 0.12 | 8 | 0.06-8 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 0 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 640 | 1280 | 2.5-1280 | 64.6 |

| Organismo | Núm. probado | Agente antimicrobiano | CIM (mg/mL) | | Rango | % de resistencia |
|----------------------------|--------------|-----------------------------|-------------|------|------------|------------------|
| | | | 50% | 90% | | |
| <i>C. freundii</i> | 56 | Amikacina | 16 | 128 | 0.25-128 | 28.7 |
| | | Cefuroxima | 64 | 256 | 1-256 | 51.7 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 2 | 0.25-2 | 58 |
| | | Gatifloxacina | 0.03 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 0.25 | 32 | 0.25-32 | 19.7 |
| | | Levofloxacina | 0.12 | 4 | 0.06-4 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 1 | 0.06-1 | 1.8 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 320 | 1280 | 2.5-1280 | 60.7 |
| <i>Samonella spp</i> | 50 | Amikacina | 0.25 | 1 | 0.06-1 | 0 |
| | | Cefuroxima | 2 | 2 | 1-Feb | 0 |
| | | Ciprofloxacina | 0.12 | 1 | 0.03-1 | 0 |
| | | Gatifloxacina | 0.03 | 0.03 | 0.016-0.03 | 0 |
| | | Gentamicina | 0.25 | 4 | 0.12-4 | 0 |
| | | Levofloxacina | 0.06 | 25 | 0.03-20 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.06 | 25 | 0.03-20 | 0 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 5 | 640 | 2.5-640 | 24 |
| <i>Morganella morganii</i> | 50 | Amikacina | 64 | 256 | 0.25-256 | 22 |
| | | Cefuroxima | 128 | 256 | 2-256 | 78 |
| | | Ciprofloxacina | 1 | 2 | 0.25-2 | 4 |
| | | Gatifloxacina | 0.06 | 2 | 0.03-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 64 | 128 | 0.25-128 | 58 |
| | | Levofloxacina | 0.25 | 0.5 | 0.06-0.5 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 2 | 0.06-2 | 8 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 640 | 1280 | 5-128- | 84 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 48 | Amikacina | 4 | 128 | 0.25-128 | 33.6 |
| | | Cefuroxima | 2 | 256 | 0.5-256 | 18.9 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 2 | 0.25-2 | 0 |
| | | Gatifloxacina | 0.12 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 2 | 64 | 0.25-64 | 14.6 |
| | | Levofloxacina | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 2 | 0.06-2 | 0 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 640 | 1280 | 5-1,280 | 64.6 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 40 | Amikacina | 16 | 256 | 0.25-256 | 20 |
| | | Cefuroxima | 256 | 256 | 2-256 | 90 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 2 | 0.25-2 | 5 |
| | | Gatifloxacina | 0.03 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 2 | 64 | 0.25-64 | 42.5 |
| | | Levofloxacina | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 1 | 0.06-1 | 0 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 640 | 1280 | 2.5-1280 | 54.5 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 38 | Amikacina | 4 | 256 | 0.25-256 | 26.3 |
| | | Cefuroxima | 256 | 256 | 2-256 | 76.3 |
| | | Ciprofloxacina | 0.25 | 1 | 0.25-1 | 0 |
| | | Gatifloxacina | 0.12 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicina | 0.25 | 16 | 0.25-16 | 0 |
| | | Levofloxacina | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 0 |
| | | Moxifloxacina | 0.25 | 1 | 0.12-1 | 0 |
| | | Trimetoprima-sulfametoxazol | 5 | 640 | 2.5-640 | 36.8 |

De las cuatro fluoroquinolonas estudiadas, la gatifloxacina fue el antimicrobiano que mostró mayor actividad, en especial contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, y el género *Enterobacteriaceae*; para ciprofloxacina los porcentajes de resistencia sobrepasaron 20% en los dos primeros gérmenes señalados y en el caso de *C. freundii* fue muy elevada, 58%.

La levofloxacina y moxifloxacina, comparadas con la ciprofloxacina, tuvieron una actividad antimicrobiana mayor, pero menor que la que alcanzó la gatifloxacina, como se observó en el caso de *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus* (cuadros 4 y 5).

Los patrones de resistencia elevados que se encontraron para trimetoprima-sulfametoxazol y cefuroxima orientan a buscar terapias alternativas para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias y los tejidos blandos. Al respecto, las nuevas fluoroquinolonas, en particular gatifloxacina, se consideran antimicrobianos de primera elección por sus características farmacológicas y de actividad antimicrobiana.

Las siguientes acciones se sugieren para limitar la aparición de resistencia antimicrobiana:

1. Ampliar la investigación básica al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.
2. Orientar al médico al uso prudente de antimicrobianos.
3. Establecer programas de observación para identificar la emergencia de resistencia, vigilar su frecuencia y realizar consensos o guías de terapéutica antimicrobiana basados en estudios locales, como el presente.

REFERENCIAS

1. Amyes S. Antimicrobial susceptibility. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl A):1-2.
2. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. Infect Dis Clin North Am 2003;17:243-59.
3. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow. Aerobically approved standard. 2003, M7-A6, 23-2.
4. NCCLS MIC. Testing supplemental tables. 2003, M 100-5-13,(M7).
5. Thomson CJ. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance. A 10 years perspective. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl A):31-40.
6. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 2003;17:303-32.
7. Blondeau JM, Yaschuk Y, Suter M, Vaughan D. *In vitro* susceptibility of 1982 respiratory tract pathogens and 1921 urinary tract pathogens against 19 antimicrobial agents. A Canadian multicentre study. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl A):3-23.
8. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(8):2540-5.
9. Bowler PG, Duerden BJ, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microb Rev 2002;14(2):244-69.
10. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. Am J Med 2002;113(1A): 455-545.
11. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy. Review of influencing factors. Emerg Infect Dis 2003;(9)1:1-9.
12. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacina su uso en infecciones respiratorias, piel, tejidos blandos y vías urinarias.
13. Wise F. Farmacología clínica de moxiflaxina. Clin Drug Invest 1999;17(5):365-88.
14. Perry CM, Ormrod D, Hurst M, Onrust US. Gatifloxacina a review of its use in the management of bacterial infections. Drugs 2002;62(1):169-207.
15. Ledousal B, Almstead JK, Gray JL, Hu EX, Roychoudhury S. Discovery, structure-activity relationships and unique properties of non fluorinated quinolones (NFQs). Curr Med Chem Anti-Infective Agents 2003;2:13-26.

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



Antimicrobial activity of 8 fluoroquinolones in urinary tract and soft-tissue infections of patients at the Centro Medico La Raza of the IMSS

Gustavo Barriga Angulo,* Norma Alarcón Olivares*

RESUMEN

Antecedentes: numerosos agentes antimicrobianos han dejado de ser útiles como resultado del rápido desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia, diseminación clonal de cepas resistentes y de elementos genéticos entre especies relacionadas.

Objetivo: evaluar *in vitro* la actividad de tres nuevas fluoroquinolonas: gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y compararla con la de otros antimicrobianos utilizados tradicionalmente en nuestro medio, como: gentamicina, amikacina, cefuroxima, trimetoprima-sulfametoxazol y con una fluoroquinolona de segunda generación (ciprofloxacina) en forma exclusiva en gérmenes gramnegativos.

Material y métodos: se evaluó *in vitro* la actividad de ocho antimicrobianos con la técnica de microdilución 4-5 en caldo hacia 1,200 cepas de bacterias gramnegativa aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados, con infección en las vías urinarias, tejidos blandos y septicemia.

Resultados: se observaron porcentajes elevados de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol y cefuroxima; resistencia intermedia a los aminoglucósidos: gentamicina y amikacina y baja a las quinolonas de tercera generación, en particular la gatifloxacina, con concentraciones inhibitorias mínimas del orden de 0.03 µg/mL para *Enterobacteriaceae*, y de 0.06 µg/mL para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus*.

Conclusiones: la ciprofloxacina, en comparación con las otras quinolonas, mostró porcentajes de resistencia más elevados y concentraciones inhibitorias mínimas mayores.

Palabras clave: infección en vías urinarias, infección en tejidos blandos, 8-fluoroquinolonas, gatifloxacina.

ABSTRACT

Background: Several antimicrobial agents have lost usefulness due to the rapid emergence of new mechanisms of resistance, clonal dissemination of resistant strains and of genetic elements among related species.

Objective: To assess the activity of three new fluoroquinolones: gatifloxacin, levofloxacin and moxifloxacin, and to compare it with that of other antimicrobial traditionally used: gentamicin, amikacin, cefuroxime, trimethoprim-sulfamethoxazol and with that of a second generation fluoroquinolone: ciprofloxacin, only in gram-negative agents.

Material and methods: The *in vitro* activity of eight antimicrobial agents using the broth dilution antimicrobial test 4-5 was evaluated against 1200 gram-negative bacterial strains isolated from hospitalized and ambulatory patients with sepsis, and urinary tract and wound infections.

Results: It was observed a high resistance against trimethoprim-sulfamethoxazole and cefuroxime, a moderate resistance against aminoglycosides: amikacin, gentamicin, and low resistance against the fluoroquinolones of third generation, especially gatifloxacin that showed minimal inhibitory concentrations in the order of 0.03 µg/mL for *Enterobacteriaceae* and 0.06 µg/mL for *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*.



* Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondence: Dr. Gustavo Barriga Angulo. Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza Circuito Interior S/N y Seris, planta baja, Col. La Raza, México, DF, CP 02990.

Received: February, 2004. Accepted: March, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

During the past few decades, the study of clinical microbiology and infectious diseases has focused on the problem of antimicrobial resistance. Numerous antimicrobial agents now are no longer as effective as they had been in the past; this change has come about as a result of the rapid emergence of new resistance mechanisms, and of clonal dissemination of resistant

Conclusions: Ciprofloxacin compared with the other fluoroquinolones show higher minimal inhibitory concentrations and higher percentages of resistance.

Key words: urinary tract infections, wound infections, 8-fluoroquinolones, gatifloxacin.

strains and of genetic elements among related species. Some of these events have been directly linked to inadequate prescribing practices and also to the use of antimicrobials in animal feed.¹

Infections of the skin and soft-tissue (abscesses, post-surgical infections, necrotizing fasciitis, etc.), intestines, as well those of the urinary tract, have an elevated frequency worldwide; above all, these affect immunocompromised and diabetic patients. The majority of these infections are caused by gram-negative organisms with antimicrobial susceptibility that varies considerably depending on geographic region. For this reason, there is a need for more information relating to local rates of resistance, as well as continuous monitoring of changes in susceptibility by way of sensitive, specific tests.²

This study had two principal objectives: the *in vitro* evaluation of the activity of three new fluoroquinolones: gatifloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin, and the comparison of these with other traditionally-used antimicrobials, such as gentamicin, amikacin, cefuroxime, trimethoprim, and sulfamethoxazole, as well as a second-generation fluoroquinolone, ciprofloxacin. The evaluation would be conducted exclusively on gram-negative germs, with a plate³ microdilution technique of high sensitivity/specificity in order to establish resistance patterns and concentrations of microbial activity (minimal inhibitory concentrations [MICs] 50/90), in 1,200 isolates of gram-negative microorganisms obtained from the same number of patients, both ambulatory and hospitalized, attended to two hospitals of the Centro Medico La Raza of the IMSS, and who presented infections of the urinary tract and soft tissue, as well as septicemias and gastroenteritis (tables 1 to 3).

MATERIAL AND METHODS

Between January and July 2003, we analyzed 1,200 strains of gram-negative bacteria of diverse genus and species (table 1), acquired from diverse samples (table

2) of hospitalized and ambulatory patients, of both sexes, attended to the hospitals of specialties and infectology of the Centro Médico Nacional La Raza of the IMSS. Patients with infections of the urinary tract, soft tissues, and with other types of infection, were included (table 3).

Table 1. Clinical diagnosis

| Diagnosis | No. (%) |
|-------------------------|-------------|
| Urinary tract infection | 546 (45.6) |
| Soft-tissue infection | 525 (43.8) |
| Sepsis | 73 (6) |
| Febrile syndrome | 36 (3) |
| Gastroenteritis | 14 (1.1) |
| Meningoencephalitis | 6 (0.5) |
| Total | 1,200 (100) |

Table 2. Isolation sites

| Samples | No. (%) |
|----------------|-------------|
| Urine | 546 (45.6) |
| Secretions | 525 (43.8) |
| Hemoculture | 100 (8.4) |
| Others * | 15 (1.2) |
| Fecal material | 14 (1) |
| Total | 1,200 (100) |

* medulla ossium: 8; cephalorrhachidian liquid: 6; synovial fluid: 1.

Table 3. Isolated germs

| Microorganism | No. (%) |
|--------------------------------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 350 (29.1) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 216 (18) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 (12.5) |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> * | 70 (5.8) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 67 (5.6) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 65 (5.4) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 56 (4.6) |
| <i>Salmonella</i> spp | 50 (4.2) |
| <i>Morganella morganii</i> | 50 (4.2) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 48 (4) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 40 (3.4) |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 38 (3.2) |

* var. *Baumannii*: 39; var. *lowffi*: 21; var. *anitratu*: 10

Samples were analyzed with broth microdilution method, for sensitivity to eight different antimicrobials: amikacin, cefuroxime, ciprofloxacin, gatifloxacin, gentamicin, levofloxacin, moxifloxacin, trimethoprim, and sulfamethoxazole; these pharmaceuticals were selected for their frequency-of-use in these types of infections, as well as for comparison with and evaluation of three new fluoroquinolones.

The clinical samples were spread for in culture media for primary isolation and in differential and selective media; after incubation for 18 hours at 35° C, three to five isolated colonies of colonial morphology and similar characteristics were placed in a dilutant of sodium chloride 85% which led to a 0.5 McFarland turbidity standard, for spectrophotometric reading. Biochemical identification cards were inoculated, and once sealed, were introduced to the scanner of the Vitek 240 automated equipment, in order to identify genus and species. Simultaneously, broth microdilution method was performed with the same isolate.^{3,4}

Broth microdilution method

Fundamentals: The broth microdilution method is utilized to measure, from a quantitative point-of-view, *in vitro* activity of a microbial agent against bacterial isolates.

Within a sterile plastic tray, with wells of differing microbial concentrations, inoculation was performed with a standardized suspension of the problem bacteria. After incubation for 18 hours at 35°C, MIC was determined upon observation of the lowest concentration of the antimicrobial agent capable of inhibiting bacteria growth.^{3,4}

Materials

Media and reactants

1) Mueller-Hinton sterile broth containing 20-25 mg of Ca⁺⁺ and 10-12.5 mg of Mg⁺⁺ per liter, in aliquots of 5.0 mL in sterile screw cap tubes of 13 x 100 mm, maintained at a temperature between 2 and 8°C.

2) Brain-heart infusion broth in aliquots of 0.5 mL in sterile screw cap tubes of 13 x 100 mm at a temperature between 2 and 8°C.

3) NaCl solution 85% sterile in aliquots of 3.0 mL in sterile screw cap tubes of 13 x 100 mm, maintained at 25°C.

4) Dilutant of sterile water containing between 80-0.025% in aliquots of 2 mL in sterile screw cap tubes of 13 x 100 mm at 25°C.

5) Disposable, sterile plastic trays with wells with antimicrobial agents in Mueller-Hinton broth with cations in volumes of 0.1 mL of solution per well, maintained at -70°C.

6) Reference strains for quality control:

-*Escherichia coli* ATCC 25922

-*Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603

-*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

-*Enterococcus faecalis* ATCC 29212, conserved in lyophilized form.

7) Barium chloride.

Processing

Preparation of solutions

1) Magnesium stock solution: 8.36 g of Mg Cl₂ O₆ H₂O, dissolved in 100 mL of deionized water (10 mg Mg ++/mL). Sterilization by filtration with Millipore membrane, conserved at temperature between 2 and 8° C.

2) Calcium chloride stock solution: 2.68 g of Ca Cl 2H₂O dissolved in 100 mL of deionized water (10mg of Ca ++/mL). Sterilization by filtration with Millipore membrane, conserved at temperature between 2 and 8° C.

3) Preparation of Mueller-Hinton broth with cations: prepared according to manufacturer's instructions. Inserted in autoclave and cooled in icebath of temperature between 2 and 8° C for 12 hours before integration of cations, for each liter of the medium, 0.1 mg/mL was added to the final concentration of the Hinton-Mueller broth.

4) Preparation of turbidity standard of inoculum:

-Aliquot of 0.5 mL of the solution of Ba Cl⁺⁺ 0.048 mol/L (1.175% w/v Ba Cl⁺⁺ 2H₂O added to 99.5 mL of H₂SO₄ 0.18 mol/mL, 0.36 N/H₂SO₄ (1% V/V, mixing constantly).

-With spectrophotometer, absorbency was verified at 626 nm (0.08-0.10) in order to obtain 0.5 McFarland standard.

-Once the suspension was standardized, it was transferred in aliquots of 4-6 mL to screw cap tubes of 13 x 100 mm, sealed and stored in darkness at room temperature, shaken in vortex before each use to achieve uniform turbidity.

5) Preparation of the trays with the antimicrobial solutions: some of the antimicrobials were provided by the manufacturers, and the rest were acquired in their commercial pure salt form. With all, information relating to purity, water content, potency and certificates of analysis, was available. Preparation followed criteria of the NCCLS^{3,4} utilizing appropriate solvents and dilutants – sterile water for amikacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, gentamicin, and moxifloxacin, phosphate reducing solution pH 6.0, 0.1 mol/L and hot water for trimethoprim. Antimicrobial solutions, once diluted and soluble, were sterilized by filtration with Millipore membrane, and with a dispenser, 0.1 ± 0.02 mL was placed in each of the wells of the trays, sealed and conserved at -70° C until use.

Processing

Between three and five well-isolated colonies of the same morphological type were scraped from the culture plate. Each colony was transferred with a bacteriological handle to a tube with 4 to 5 mL of brain-heart nutritional infusion broth, incubated for two hours at 35° C until reaching 0.5 McFarland turbidity standard (1 x 10⁸ UFC/mL), diluted at 1.10 in order to obtain 10⁷ UFC/mL, if we consider that the volume of the medium in the well is 0.1 mL and the volume of the inoculate is 0.005 mL, for a concentration of 5 x 10⁵ UFC/mL. 15 minutes after having standardized the inoculate in each well of the inoculated microdilution trays, with a dispenser, at a volume that did not exceed 10% of the volume of the well, the plates were sealed and incubated during 18 hours at 35° C, MICs were determined observing the lowest concentration of the microbial agent that inhibited visible growth of the bacteria. 15 concentrations were tested, which represented the

obtainable therapeutic range for each antimicrobial agent. MIC was the concentration that demonstrated complete inhibition of growth, upon comparison with the growth control wells of the reference.

Quality control

Quality control was performed with each line and with each new batch. The following were considered:

- MICs for reference strains within acceptable limits.
- Appropriate controls of sterility, growth, and inoculates.
- Appropriate antimicrobial sensitivity for each tested isolate.

RESULTS

With respect to gender, 655 (54.5%) patients were female, while 545 (45.5%) were male. Total number of hospitalized patients was 640 (53.4%) and ambulatory patients, 560 (46.6%).

The most frequent clinical diagnoses were infection of urinary tract and of soft tissue (table 1). The majority of the samples corresponded to urine or diverse secretions (table 2). The number of isolates of microorganisms, in descending order, corresponded to: the *Enterobacteriaceae* family, 81.6%; *Pseudomonas aeruginosa*, 12.5%; and *Acinetobacter calcoaceticus*, 5.9% (table 3).

The antimicrobials of highest activity were fluoroquinolones with MICs 50/90 in ranges of 0.016 to 2 mcg/mL, in particular, gatifloxacin, followed by levofloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin. Intermediate resistance was found in amikacin and gentamicin, and elevated resistance was found in cefuroxime, trimethoprim, and sulfamethoxazole (tables 4 and 5).

Table 4. Overall percentages of resistance

| Microorganism | NE | Amikacin | Cefuroxime | Ciprofloxacin | Gatifloxacin | Gentamicin | Levofloxacin | Moxifloxacin | TMS |
|------------------------------------|-----|----------|------------|---------------|--------------|------------|--------------|--------------|------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 980 | 18.8 | 47.4 | 5.2 | 0 | 25.6 | 1.2 | 2.0 | 54.1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 | 57.3 | 95.3 | 20 | 7.3 | 34.6 | 13.5 | 19.4 | 94.7 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 70 | 31.3 | 68.5 | 22.8 | 0 | 37.0 | 0 | 24.2 | 55.7 |

TMS: trimethoprim-sulfamethoxazole.

Pseudomonas aeruginosa was highly resistant to cefuroxime (95.3%) and to trimethoprim and sulfamethoxazole (94.7%), as well as to aminoglycosides; compared with the resistance obtained for fluoroquinolones, which was 7.3% for gatifloxacin, 13.5% for levofloxacin, 14.4% for moxifloxacin, and 20% for ciprofloxacin.

Acinetobacter calcoaceticus was highly resistant to trimethoprim and sulfamethoxazole, cefuroxime and aminoglycosides, and was highly sensitive to gatifloxacin and moxifloxacin (Table 5).

Organisms of the genus *Salmonella* were sensitive to all antimicrobials studied, with the exception of trimethoprim sulfamethoxazole, to which they showed a resistance of 24% (table 5).

DISCUSSION

The development of resistance to antimicrobial agents and the emergence of multiresistant pathogens have modified the traditional antimicrobial prescription practices. Furthermore, the infections that cause these microorganisms are linked with increasing frequency to therapeutic failure and to infections requiring hospital treatment originating with prolonged duration and higher mortality.⁵

At a worldwide level, infections of the skin, soft tissue, and urinary tract show elevated rates of frequency; for example, it is estimated that urinary tract infections alone cause 150 million such cases annually. The most frequent causative microorganisms are, in the following order: those of the families *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*. In past decades, these microorganisms have demonstrated an increasing rate of resistance to aminoglycosides, beta-lactamases, and to trimethoprim and sulfamethoxazole at community and hospital levels.

Because of this phenomenon, international academic associations recommend that, above all for urinary tract infections, the empirical selection of antimicrobials should be supported by clinical data derived from antimicrobial susceptibility tests of adequate quality, given that the tests that use discs impregnated with antibiotics and even the automated methods, although reliable, are not sufficiently precise for this purpose. Furthermore, these associations suggest the use of third-

generation fluoroquinolones as first election antimicrobials, owing to their excellent antimicrobial activity against urinary tract pathogens.⁶⁻⁹

Although fluoroquinolones have a similar mechanism of action, they differ significantly in their pharmacokinetic characteristics, security profiles, and spectrum of activity. Synthesized fluoroquinolones (norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacin) at the onset were associated with a more limited spectrum of activity, with less potency, higher frequency of spontaneous bacterial resistance, shorter half-lives, and lower serum concentrations; in comparison with the newer fluoroquinolones, such as gatifloxacin, moxifloxacin, and levofloxacin, which have longer elimination half-lives, elevated oral bioavailability, high potency, extensive tissue penetration, greater spectrum of antimicrobial activity, and low incidence of development of resistance.¹⁰⁻¹⁵

The data obtained in this study demonstrates the existence in our geographic area of an elevated overall resistance of microorganisms of the *Enterobacteriaceae* family, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter calcoaceticus*, isolated from hospitalized and ambulatory patients with infections of the urinary tract, soft tissue, and with septicemias with elevated overall percentages of resistance to trimethoprim, sulfamethoxazole, and cefuroxime; intermediate resistance to aminoglycosides; and low resistance to third-generation fluoroquinolones (table 5). MICs 50/90 obtained in this study demonstrate the extensive antimicrobial activity of the third-generation fluoroquinolones, particularly gatifloxacin, with MICs of 50, of about 0.03 µg/mL for the majority of the *Enterobacteriaceae*, such as: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter proteus* and *Morganella*, among others, while for *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*, the range of minimal inhibitory concentration for gatifloxacin was very low, 0.016-2 µg/mL (table 5). Ciprofloxacin, in comparison with the other fluoroquinolones, showed higher resistance percentages and higher MICs 50/90 (table 5).

Of the four fluoroquinolones studied, gatifloxacin was the antimicrobial that showed greatest activity, especially against *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, and the genus *Enterobacteriaceae*; for ciprofloxacin, the resistance percentages surpassed 20% in the first two germs indicated, and in the case of *C. freundii*, was very high, 58%.

Table 5. Antimicrobial activity in 1,200 isolations of gram-negative bacteria

| Organism | No. tested | Antimicrobial agent | MIC (mg/mL) | | Range | % of resistance |
|------------------------------------|------------|-----------------------------------|-------------|------|-----------|-----------------|
| | | | 50% | 90% | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 350 | Amikacin | 1 | 8 | 0.5-8 | 5 |
| | | Cefuroxime | 2 | 128 | 1-128 | 10.8 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 9.9 |
| | | Gatifloxacin | 0.06 | 0.12 | 0.016-012 | 0 |
| | | Gentamicin | 1 | 32 | 0.25-32 | 13.6 |
| | | Levofloxacin | 0.12 | 0.5 | 0.03-0.5 | 0.2 |
| | | Moxifloxacin | 0.12 | 0.5 | 0.06-05 | 1.4 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 640 | 1280 | 0.06-05 | 64.6 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 216 | Amikacin | 68 | 256 | 0.12 | 20.8 |
| | | Cefuroxime | 256 | 256 | 1-256 | 24.9 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 16 | 0.12-16 | 9.2 |
| | | Gatifloxacin | 0.06 | 4 | 0.016-4 | 0 |
| | | Gentamicin | 4 | 128 | 0.12-128 | 24 |
| | | Levofloxacin | 0.12 | 4 | 0.03-4 | 1 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 9.1 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 640 | 1280 | 2.5-1280 | 42.5 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 150 | Amikacin | 1 | 128 | 0.25-128 | 57.3 |
| | | Cefuroxime | 0.25 | 4 | 1-Abr | 95.3 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 4 | 0.12-4 | 20 |
| | | Gatifloxacin | 0.06 | 2 | 0.016-2 | 7.3 |
| | | Gentamicin | 0.25 | 4 | 0.25-4 | 34.6 |
| | | Levofloxacin | 0.12 | 4 | 0.03-4 | 13.5 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 19.4 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 10 | 640 | 2.5-640 | 94.7 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 70 | Amikacin | 32 | 256 | 0.25-256 | 31.3 |
| | | Cefuroxime | 128 | 256 | 1-256 | 68.5 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 16 | 0.25-16 | 22.8 |
| | | Gatifloxacin | 0.06 | 8 | 0.016-8 | 0 |
| | | Gentamicin | 2 | 32 | 0.25-32 | 37 |
| | | Levofloxacin | 0.25 | 8 | 0.06-8 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 8 | 0.12-8 | 24.2 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 160 | 640 | 2.5-640 | 55.7 |
| <i>Enterobacter cloacaenes</i> | 67 | Amikacin | 16 | 128 | 0.25-128 | 12 |
| | | Cefuroxime | 128 | 256 | 1-256 | 64.2 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 6 |
| | | Gatifloxacin | 0.03 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 0.25 | 64 | 0.25-64 | 62.6 |
| | | Levofloxacin | 0.12 | 4 | 0/06-4 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 0 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 5 | 1280 | 25-280 | 64.6 |
| <i>Enterobacter aerogene</i> | 65 | Amikacin | 0.5 | 128 | 0.5-128 | 19.9 |
| | | Cefuroxime | 128 | 256 | 2-256 | 60 |
| | | Ciprofloxacin | 0.12 | 16 | 0.12-16 | 12.9 |
| | | Gatifloxacin | 0.03 | 2 | 0.16-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 0.25 | 64 | 0.25-64 | 21.6 |
| | | Levofloxacin | 0.12 | 8 | 0.06-8 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 0 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 640 | 1280 | 2.5-1280 | 64.6 |

| Organism | No. tested | Antimicrobial agent | MIC (mg/mL) | | Range | % of resistance |
|----------------------------|------------|-----------------------------------|-------------|------|------------|-----------------|
| | | | 50% | 90% | | |
| <i>C. freundii</i> | 56 | Amikacin | 16 | 128 | 0.25-128 | 28.7 |
| | | Cefuroxime | 64 | 256 | 1-256 | 51.7 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 2 | 0.25-2 | 58 |
| | | Gatifloxacin | 0.03 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 0.25 | 32 | 0.25-32 | 19.7 |
| | | Levofloxacin | 0.12 | 4 | 0.06-4 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 1 | 0.06-1 | 1.8 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 320 | 1280 | 2.5-1280 | 60.7 |
| <i>Samonella spp</i> | 50 | Amikacin | 0.25 | 1 | 0.06-1 | 0 |
| | | Cefuroxime | 2 | 2 | 1-Feb | 0 |
| | | Ciprofloxacin | 0.12 | 1 | 0.03-1 | 0 |
| | | Gatifloxacin | 0.03 | 0.03 | 0.016-0.03 | 0 |
| | | Gentamicin | 0.25 | 4 | 0.12-4 | 0 |
| | | Levofloxacin | 0.06 | 25 | 0.03-20 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.06 | 25 | 0.03-20 | 0 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 5 | 640 | 2.5-640 | 24 |
| <i>Morganella morganii</i> | 50 | Amikacin | 64 | 256 | 0.25-256 | 22 |
| | | Cefuroxime | 128 | 256 | 2-256 | 78 |
| | | Ciprofloxacin | 1 | 2 | 0.25-2 | 4 |
| | | Gatifloxacin | 0.06 | 2 | 0.03-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 64 | 128 | 0.25-128 | 58 |
| | | Levofloxacin | 0.25 | 0.5 | 0.06-0.5 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 2 | 0.06-2 | 8 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 640 | 1280 | 5-128- | 84 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 48 | Amikacin | 4 | 128 | 0.25-128 | 33.6 |
| | | Cefuroxime | 2 | 256 | 0.5-256 | 18.9 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 2 | 0.25-2 | 0 |
| | | Gatifloxacin | 0.12 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 2 | 64 | 0.25-64 | 14.6 |
| | | Levofloxacin | 0.25 | 4 | 0.06-4 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 2 | 0.06-2 | 0 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 640 | 1280 | 5-1,280 | 64.6 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 40 | Amikacin | 16 | 256 | 0.25-256 | 20 |
| | | Cefuroxime | 256 | 256 | 2-256 | 90 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 2 | 0.25-2 | 5 |
| | | Gatifloxacin | 0.03 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 2 | 64 | 0.25-64 | 42.5 |
| | | Levofloxacin | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 1 | 0.06-1 | 0 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 640 | 1280 | 2.5-1280 | 54.5 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 38 | Amikacin | 4 | 256 | 0.25-256 | 26.3 |
| | | Cefuroxime | 256 | 256 | 2-256 | 76.3 |
| | | Ciprofloxacin | 0.25 | 1 | 0.25-1 | 0 |
| | | Gatifloxacin | 0.12 | 2 | 0.016-2 | 0 |
| | | Gentamicin | 0.25 | 16 | 0.25-16 | 0 |
| | | Levofloxacin | 0.25 | 2 | 0.12-2 | 0 |
| | | Moxifloxacin | 0.25 | 1 | 0.12-1 | 0 |
| | | Trimethoprim/ sulfamethoxazole | 5 | 640 | 2.5-640 | 36.8 |

Levofloxacin and moxifloxacin, compared with ciprofloxacin, had greater microbial activity, but less than that reached by gatifloxacin, as was observed in the case of *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus* (tables 4 and 5).

The patterns of elevated resistance found for trimethoprim, sulfamethoxazole, and cefuroxime, underscore the need to search for alternative therapies in the treatment of infections of the urinary tract and soft tissue. With respect to the new fluoroquinolones, in particular gatifloxacin, these are considered first-choice antimicrobials for their pharmacological characteristics and antimicrobial activity.

The following actions are suggested in order to limit the appearance of antimicrobial resistance:

1. Increase basic investigation for development of new therapeutic agents.
2. Orient the physician toward a prudent use of antimicrobials.
3. Establish programs of observation to detect resistance emergence, monitor frequency and achieve consensus and/or guides for antimicrobial therapy based on local studies such as ours.

REFERENCIAS

1. Amyes S. Antimicrobial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):1-2.
2. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243-59.
3. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow. Aerobically approved standard. 2003, M7-

- A6, 23-32.
4. NCCLS MIC. Testing supplemental tables. 2003, M 100-5-13,(M7).
5. Thomson CJ. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance. A 10 years perspective. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A);31-40.
6. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303-32.
7. Blondeau JM, Yaschuk Y, Suter M, Vaughan D. *In vitro* susceptibility of 1982 respiratory tract pathogens and 1921 urinary tract pathogens against 19 antimicrobial agents. A Canadian multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):3-23.
8. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2540-5.
9. Bowler PG, Duerden BJ, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microb Rev* 2002;14(2);244-69.
10. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med* 2002;113(1A): 455-545.
11. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy. Review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003;(9)1:1-9.
12. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin su uso en infecciones respiratorias, piel, tejidos blandos y vías urinarias.
13. Wise F. Farmacología clínica de moxiflacino. *Clin Drug Invest* 1999;17(5):365-88.
14. Perry CM, Ormrod D, Hurst M, Onrust US. Gatifloxacin a review of its use in the management of bacterial Infections. *Drugs* 2002;62(1);169-207.
15. Ledousal B, Almstead JK, Gray JL, Hu EX, Roychoudhury S. Discovery, structure-activity relationships and unique properties of non fluorinated quinolones (NFQs). *Curr Med Chem Anti-Infective Agents* 2003;2:13-26.

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

El Colegio de Medicina Interna de México ha continuado con su programa de educación médica habiendo realizado diversos cursos en algunas de sus filiales, así como sus cursos sabatinos en el mes de marzo y los cursos regionales en la ciudades de Isla Mujeres (sureste), Tijuana (noroeste) y Tampico (noreste), todos los cuales han sido realizados con éxito.

Te informamos que en relación con el programa de educación médica que realiza el Colegio de Medicina Interna nos encontramos en el proceso de gestión de calidad del mismo para establecer los estándares de calidad que requieren los programas ISO.



Cefepima en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria

Amalia Gloria Mota Hernández,* José Guadalupe Robles Álvarez,** Julio Kaji Kiyono**

RESUMEN

Antecedentes: la necesidad de ampliar las opciones de tratamiento para la peritonitis asociada con diálisis continua ambulatoria sigue siendo motivo de investigación, ya que esta enfermedad persiste como una de las complicaciones más frecuentes que condiciona la pérdida de la capacidad funcional del peritoneo y deteriora, poco a poco, el estado clínico del paciente, e incrementa el número de hospitalizaciones y los costos. Ante el surgimiento de microorganismos multirresistentes y la preocupación por los efectos adversos de los aminoglucósidos sobre la función renal residual, y la ototoxicidad ha aumentado la controversia en la elección de antibióticos. La administración de cefalosporinas, como monoterapia, ha sido la opción para evitar situaciones de toxicidad por vancomicina u otro aminoglucósido. Cefepima pertenece a los antibióticos betalactámicos y se considera una cefalosporina de cuarta generación, lo que le confiere estabilidad frente a la betalactamasa y aumenta la actividad frente a gérmenes gramnegativos, sin perder potencia frente a los grampositivos.

Objetivo: establecer si la cefepima es una opción eficaz en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria.

Material y métodos: se seleccionó al azar a pacientes con peritonitis asociada con diálisis continua ambulatoria. Se tomó control del citoquímico de líquido peritoneal positivo para peritonitis, del citoquímico con tinción de Gram y del cultivo con identificación de sensibilidad para los microorganismos hallados. En el grupo de estudio se administró, al inicio, cefepima a dosis de 500 mg y después a 125 mg/L, en solución de diálisis al 1.5%, con cuatro recambios al día durante 10 días. En el grupo control se suministró, cefotaxima a dosis de 250 mg/L más amikacina a 25 mg/L, en situación similar a la antes descrita. Se tomó control del citoquímico del líquido de diálisis inicial a las 48 y 96 horas.

Resultados: en el grupo de estudio con cefepima se obtuvo 85% de tasa de curación y en el grupo control 80%. Fue efectiva para todos los gérmenes grampositivos y con poca o nula efectividad para *Pseudomonas aeruginosa* en ambos grupos, en donde se tuvo que retirar el catéter de Tenckhoff, ante la mala respuesta y evolución de la peritonitis.

Conclusiones: desde el punto de vista estadístico, no hubo diferencias significativas entre el grupo de estudio y el control. Sin embargo, cefepima es una excelente monoterapia para el manejo de peritonitis por gérmenes grampositivos y algunos gramnegativos. No hubo datos de efectos adversos en el grupo de estudio. Al considerar la situación costo-beneficio, cefepima es mejor opción que la combinación cefalosporina-aminoglucósido. El fármaco no demostró efectividad en las cepas encontradas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Palabras clave: cefepima, peritonitis, diálisis peritoneal continua ambulatoria.

ABSTRACT

Background: The necessity to extend the treatment options for continuous ambulatory peritoneal dialysis continues to be a reason of investigation, since it is one of the most frequent complications that determines the peritoneum functional capacity loss, it progressively deteriorates the clinical state of the patient and increases the number of hospitalizations and costs. Before the sprouting of multiresistant microorganisms and the preoccupation of the aminoglycoside's adverse effects on the residual renal function or of ototoxicity, controversy in the election of antibiotics has increased. The administration of cefalosporins as monotherapy has been the option to avoid situations of toxicity by vancomycin or another aminoglycoside. Cefepime belongs to the betalactamic antibiotic class and is considered a fourth generation cefalosporin, which gives stability before betalactamases and increases its activity before gram-negative germs without loosing positive capacity before the gram-positive ones.

Objective: To establish if cefepime is an effective option in the management of peritonitis related to continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Material and methods: Patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis were randomly selected. The peritoneal liquid cytochemical positive for peritonitis, the Gram stain cytochemical and the culture for the identification of the found microorganisms were controlled. At the beginning, the training group received cefepime at doses of 500 mg/L and then 125 mg/L in dialysis solution at 1.5% for 10 days with 4 daily changes. The control group obtained cefotaxime at doses of 250 mg/L plus amikacine at 25 mg/L in similar conditions as the ones already described. Cytochemical control was taken at 48 and 96 hours.

Results: Recovery rate with cefepime in the study group was of 85% while in the control group was of 80%. It was effective for all the



gram-positive germs and with little or no effectiveness for *Pseudomonas aeruginosa* in both groups, where Tenckhoff catheter had to be retired before the negative response and the peritonitis evolution.

Conclusions: In our results there is no statistical significant difference between both groups. Nevertheless, cefepime is an excellent monotherapy for the treatment of peritonitis by gram-positive germs and some negative ones. There were no data of adverse effects in the training group. When considering the cost-benefit situation, cefepime turned out to be a better option than the cefalosporin-aminoglycosid combination. Cefepime did not demonstrate effectiveness in the found stocks of *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: cefepime, peritonitis, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

La necesidad de ampliar las opciones de tratamiento para la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria sigue siendo motivo de investigación, dado que esta enfermedad es una de las complicaciones más frecuentes que condiciona la pérdida de la capacidad funcional de la membrana peritoneal, deteriora, poco a poco, el estado clínico del paciente, incrementa el número de hospitalizaciones y, por lo tanto, también los costos. Aunque la incidencia de peritonitis ha ido disminuyendo, aún es la principal complicación de la diálisis peritoneal y la primera causa de suspensión del tratamiento. En 95% de los casos se origina por infección bacteriana. En el pasado, el microorganismo causal más frecuente era *Staphylococcus epidermidis*; en la actualidad, con la introducción de los sistemas en Y y la doble bolsa, esta contaminación ha disminuido y las infecciones por grampositivos explican 50 al 80% de los casos, mientras que por gramnegativos 20 al 30% de éstos. Entre las bacterias más frecuentes se encuentran: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp, coliformes, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y otras. Con menor frecuencia se observan hongos y micobacterias.²

El inicio del tratamiento no debe retrasarse hasta contar con el estudio diagnóstico. Ante el surgimiento de microorganismos multirresistentes la preocupación por el efecto adverso de los aminoglucósidos sobre la función renal residual, o la ototoxicidad, ha aumentado la controversia en cuanto a la elección de

antibióticos. La administración de cefalosporinas de tercera generación, como monoterapia, ha sido una alternativa para evitar la toxicidad por vancomicina o aminoglucósidos.³

Cefepima pertenece a la clase de antimicrobianos betalactámicos y se considera una cefalosporina de cuarta generación, lo que le confiere estabilidad frente a las betalactamasas y aumenta su actividad contra gérmenes gramnegativos, sin perder potencia contra los grampositivos. La eficacia de un antibiótico contra bacterias gramnegativas se relaciona con: velocidad de penetración de la membrana exterior de la célula, interacción con betalactamasas y proteínas fijadoras de penicilina.

Estos factores no funcionan de manera independiente. La penetración rápida garantiza que la concentración del antibiótico, dentro del espacio periplásmico, sea suficiente para conjugar las proteínas fijadoras de penicilina importantes antes de que las betalactamasas inactiven el antibiótico. Cefepima penetra, a través de la membrana exterior, más rápido que las cefalosporinas de segunda y tercera generación. La estructura química que la hace hidrofílica permite que el fármaco se mueva con facilidad dentro del espacio periplásmico; además, tiene gran afinidad con las proteínas fijadoras de penicilina, lo que permite la eficacia antimicrobiana.

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación con bajo potencial para generar resistencia, a diferencia de las cefalosporinas de tercera generación. Muestra eficacia clínica contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*. Así mismo, también ha demostrado actividad bactericida contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Escherichia cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, y especies de *Acinetobacter*. Se ha visto que en el manejo de infeccio-

* Médico internista.

** Nefrólogo.

Servicio de nefrología, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Amalia Gloria Mota Hernández. Servicio de nefrología, Hospital Regional 1° de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: febrero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

nes intraabdominales es eficaz, por su espectro bactericida. Sin embargo, así como los antibióticos cefalosporínicos, tiene mínima actividad contra especies de *Bacteroides*, incluso *Bacteroides fragilis*, por consiguiente en la peritonitis se combina con metronidazol y se obtiene una excelente respuesta.^{4,5,12}

Las evaluaciones farmacocinéticas de dosis intravenosas e intramusculares, individuales y múltiples, revelaron linealidad posológica (cinesis de primer orden) para cefepima. Al observarla en adultos sanos, en distintos horarios y después de la infusión intravenosa o aplicación intramuscular, se demostró que el medicamento se absorbe por completo y que tiene concentraciones con excelente penetración en tejidos y fluidos. Cefepima se metaboliza en N-metilpirrolidona, la cual se convierte rápido en N-óxico. La recuperación intacta del fármaco en orina es de 85% de la dosis administrada. El porcentaje de unión de esta cefalosporina a las proteínas séricas es de 16.4%. Su vida media de eliminación es casi de dos horas y no varía con respecto a la dosis administrada. La depuración renal promedio es de 110 mL/min, lo que sugiere que sólo se elimina por la orina.

En pacientes con disfunción renal se observa prolongación de la vida media de eliminación, por lo que debe ajustarse la dosis de cefepima según la depuración de creatinina, cuando esté por debajo de 50 mL/min, cada 12 o 24 horas, dependiendo de la función renal residual. En pacientes con insuficiencia renal crónica que necesitan diálisis, la vida media del antibiótico varía de 13 a 19 horas. En pacientes con hemodiálisis con mayor riesgo de adquirir infecciones bacterianas está indicado el uso de antimicrobianos. Debido al amplio espectro antibacteriano, que incluye *Enterobacterias*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus aureus*, a la concentración mínima inhibitoria antimicrobiana prolongada, y a que su eliminación, durante la hemodiálisis, es tardada, cefepima es útil en la insuficiencia renal crónica.^{6,7}

MATERIAL Y MÉTODO

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio es establecer si cefepima, indicada como monoterapia intraperitoneal, es una opción eficaz en el tratamiento de la peritonitis asociada con diálisis continua ambulatoria, ya que esta

enfermedad sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes que condiciona la pérdida de la capacidad funcional de la membrana peritoneal, deteriora, de forma progresiva, el estado clínico del paciente e incrementa el número de hospitalizaciones y los costos.

Pacientes y diseño

Se seleccionaron al azar pacientes del Programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria del servicio de nefrología del Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, con antecedentes clínicos de peritonitis asociada con diálisis continua ambulatoria. Se tomó control del citoquímico del líquido peritoneal positivo para peritonitis, del citoquímico con tinción de Gram y del cultivo con identificación de sensibilidad para los microorganismos hallados.

El grupo de estudio se compone de 20 pacientes a los que se les suministró, vía intraperitoneal, cefepima a dosis convencionales: 500 mg/L al inicio y después a 125 mg/L, en solución de diálisis al 1.5%, con cuatro recambios diarios y durante 10 días. En el grupo control se administró, al inicio, cefotaxima a dosis de 250 mg/L más amikacina a 25 mg/L, en situación similar a la antes descrita. A las 48 y 96 horas se tomó control del citoquímico del líquido de diálisis inicial, del cultivo y de la tinción de Gram. Se valoró agregar otro antimicrobiano en caso de identificar hongos, micobacterias o bacteroides. Se consideró como curación la cuenta leucocitaria normal en el citoquímico del líquido de diálisis, así como la remisión de los signos y síntomas clínicos.

Método de análisis estadístico

Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, descriptivo, comparativo y abierto. Las categorías de las variables se resumen en frecuencias y porcentajes, el tratamiento se comparó en ambos esquemas de antibióticos, tanto en respuesta de efectividad como en tipos de bacterias. El análisis estadístico se realizó con escala Alpha y con aplicación de la prueba de la ji al cuadrado.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes que se dividieron en dos grupos. El grupo de estudio lo conformaron 20 sujetos que

recibieron cefepima; al grupo control, con los otros 20, se le administró cefotaxima y amikacina. En el grupo estudiado se encontraron 11 hombres y 9 mujeres, con edad media de 53.5 años, así como los siguientes diagnósticos: diabetes mellitus en 14 y glomerulonefritis en 6.

En el grupo control hubieron 15 hombres y 5 mujeres, con edad media de 52.8 años, y los siguientes diagnósticos: diabetes mellitus en 10, nefroesclerosis en 6, y glomerulonefritis en 4.

La tinción de Gram en el grupo de estudio fue positiva en 17 pacientes y negativa en 3; en el grupo control 16 y 4, respectivamente (cuadro 1).

Cuadro 1. Datos generales de los pacientes

| | Cefepima | Cefotaxima-amikacina |
|----------------------|----------|----------------------|
| Hombres | 11 | 15 |
| Mujeres | 9 | 5 |
| Edad promedio (años) | 53.5 | 52.8 |
| Diabetes mellitus 2 | 14 | 10 |
| HAS | 6 | 6 |
| Glomerulonefritis | | 4 |
| Tinción de Gram | | |
| Positiva | 17 | 16 |
| Negativa | 3 | 4 |

En el grupo de estudio con cefepima se obtuvo 85% de tasa de curación, mientras que en el grupo control 80%. El antibiótico mostró ser efectivo en ambos grupos, sobre todo contra los gérmenes grampositivos (cuadro 2).

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento

| | Sí | No |
|----------------------|----|----|
| Cefepima | 17 | 3 |
| Cefotaxima-amikacina | 16 | 4 |

Se observó poca o nula efectividad para *Pseudomonas aeruginosa* en ambos grupos, en donde se tuvo que retirar el catéter de Tenckhoff, ante la mala respuesta.

Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epider-*

midis, en segundo lugar (cuadro 3 y figura 1) correspondientes a la estadística general mundial.

Cuadro 3. Microorganismos aislados

| | Cefepima | Cefotaxima-amikacina |
|------------------------------------|----------|----------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 | 8 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 4 | 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 3 |
| <i>Comamonas acidovorans</i> | 1 | |
| <i>Corynebacterium sp</i> | | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> | | 1 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 1 | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | |
| <i>Streptococcus viridans</i> | | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | 1 |
| Sin desarrollo bacteriano | 1 | 1 |

Análisis de resultados

Una vez que se evaluaron ambos grupos de pacientes se observó la buena respuesta al tratamiento, tanto en el grupo de cefepima como en el de cefotaxima-amikacina, ya que, desde el punto de vista estadístico, no hubo diferencia significativa ($p = .677$). Sin embargo, entre los puntos a evaluar, además de comprobar si el tratamiento era eficaz, estuvo demostrar si la monoterapia era tan eficaz como el tratamiento combinado, el cual puede tener mayores riesgos de efectos secundarios deletéreos, como en el caso de los antimicrobianos aminoglucósidos.

CONCLUSIONES

La tasa de curación fue similar en ambos grupos. Cefepima fue excelente monoterapia en el manejo de peritonitis asociada con diálisis, ya que no hubo complicaciones ni efectos adversos, además de que con cefepima se evitan efectos nefrotóxicos y ototóxicos.

Asimismo, el costo-beneficio resulta más favorable en la monoterapia que en el esquema doble.

Por último, en ningún grupo de tratamiento se comprobó la efectividad esperada contra *Pseudomonas aeruginosa*.

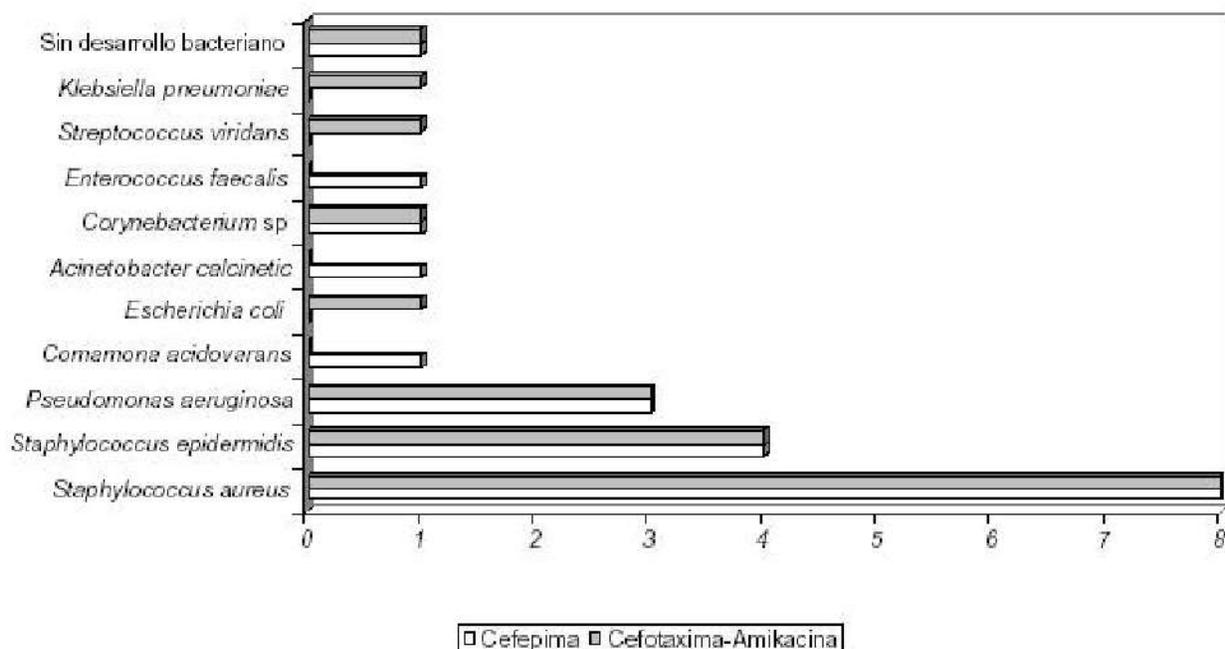


Figura 1. Microorganismos y tratamiento.

REFERENCIAS

- Leehey DJ, Gandhi VC, Daugirdas JT. Peritonitis and exit site infection. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. Massachusetts: Little Brown & Co, 1994;pp:338-62.
- Cacho CP. Secretos de la nefrología: complicaciones de la diálisis peritoneal. En: Hricik DE, Sedor JR, Ganz MB, editores. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000;pp:169-74.
- Barbhaiya RH, Knupp CA, Pfeffer M, et al. Pharmacokinetics of cefepime in patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(7):1387-91.
- Barie PS. Cefepima más metronidazol en el tratamiento de infecciones intraabdominales: eficacia clínica y costo-efectividad. Infect Dis Clin Pract 1999;(Suppl esp):14-16.
- Gilles B. Cefepima en el tratamiento empírico de la neumonía hospitalaria: datos microbiológicos, clínicos y farmacoeconómicos recientes. Infect Dis Clin Pract 1999;(Suppl esp):8-10.
- Tao Li PK, Ip M, et al. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. Perit Dial Int 2000;20,(2):232-4.
- Schmaldienst S, Traunmüller F, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of cefepime in long-term hemodialysis with high-flux membrane. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:61-4.
- Burgess DS, Hastings RW, Harding TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. Clin Ther 2000;22(1):66-75.
- Garrelts JC, Wargner DJ. The pharmacokinetics, safety, and tolerance of cefepime administered as an intravenous bolus or as rapid infusion. Ann Pharmacother 1999;33(12):1258-61.
- Williamson JC, Volles DF, Lynch PL, Rogers PD. Stability of cefepime in peritoneal dialysis solution. Ann Pharmacother 1999;33(9):906-9.
- Barbhaiya RH, Knupp CA, et al. Pharmacokinetics of cefepime in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(7):1387-91.
- Salas M, Caro JJ, Molinar F. Cefepima-metronidazol en infecciones abdominales. Estudio farmacoeconómico. Rev Med IMSS 2003;41(2):115-20.



Cefepime in the treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory dialysis

Amalia Gloria Mota Hernández,* José Guadalupe Robles Álvarez,** Julio Kaji Kiyono**

RESUMEN

Antecedentes: la necesidad de ampliar las opciones de tratamiento para la peritonitis asociada con diálisis continua ambulatoria sigue siendo motivo de investigación, ya que esta enfermedad persiste como una de las complicaciones más frecuentes que condiciona la pérdida de la capacidad funcional del peritoneo y deteriora, poco a poco, el estado clínico del paciente, e incrementa el número de hospitalizaciones y los costos. Ante el surgimiento de microorganismos multirresistentes y la preocupación por los efectos adversos de los aminoglucósidos sobre la función renal residual, y la ototoxicidad ha aumentado la controversia en la elección de antibióticos. La administración de cefalosporinas, como monoterapia, ha sido la opción para evitar situaciones de toxicidad por vancomicina u otro aminoglucósido. Cefepima pertenece a los antibióticos betalactámicos y se considera una cefalosporina de cuarta generación, lo que le confiere estabilidad frente a la betalactamasa y aumenta la actividad frente a gérmenes gramnegativos, sin perder potencia frente a los grampositivos.

Objetivo: establecer si la cefepima es una opción eficaz en el tratamiento de la peritonitis concomitante con diálisis continua ambulatoria.

Material y métodos: se seleccionó al azar a pacientes con peritonitis asociada con diálisis continua ambulatoria. Se tomó control del citoquímico de líquido peritoneal positivo para peritonitis, del citoquímico con tinción de Gram y del cultivo con identificación de sensibilidad para los microorganismos hallados. En el grupo de estudio se administró, al inicio, cefepima a dosis de 500 mg y después a 125 mg/L, en solución de diálisis al 1.5%, con cuatro recambios al día durante 10 días. En el grupo control se suministró, cefotaxima a dosis de 250 mg/L más amikacina a 25 mg/L, en situación similar a la antes descrita. Se tomó control del citoquímico del líquido de diálisis inicial a las 48 y 96 horas.

Resultados: en el grupo de estudio con cefepima se obtuvo 85% de tasa de curación y en el grupo control 80%. Fue efectiva para todos los gérmenes grampositivos y con poca o nula efectividad para *Pseudomonas aeruginosa* en ambos grupos, en donde se tuvo que retirar el catéter de Tenckhoff, ante la mala respuesta y evolución de la peritonitis.

Conclusiones: desde el punto de vista estadístico, no hubo diferencias significativas entre el grupo de estudio y el control. Sin embargo, cefepima es una excelente monoterapia para el manejo de peritonitis por gérmenes grampositivos y algunos gramnegativos. No hubo datos de efectos adversos en el grupo de estudio. Al considerar la situación costo-beneficio, cefepima es mejor opción que la combinación cefalosporina-aminoglucósido. El fármaco no demostró efectividad en las cepas encontradas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Palabras clave: cefepima, peritonitis, diálisis peritoneal continua ambulatoria.

ABSTRACT

Background: The necessity to extend the treatment options for continuous ambulatory peritoneal dialysis continues to be a reason of investigation, since it is one of the most frequent complications that determines the peritoneum functional capacity loss, it progressively deteriorates the clinical state of the patient and increases the number of hospitalizations and costs. Before the sprouting of multiresistant microorganisms and the preoccupation of the aminoglycoside's adverse effects on the residual renal function or of ototoxicity, controversy in the election of antibiotics has increased. The administration of cefalosporins as monotherapy has been the option to avoid situations of toxicity by vancomycin or another aminoglycoside. Cefepime belongs to the betalactamic antibiotic class and is considered a fourth generation cefalosporin, which gives stability before betalactamases and increases its activity before gram-negative germs without loosing positive capacity before the gram-positive ones.

Objective: To establish if cefepime is an effective option in the management of peritonitis related to continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Material and methods: Patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis were randomly selected. The peritoneal liquid cytochemical positive for peritonitis, the Gram stain cytochemical and the culture for the identification of the found microorganisms were controlled. At the beginning, the training group received cefepime at doses of 500 mg/L and then 125 mg/L in dialysis solution at 1.5% for 10 days with 4 daily changes. The control group obtained cefotaxime at doses of 250 mg/L plus amikacine at 25 mg/L in similar conditions as the ones already described. Cytochemical control was taken at 48 and 96 hours.

Results: Recovery rate with cefepime in the study group was of 85% while in the control group was of 80%. It was effective for all the



gram-positive germs and with little or no effectiveness for *Pseudomonas aeruginosa* in both groups, where Tenckhoff catheter had to be retired before the negative response and the peritonitis evolution.

Conclusions: In our results there is no statistical significant difference between both groups. Nevertheless, cefepime is an excellent monotherapy for the treatment of peritonitis by gram-positive germs and some negative ones. There were no data of adverse effects in the training group. When considering the cost-benefit situation, cefepime turned out to be a better option than the cefalosporin-aminoglycosid combination. Cefepime did not demonstrate effectiveness in the found stocks of *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: cefepime, peritonitis, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

The need to amplify treatment options for peritonitis associated with continuous ambulatory dialysis is a motive for continuing research, given that this illness is one of the most frequent causes of loss of functional capacity of the peritoneal membrane; of gradual deterioration of patients' clinical status; of increases in the number of hospitalizations; and, consequently, of increased treatment costs. Although its overall incidence is decreasing steadily, peritonitis is still the principal complication of peritoneal dialysis and the foremost cause for suspension of such treatment. In 95% of the cases, the origin of peritonitis is bacterial. In the past, the most frequent causative microorganism was *Staphylococcus epidermidis*; presently, with the introduction of Y- and double-bag systems, this type of contamination has decreased, and gram-positive infections account for 50 to 80% of the cases, while 20 to 30% are attributed to gram-negative infections. Among the most frequent bacteria: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp, coliforms, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *pseudomonas*, and others. Fungus and microbacteria are observed less frequently.²

The initiation of treatment should not be delayed while diagnostic study results are pending. In light of the increase in multiresistant microorganisms, and of newly-raised concerns about the adverse effects of aminoglycosides, about residual renal function, and

about ototoxicity, the controversy surrounding antibiotic election has intensified. The administration of third-generation cephalosporins as monotherapy has been an alternative for avoidance of toxicity from vancomycin or aminoglycosides.³

Cefepime pertains to the class of beta-lactamase antimicrobials, and is considered a fourth-generation cephalosporin, which confers stability against beta-lactamases and increases activity against gram-negative germs, without losing potency against gram-positive germs. Efficacy of an antibiotic against gram-negatives is related to: speed of penetration of the cell's exterior membrane, interaction with beta-lactamases, and interaction with penicillin-binding proteins.

These factors do not function in an independent manner. Rapid penetration guarantees that antibiotic concentration within the periplasmic space is sufficient to produce important penicillin-binding proteins before beta-lactamases deactivate the antibiotic. Cefepime penetrates, by way of the exterior membrane, more rapidly than the second- and third-generation cephalosporins. Its chemical structure, which makes it hydrophilic, allows the pharmaceutical to move freely within the periplasmic space; it also has affinity for penicillin-binding proteins, which permits antimicrobial efficacy.

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin with low resistance-generating potential, as opposed to third-generation cephalosporins. Cefepime demonstrates clinical efficacy for gram-positives and gram-negatives, such as *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, and *Streptococcus pneumoniae*. Likewise, it has demonstrated bactericidal activity against *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Escherichia cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, and species of

* Internist physician.

** Nefrologist.
Servicio de nefrología, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondence: Dra. Amalia Gloria Mota Hernández. Servicio de nefrología, Hospital Regional 1° de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Received: February, 2004. Accepted: March, 2004.

Translation: Tim Anderson.

Acinetobacter. It has been observed that this pharmaceutical is effective in the management of intra-abdominal infections, owing to its *bactericidal* spectrum. Nevertheless, as is the case with cephalosporanic antibiotics, it has minimal activity against the *Bacteroides* species, including *Bacteroides fragilis*, and for this reason, in peritonitis, metronidazole is combined, and thereby an excellent response is obtained.^{4,5,12}

Pharmacokinetic evaluations of intravenous and intramuscular doses, both individual and multiple, revealed posological linearity (first level kinesis) for cefepime. When observed in healthy adults, in distinct schedules and after intravenous infusion or intramuscular application, cefepime was absorbed completely and had excellent concentrations for penetration of tissue and fluids. Cefepime is metabolized to N-methylpyrrolidine, which converts rapidly to the N-oxide. Urinary recovery of unchanged cefepime constitutes 85% of the administered dose. The serum-protein binding percentage of this cephalosporin is 16.4%. Its elimination half-life is almost two hours, and does not vary with respect to administered dose. Average renal clearance is 110 mL/min, which suggests elimination exclusively through the kidney.

In patients with renal dysfunction, prolongation of elimination half-life has been observed, for which the dose of cefepime should be adjusted depending on creatinine clearance: when below 50 mL/min, every 12 or 24 hours, depending on residual renal function. In patients with chronic renal insufficiency who require dialysis, the antibiotic's half-life varies from 13 to 19 hours. In hemodialysis patients, with increased risk of bacterial infection, antimicrobial use is indicated. For three important reasons, cefepime is useful in chronic renal insufficiency: for its wide antibacterial spectrum, which includes *Enterobacterias*, *Pseudomonas*, and *Staphylococcus aureus*; for its prolonged minimal inhibitory antimicrobial concentration; and for the fact that its elimination is delayed during hemodialysis.^{6,7}

MATERIAL AND METHODS

Study objectives

The principal objective of the study is to establish whether or not cefepime, used as intraperitoneal

monotherapy, is an effective option for treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory dialysis, given that this illness continues to be one of the most frequent complications that contribute to the loss of functional capacity of the peritoneal membrane, progressive deterioration of patient's clinical state, and increase in number of hospitalizations and in treatment costs.

Patients and design

Patients who had clinical data of peritonitis associated with continuous ambulatory dialysis were randomly selected from the Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Program of the nephrology service of Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Control was taken of cytochemistry of positive peritoneal fluid of for peritonitis, of cytochemistry with Gram-stain, and of culture with identification of sensitivity for the microorganisms found.

The study group consisted of 20 patients to whom cefepime was administered intraperitoneally, at conventional doses: 500 mg/dL at the onset, and afterwards at 125 mg/dL, in dialysis solution at 1.5%, refilled four times daily for ten days. In the control group, at the onset, cefotaxim was administered at doses of 250 mg/L, with amikacin at 25 mg/dL, in a manner similar to that described previously. At 48 and 96 hours, control was taken of the cytochemistry of the initial dialysis fluid, of the culture and of Gram-stain. Also considered was the addition of another antimicrobial in the case of identification of fungi, microbacteria, or bacteroides. Cure was defined as normal leukocyte count in cytochemical of the dialysis liquid, as well as remission of clinical signs and symptoms.

Method of statistical analysis

An observational, transversal, prospective, descriptive, comparative, open study was conducted. The variable categories are presented as frequencies and percentages. Treatment was comparable with both antibiotic schemes, in response of effectiveness as well as in bacteria types. Statistical analysis was performed with Alpha scale and with application of the chi squared test.

RESULTS

Forty patients were included and divided into two groups. The study group was comprised of 20 subjects who received cefepime; the control group, with the other 20 subjects, received cefotaxim and amikacin. The study group had 11 men and 9 women, with average age of 53.5 years, and the following diagnoses: 14 with diabetes mellitus and 6 with glomerulonephritis.

The control group had 15 men and 5 women, with average age of 52.8 years, and the following diagnoses: 10 with diabetes mellitus, 6 with nephrosclerosis, and 4 with glomerulonephritis.

In the study group, Gram-stain was positive in 17 patients, and negative in three; in the control group, 16 and 4, respectively (table 1).

Table 1. General data of patients

| | Cefepime | Cefotaxim-amikacin |
|---------------------|----------|--------------------|
| Male | 11 | 15 |
| Female | 9 | 5 |
| Mean age (yr) | 53.5 | 52.8 |
| Diabetes mellitus 2 | 14 | 10 |
| High blood pressure | 6 | 6 |
| Glomerulonephritis | | 4 |
| Gram stain | | |
| Positive | 17 | 16 |
| Negative | 3 | 4 |

An 85% cure rate was achieved in the study group with cefepime, while the cure rate for the control group was 80%. The antibiotic was effective in both groups, above all against gram-positive germs (table 2).

Table 2. Treatment response

| | Yes | Not |
|--------------------|-----|-----|
| Cefepime | 17 | 3 |
| Cefotaxim-amikacin | 16 | 4 |

In both groups, a scant or null effect was observed for *Pseudomonas aeruginosa*, for which it was necessary to remove the Tenckhoff catheter, due to the poor response.

The microorganisms isolated most frequently were: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, in second place (table 3, figure 1), which corresponds to general worldwide statistics.

Analysis of results

Once both groups of patients had been evaluated, a favorable response to treatment was noted in both the cefepime and cefotaxim-amikacin groups, given that, from the statistical point of view there was no significant difference ($p=.677$). Nevertheless, among evaluation points, in addition to proof-of-efficacy, was the determination of whether or not monotherapy was as effective as combined treatment, which could have greater risks of deleterious secondary effects, such as in the case of aminoglycoside antimicrobials.

Table 3. Isolated microorganisms

| | Cefepime | Cefotaxim-amikacin |
|------------------------------------|----------|--------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 | 8 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 4 | 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 3 |
| <i>Comamonas acidovorans</i> | 1 | |
| <i>Corynebacterium sp</i> | 1 | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> | | 1 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 1 | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | |
| <i>Streptococcus viridans</i> | | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | 1 |
| Without bacterial development | 1 | 1 |

CONCLUSIONS

The cure rate was similar in both groups. Cefepime was excellent monotherapy in the management of peritonitis associated with dialysis, as there were no complications nor adverse effects, and in addition, nephrotoxic and ototoxic effects are avoided with cefepime.

Likewise, the cost-benefit is more favorable with monotherapy than with the double scheme.

Finally, a hoped-for effectiveness against *Pseudomonas aeruginosa* was not demonstrated in any of the treatment groups.

REFERENCIAS

1. Leehey DJ, Gandhi VC, Daugirdas JT. Peritonitis and exit site infection. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. Massachusetts: Little Brown & Co, 1994;pp:338-62.
2. Cacho CP. Secretos de la nefrología: complicaciones de la diálisis peritoneal. En: Hricik DE, Sedor JR, Ganz MB, edito-

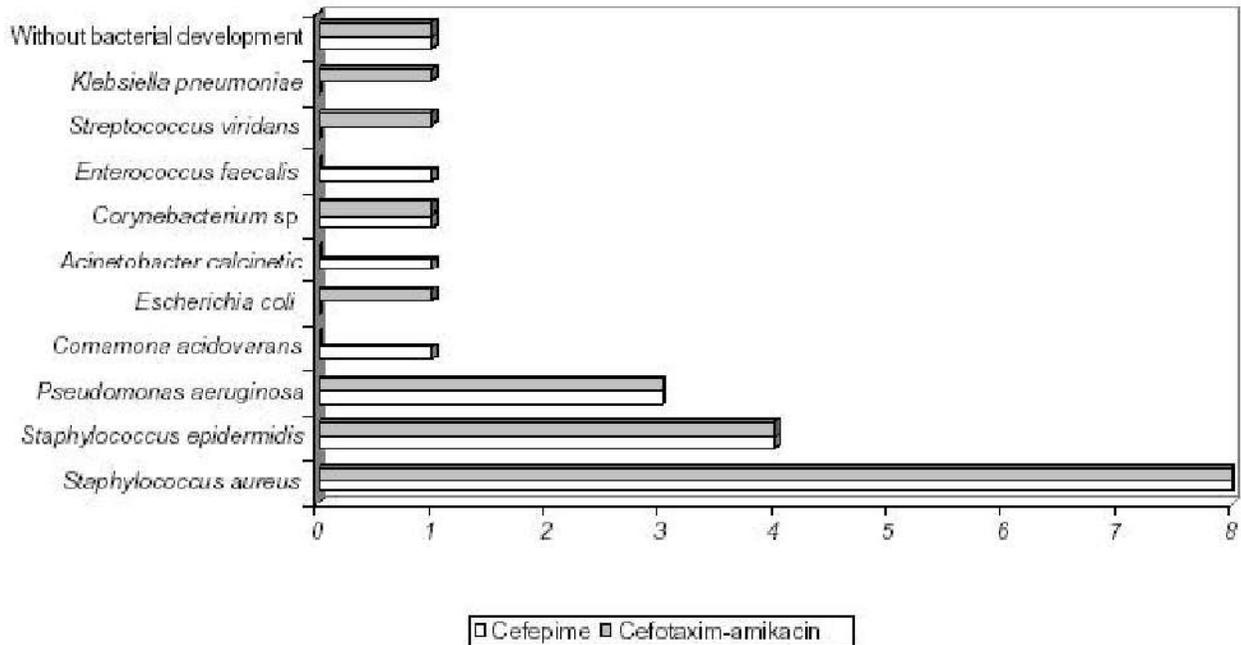


Figure 1. Microorganisms and treatment.

- res. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000;pp:169-74.
- Barbhaiya RH, Knupp CA, Pfeffer M, et al. Pharmacokinetics of cefepime in patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(7):1387-91.
- Barie PS. Cefepima más metronidazol en el tratamiento de infecciones intraabdominales: eficacia clínica y costo-efectividad. *Infect Dis Clin Pract* 1999;(Suppl esp):14-16.
- Gilles B. Cefepima en el tratamiento empírico de la neumonía hospitalaria: datos microbiológicos, clínicos y farmacoeconómicos recientes. *Infect Dis Clin Pract* 1999;(Suppl esp):8-10.
- Tao Li PK, Ip M, et al. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 2000;20,(2):232-4.
- Schmaldienst S, Traunmüller F, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of cefepime in long-term hemodialysis with high-flux membrane. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:61-4.
- Burgess DS, Hastings RW, Harding TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000;22(1):66-75.
- Garrelts JC, Wargner DJ. The pharmacokinetics, safety, and tolerance of cefepime administered as an intravenous bolus or as rapid infusion. *Ann Pharmacother* 1999;33(12):1258-61.
- Williamson JC, Volles DF, Lynch PL, Rogers PD. Stability of cefepime in peritoneal dialysis solution. *Ann Pharmacother* 1999;33(9):906-9.
- Barbhaiya RH, Knupp CA, et al. Pharmacokinetics of cefepime in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(7):1387-91.
- Salas M, Caro JJ, Molinar F. Cefepima-metronidazol en infecciones abdominales. Estudio farmacoeconómico. *Rev Med IMSS* 2003;41(2):115-20.



Concentraciones séricas de fosfato como factor implicado en la duración y gravedad del síndrome de supresión etílica

Leticia Lira Rivera,* Jorge Mendoza Balanzario,* José Juan Lozano Nuevo,* David Enrique Hernández Gaeta,** Alberto Francisco Rubio Guerra*

RESUMEN

Antecedentes: el uso crónico de drogas, al igual que la ingestión crónica de alcohol conducen, por diversos mecanismos, a la hipofosfatemia. Entre las manifestaciones clínicas neurológicas están las alteraciones neuropsiquiátricas, la irritabilidad, el delirium, las alucinaciones auditivas y visuales, las convulsiones, el coma y la muerte.

Objetivo: demostrar que las concentraciones séricas bajas de fosfato (PO_4) en pacientes con síndrome de supresión etílica que se hospitalizan son indicio de que sus manifestaciones neurológicas serán más graves.

Material y método: se realizó un estudio de casos y controles, anidado a una cohorte, al que se incluyeron 100 pacientes con síndrome de supresión etílica y 100 controles alcohólicos sin éste. A todos los pacientes se les hizo medición de sus concentraciones séricas de fosfato al ingreso al hospital y a los seis días posteriores a éste. Las cifras encontradas se correlacionaron con las manifestaciones clínicas de acuerdo con la clasificación para el síndrome de supresión etílica del Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) con base en su situación de: leve, moderado y severo.

Análisis estadístico: se utilizó la prueba de la ji al cuadrado que tomó como significado estadístico un valor de $p < 0.05$; también se estimó la razón de momios con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: los pacientes con síndrome de supresión etílica severa tuvieron cifras de PO_4 promedio menores en relación con quienes padecían el síndrome de supresión etílica leve. De los controles, sólo 18 tuvieron hipofosfatemia y el resto mostraron cifras de PO_4 mayores a 2.5 mg/dL. Los pacientes con síndrome de supresión etílica severo tardaron, en promedio, más tiempo para que remitieran los síntomas en comparación con quienes tuvieron síndrome de supresión etílica leve. Se obtuvo significado estadístico con un valor de $p < 0.05$ para la ji al cuadrado y una razón de momios de 12.96 con intervalos de confianza del 95%.

Conclusión: existe una correlación estrecha entre las concentraciones séricas bajas de PO_4 y las manifestaciones neurológicas del síndrome de supresión etílica.

Palabras clave: síndrome de supresión etílica, hipofosfatemia, delirium tremens, alcohólico, crisis epilépticas.

ABSTRACT

Background: The chronic drug use, as the alcohol ingestion, leads, by diverse mechanisms, to hypophosphatemia. Among neurological clinical manifestations, some of the most important are: neuropsychiatric disturbances, irritability, delirium, auditory and visual hallucinations, seizures, coma and the death.

Objective: To demonstrate that at lower serum phosphate levels to their entrance, the patients with alcohol withdrawal (AW) will have more severe neurological manifestations.

Material and methods: A study of cases and controls nested in one cohort was made, in which 100 alcoholic patients with (AW) and 100 controls without AW were included. In all subjects serum phosphate levels were measured to the entrance and at six days later, correlating these numbers with the clinical manifestations according to the classification for the AW of Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar), classified as mild, moderate and severe AW.

Statistical analysis: It was used the test of χ^2 , a $p < 0.05$ was considered statistically significant, Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals were estimated.

Results: Those patients with severe AW had smaller media phosphate in relation to those with mild AW, only 18 of controls presented hypophosphatemia and the remaining showed phosphate higher than 2.5 mg/dL. Patients with severe WA took more time in average in the remission of the symptoms compared with those who showed mild AW. A statistically significant value with $p < 0.05$ was found, for χ^2 and OR 12.96 with 95% confidence intervals.

Conclusions: There is an important association force between the lower serum phosphate levels and the neurological manifestations in the AW.

Key words: alcohol withdrawal, hypophosphatemia, delirium tremens, alcoholic, seizures.

El uso crónico de drogas y la ingestión de alcohol tienen repercusiones en el sistema nervioso central que originan cambios adaptativos en el cerebro que pueden observarse como una variedad de reacciones fisiológicas y psicológicas que suceden luego de la supresión etílica.¹ El síndrome de supresión etílica es una variedad de signos y síntomas fisiológicos y conductuales que incluyen cambios en la actividad electrofisiológica en el sistema nervioso central.² La gravedad del síndrome de supresión etílica se ha relacionado con tres importantes factores: cantidad de exposición a la droga, duración de la exposición antes de la supresión y antecedentes de ésta.³⁻⁶

La característica sobresaliente de la abstinencia alcohólica es el síndrome que sobreviene luego de interrumpir o disminuir la ingestión prolongada de grandes cantidades de alcohol.⁷⁻⁹ El síndrome de abstinencia incluye dos o más de los siguientes síntomas: hiperactividad autonómica (por ejemplo: sudoración o pulsaciones mayores de 100 por minuto, aumento del temblor distal de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones; agitación psicomotora, ansiedad y crisis epilépticas).¹⁰⁻¹⁴ Como resultado de la vida media corta del alcohol, los síntomas de abstinencia alcanzan su mayor intensidad durante el segundo día de abstinencia y mejoran notablemente al cuarto o quinto días.^{15,16} El mecanismo molecular exacto por el cual la ingestión crónica de etanol produce efectos en la conducta y los mecanismos concomitantes con tolerancia y dependencia física, aún no se ha estudiado por completo. Sin embargo, existen indicios de que muchos de los efectos del etanol en el cerebro pueden afectar los sistemas de receptores de GABAA y NMDA, con hipofunción del primero y aumento en la

función en los segundos.^{17,18} El efecto primario del alcohol en las membranas celulares del sistema nervioso central es la depresión de la excitabilidad neuronal, la conducción del impulso y la trasmisión de las descargas. El *delirium tremens* es el síntoma más agudo del síndrome de supresión etílica, que se distingue por visión borrosa, alteraciones de la conciencia y la orientación, ideación paranoide, ilusiones y alucinaciones (sobre todo visuales), distractibilidad y estado de hiperactividad con temblor. Este *delirium* suele suceder entre 2 y 4 días después de que un individuo dependiente del alcohol permanece sin consumirlo.¹⁹⁻²¹

El consumo de alcohol en grandes cantidades facilita la neurotransmisión, por el ácido gamma amino butírico (GABA), que es el principal sistema de inhibición de la neurotransmisión. La ingestión repetida de alcohol atrofia la funcionalidad del complejo receptor GABA, pues reduce la neurotransmisión inhibitoria. De igual manera, el consumo excesivo de alcohol inhibe los receptores de la N-metil-D-aspartato, lo que origina que aumente el flujo de calcio y, en consecuencia, la despolarización y la neurotransmisión excitatoria.⁴⁻¹⁰

Está demostrado que la hipofosfatemia puede deberse a múltiples causas, entre ellas el alcoholismo agudo y crónico. La hipofosfatemia aguda puede relacionarse con morbilidad significativa y quizá la muerte.

Cuando no se prescribe tratamiento para controlar los síntomas de la supresión de alcohol éstos pueden aparecer alrededor de las 72 horas posteriores a la suspensión de la ingestión de éste; por el contrario, el tratamiento farmacológico puede reducir los síntomas en horas (cuadro 1). Este estudio se efectuó con la finalidad de demostrar que las concentraciones bajas de fosfato sérico al ingreso a la hospitalización de los pacientes con cuadro de supresión etílica permiten predecir que las manifestaciones neurológicas serán más agudas.²³

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron 200 pacientes, a quienes para su estudio se dividió en dos grupos iguales de casos y controles, estos últimos con las mismas características en cuanto a criterios de selección (cuadro 2), excepto el de síndrome de supresión etílica, cuyo diagnóstico se hizo de acuerdo con los lineamientos de la cuarta edi-

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

** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Balbuena, SSDF.

Correspondencia: Dr. Alberto F Rubio Guerra. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N Esq Bandera, col. Ticomán, 07330 México, DF. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com

Recibido: febrero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

ción del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV).² Se excluyó a los pacientes que a su ingreso tenían algún proceso infeccioso en las vías respiratorias, hemoglobina sérica menor de 10 g/dL, hubieran ingerido sustancias psicotrópicas durante tres semanas previas a su ingreso, fueron tratados con esteroides 72 horas previas a su ingreso, ingestión de antiácidos con aluminio al menos dos semanas previas a su ingreso, hipotiroidismo, concentraciones séricas de calcio menores a 8.5 mg/dL, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, haber sido intervenidos quirúrgicamente o haber recibido un traumatismo durante la última semana previa a su ingreso, insuficiencia renal crónica, hemorragia del tubo di-

gestivo alto y encefalopatía hepática. A todos los pacientes se les dio seguimiento durante siete días de estancia intrahospitalaria, excepto en quienes el síndrome de supresión etílica remitió y por ello fueron egresados del servicio por mejoría clínica, a quienes se excluyó por alguna causa en particular o porque fallecieron.

Todas las observaciones se anotaron en el formato preestablecido, con todos los datos personales y clínicos del paciente a su ingreso (nombre, sexo, edad, presencia de temblor distal de manos, insomnio, náusea, vómito, alucinaciones visuales, auditivas, táctiles, ilusiones, agitación psicomotora, ansiedad, crisis epilépticas) advertidos por el investigador; quien clasificó

Cuadro 1. Tratamiento médico para el síndrome de supresión etílica

| <i>Clase de medicamentos</i> | <i>Ejemplos</i> | <i>Efectos</i> |
|---|---|---|
| Benzodiazepinas (preferentemente de acción prolongada) | Clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, lorazepam. | Disminuye la gravedad de los síntomas del síndrome de supresión etílica, reduce el riesgo de convulsiones y delirium tremens. |
| Anticonvulsivantes | Carbamacepina | Disminuye la gravedad de los síntomas del síndrome de supresión etílica. |
| Agentes coadyuvantes Beta-bloqueadores Alfa-agonistas | Atenolol, propranolol. Clonidina | Mejora los signos vitales y reduce la ansiedad. Disminuye la gravedad de los síntomas del síndrome de supresión etílica. |

Cuadro 2. Características basales de los pacientes

| <i>Características</i> | <i>Núm. (%) de pacientes</i> | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| | <i>Grupo de casos (n = 100)</i> | <i>Grupo de controles (n = 100)</i> |
| Edad (media) | 18-62 años (43.2 años) | 26-65 años (40.3 años) |
| Sexo | | |
| Hombres | 83 (83) | 80 (80) |
| Mujeres | 17 (17) | 20 (20) |
| Tiempo de evolución del etilismo | | |
| 1-10 años | 52 (52) | 43 (43) |
| 10-20 años | 38 (38) | 49 (49) |
| 20-30 años | 10 (10) | 8 (8) |
| Fármacos utilizados | | |
| Diazepam | 92 (92) | 0 (0) |
| Carbamacepina | 28 (28) | 0 (0) |
| Propranolol | 86 (86) | 0 (0) |
| Grado de supresión etílica al ingreso | | |
| Leve | 50 (50) | - |
| Moderada | 23 (23) | - |
| Severa | 27 (27) | - |

la supresión etílica en: leve, moderada y severa de acuerdo con la CIWA-A.³ A todos los pacientes estudiados se les hizo su historia clínica completa, con base en la información proporcionada por el familiar responsable de los pacientes asignados al grupo de casos y a los propios controles para conocer su patrón de consumo etílico y datos en relación con el padecimiento actual; se incluyó la exploración física completa. Durante todos los días de estancia en el hospital se les efectuaron mediciones de la tensión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria, y temperatura, incluida la información obtenida al ingreso al nosocomio.

Al ingreso al hospital de todos los pacientes se les efectuaron estudios de: química sanguínea, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, perfil de lípidos, electrolitos séricos (incluido fosfato), biometría hemática y examen general de orina para descartar infecciones agregadas o datos que sugirieran enfermedad crónica.

La determinación de las concentraciones de fosfato se efectuó en una máquina CX 4 Sincro Beck man Culter; durante los primeros 30 minutos posteriores a la toma de la muestra se centrifugó a 2,500 revoluciones/min durante cinco minutos. En un tubo de cuarzo se hizo reaccionar con un reactivo enzimático que con base en una gama de distintos colores se detectaron las concentraciones séricas de fosfato, de acuerdo con la concentración del electrolito, según la ley de Lambert-Beere.

En los siguientes días sólo se tomaron en cuenta: pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, sodio, potasio, calcio, magnesio y fosfato. A todos los casos se les administró el tratamiento médico correspondiente de acuerdo con el grado de supresión etílica y sus síntomas.

El estudio que aquí se reporta se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki, que señala la necesidad de solicitar a cada paciente o sus familiares la autorización por escrito de su consentimiento informado antes de incluirlos al estudio.

Análisis estadístico

Los valores se presentan en medias, porcentajes y rangos. Se utilizó la prueba de la ji al cuadrado, el valor con significado estadístico fue de $p < 0.05$, se estimó la razón de momios con intervalos de confianza del 95%, NNT.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 200 pacientes que se dividieron en dos grupos iguales para casos y controles. El grupo de casos se integró con 17 mujeres y 83 hombres. El grupo de los controles con 20 y 80 hombres. Para el grupo de casos los límites de edad fueron 18 y 62 años con una media de 43.2 años; para el grupo de controles los límites fueron 26 y 65 años de edad con una media de 40.3 años.

Por lo que se refiere a los fármacos prescritos para el síndrome de supresión etílica 92 (92%) se trataron con benzodicepinas de acción prolongada (diazepam), 28 (28%) con carbamacepina para el manejo de las crisis convulsivas y 86 (86%) con bloqueadores beta (propranolol).

En relación con el tiempo de evolución del etilismo crónico al momento del ingreso: 52 (52%) pacientes tenían de 1 a 10 años consumiendo alcohol y 8 pacientes entre 20 y 30 años. En el grupo de controles 38 (38%) pacientes tenían de 10 a 20 años bebiendo alcohol y 10 (10%) de 20 a 30 años (cuadro 2). De los 100 casos, al ingreso 50 tenían síndrome de supresión etílica severo, con cifras de PO_4 sérico promedio de 1.17 mg/dL, con un rango de concentraciones de fosfato tan bajas que no pudieron captarse, incluso 3.8 mg/dL; 23 pacientes tenían síndrome de supresión etílica moderado, con cifras de PO_4 sérico en promedio de 1.89 mg/dL, con un rango de 0.5-3.5mg/dL, y 27 pacientes con síndrome de supresión etílica leve, con cifras de PO_4 sérico promedio de 2.5mg/dL, con un rango de 1.0-3.6mg/dL (figuras 1 y 2).

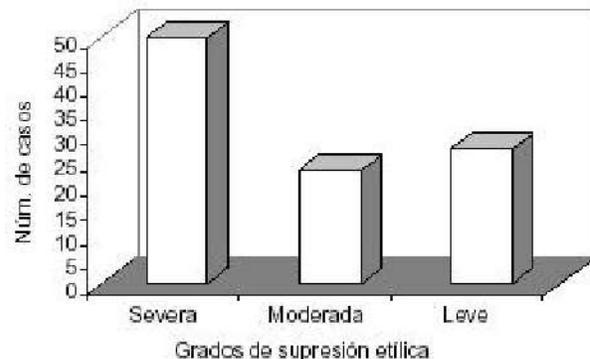


Figura 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con los distintos grados de supresión etílica encontrados a su ingreso.

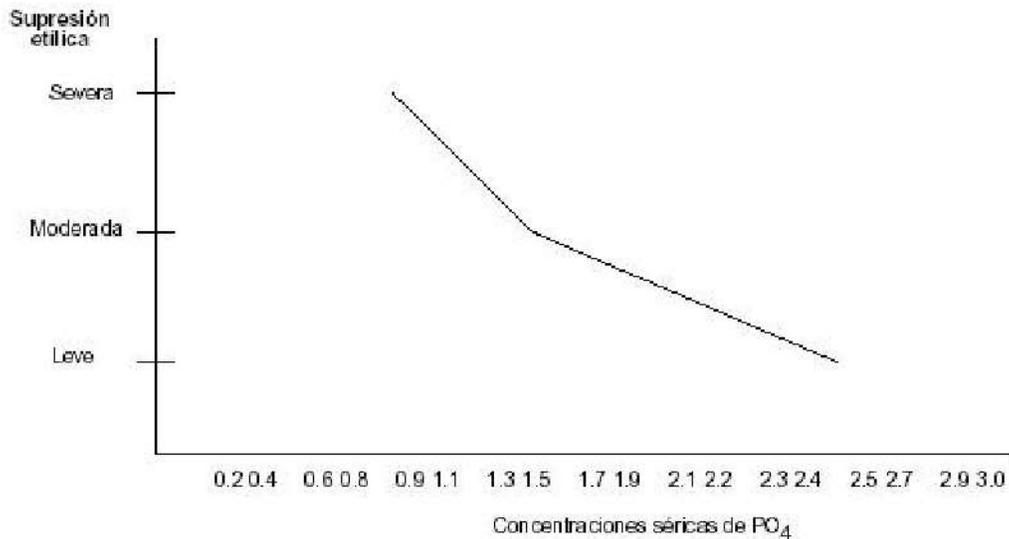


Figura 2. Relación existente entre las concentraciones séricas de PO₄ y el grado de supresión etílica al ingreso: a mayor grado de supresión etílica: menores concentraciones séricas de PO₄ y viceversa.

Al ingreso, 74 de los 100 casos mostraron cifras de PO₄ sérico menores de 2.5 mg/dL [exposición], en promedio de 1.3 mg/dL, con rango de 0.3 a 2.4 mg/dL. Los 26 casos restantes tuvieron al ingreso cifras de fosfato sérico mayores de 2.5 mg/dL [no exposición], en promedio 2.9 mg/dL, con rango de 2.5 a 3.8 mg/dL (cuadro 3). A su egreso, los 74 casos con factor de exposición tuvieron, en promedio, cifras de fosfato sérico de 2.7mg/dL, con rango de 0.3-4.1 mg/dL, y los 26 casos sin el factor de exposición tuvieron, en promedio al egreso, cifras de PO₄ sérico de 3.0 mg/dL, con rango de 1-3.7 mg/dL.

De los 100 controles, al ingreso 18 pacientes se encontraban con cifras de fosfato sérico menores a 2.5 mg/dL [exposición] (promedio de 2.0 mg/dL) con rango de 1.5 a 2.4 mg/dL. Los 82 controles restantes tuvieron, al ingreso, cifras de PO₄ sérico mayores de

2.5 mg/dL [no exposición], con promedio de 4.0 mg/dL, con rango de 2.5 a 3.5 mg/dL (cuadro 4). Al egreso, los 18 controles con factor de exposición tuvieron, en promedio, cifras de fosfato de 2.4 mg/dL, con rango de 1.8 a 2.4 mg/dL. Los 82 controles restantes que no manifestaron factor de exposición tuvieron, en promedio, cifras de PO₄ sérico de 2.8 mg/dL, con rango de 2.5 a 3.6 mg/dL (cuadro 4).

Al egreso, los 18 controles con factor de exposición tuvieron, en promedio, cifras de fosfato sérico de 2.4 mg/dL, con rango de 1.8 a 2.4 mg/dL. Los 82 controles restantes sin factor de exposición tuvieron, en promedio, cifras de PO₄ sérico de 2.8 mg/dL, con rango de 2.5 a 3.6 mg/dL (cuadro 3).

Los 74 casos con cifras de fosfato sérico menores de 2.5 mg/dL tardaron, en promedio, 6.0 días para que el

Cuadro 3. Diferencia entre casos y controles con factor de exposición

| | PO ₄ sérico al ingreso < 2.5 mg/dL | PO ₄ sérico al ingreso > 2.5 mg/dL |
|---|---|---|
| Número de casos | 74 | 26 |
| Número de controles | 18 | 82 |
| PO ₄ sérico al egreso en los casos (media) | 2.7 | 3 |
| PO ₄ sérico al egreso en los controles (media) | 2.4 | 2.8 |

Cuadro 4. Síndrome de supresión etílica en los casos

| | Núm. de casos | PO ₄ sérico al ingreso (media) | Rango de PO ₄ sérico al ingreso | Tiempo de remisión del síndrome de supresión etílica (días) (media) |
|--|---------------|---|--|---|
| Síndrome de supresión etílica leve | 27 | 2.5 mg/dL | (1.0-3.6 mg/dL) | 4.6 |
| Síndrome de supresión etílica moderado | 23 | 1.8 mg/dL | (0.5-3.5 mg/dL) | 5.6 |
| Síndrome de supresión etílica severo | 50 | 1.1 mg/dL | (niveles indetectables - 3.8 mg/dL) | 6.1 |
| PO ₄ sérico <2.5mg/dL al ingreso | 74 | | | 6 |
| PO ₄ sérico > 2.5mg/dL al ingreso | 26 | | | 4.5 |

cuadro remitiera; los 26 casos restantes que al ingreso tuvieron cifras de PO₄ sérico mayores de 2.5 mg/dL tardaron, en promedio, 4.5 días en que remitiera el cuadro de supresión, con rango de 2 a 7 días (cuadro 4 y figura 3).

La prevalencia del factor de riesgo en la población de estudio (PFR) fue de 0.46 y la prevalencia del factor de riesgo en los casos (PFRCa) de 0.74; la prevalencia del factor de riesgo en los controles (PFRCo) fue de 0.18, la fracción etiológica poblacional (FEp) de 0.68, la fracción etiológica en expuestos (FEe) de 0.92, la razón de momios de 12.96. Para valorar el significado estadístico se realizó la prueba de la χ^2 de Mantel-Haenszel con la que se obtuvo un valor de 7.92, número necesario a tratar o número necesario a dañar (NNT o NND)

de 1, intervalos de confianza (IC) al 95% (9.36 a 15.84); $p < 0.05$.

De los 200 pacientes que ingresaron al estudio, 90 casos y 90 controles terminaron el estudio (= 180), cinco casos fallecieron durante las primeras dos horas posteriores al ingreso (muerte atribuida a las muy bajas cifras de PO₄ al ingreso, mismas que se reportaron luego de la defunción), cinco casos se excluyeron debido a infección nosocomial (las principales infecciones fueron en las vías respiratorias altas y en las vías urinarias). Se excluyó del estudio a 10 controles debido a que cuatro de ellos padecieron infecciones (de tejidos blandos y de las vías urinarias) y seis solicitaron su alta voluntaria del servicio; sin embargo, a todos se les tomó en cuenta para la realización del análisis de datos.

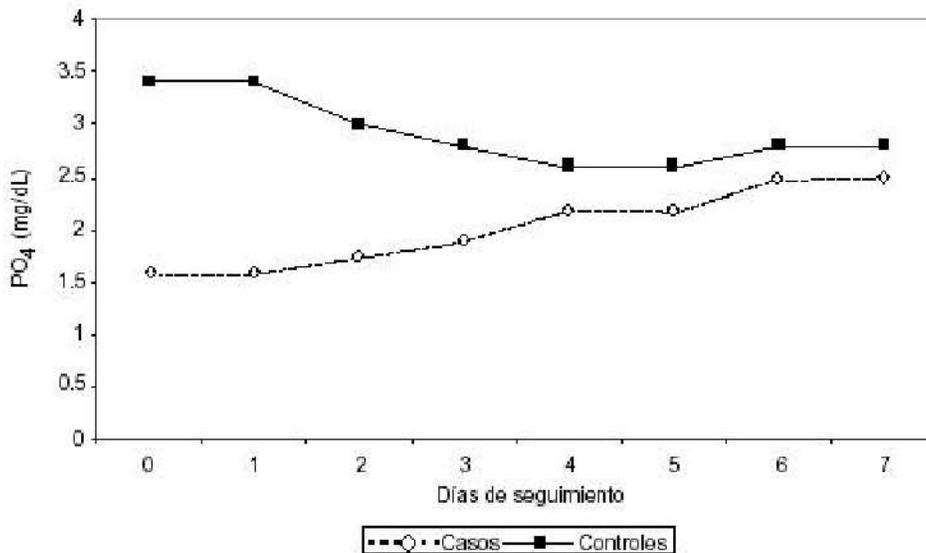


Figura 3. Comparación entre concentraciones de fosfato sérico durante siete días de seguimiento a casos y controles. Se observa una notoria diferencia entre ambos, con concentraciones más altas de fosfato en los controles.

DISCUSIÓN

La prescripción de medicamentos para el tratamiento del síndrome de supresión etílica es limitada; las tres principales clases que se incluyen son: benzodiacepinas, anticonvulsivantes y agentes coadyuvantes: bloqueadores beta o alfa agonistas. Sin embargo, las diversas revisiones no mencionan la importancia de la prescripción de complementos con fosfato. En el paciente alcohólico, el agotamiento del fosfato puede deberse a la reducción de la ingestión de alimentos que lo contienen, o por malabsorción concomitante o vómitos.

En los pacientes con hipofosfatemia se relacionan, principalmente, dos anormalidades bioquímicas que son las responsables de las manifestaciones clínicas: daño en el almacenamiento de la energía celular causado por agotamiento intracelular de ATP e hipoxia tisular que originan decremento del 2,3-DPG eritrocitario. Estos defectos promueven anormalidades en el sistema nervioso central que resultan en anorexia generalizada o alteraciones más graves, como: ataxia, convulsiones y coma.¹⁵⁻¹⁸

En la información del cuadro se observa que los 50 casos que al ingreso tuvieron síndrome de supresión etílica severa tuvieron cifras de PO_4 muy bajas (promedio de 1.1 mg/dL), en relación con los pacientes que ingresaron al hospital con síndrome de supresión etílica leve, quienes resultaron con cifras de PO_4 sérico promedio de 2.5 mg/dL y en los que el síndrome de supresión etílica tardó menos en remitir (4.6 días promedio) en comparación con los 6.1 días de quienes llegaron con síndrome de supresión etílica severa.

En los servicios de medicina interna de los distintos hospitales es frecuente observar pacientes con síndrome de supresión etílica, sobre todo en instituciones de salud donde se admiten pacientes de bajo nivel sociocultural, que son los que incluso llegan a tener tres o más episodios de supresión etílica al año y en quienes con frecuencia se observa el síndrome de supresión etílica severo, que los lleva al estado epiléptico o, en muchas ocasiones, a la muerte, sin causa aparente que pueda explicarla. La duración del cuadro clínico llega a prolongarse más de lo esperado a pesar de que el tratamiento sea adecuado. Por ello es importante saber que en este tipo de pacientes existen alteraciones

hidroelectrolíticas graves que es imprescindible controlar adecuadamente.

Con base en éste y en estudios previos se establece la existencia de una correlación estrecha entre concentraciones bajas de fosfato sérico implicadas en la gravedad y duración del síndrome de supresión etílica, independientemente de que las concentraciones séricas de algunos otros electrólitos estén dentro de parámetros normales. De hecho, se infiere que independientemente de la causa que origine la hipofosfatemia ésta, por sí misma, es un factor que se relaciona con el síndrome de supresión etílica severo y prolongado.

Con el fin de corroborar los datos aquí consignados se propone la realización de estudios clínicos controlados dirigidos a disminuir de manera importante las complicaciones del síndrome y el costo que su atención implica a las instituciones por la permanencia de los pacientes en el hospital.

CONCLUSIONES

En el síndrome de supresión etílica existe una correlación estrecha entre las concentraciones séricas bajas de fosfato y sus manifestaciones neurológicas. Mientras menores sean las concentraciones séricas de fosfato mayor será el grado de supresión etílica y, viceversa. Conforme de manera espontánea se recuperen las concentraciones de fosfato, durante la evolución del síndrome de supresión etílica, las manifestaciones neurológicas remitirán en forma paralela.

REFERENCIAS

1. González LP, Veatc LM, Tichu MK, et al. Alcohol withdrawal and kindling: mechanisms and implications for treatment. *Alcohol Clin Expres* 2001;25:1975-2015.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994;pp:198-9.
3. Lohr RH. Treatment of alcohol withdrawal in hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:777-82.
4. Saunders JB, Janca A. Delirium tremens: its etiology, natural history and treatment. *Curr Opinion in Psychiatry* 2000;13: 629-33.
5. Linnolia M, Mefford I, Nutt D, et al. Alcohol withdrawal and noradrenergic unction. *Ann Intern Med* 1987;107:875-9.
6. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982;72:521-34.
7. Mayo Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice

- guideline. JAMA 1997;278:144-51.
8. Pol S, Nalpas B, et al. Dexamethasone for alcohol withdrawal. *Ann Intern Med* 1991;114:705-6.
 9. Cowen PJ, Nutt DJ. Abstinence symptoms after withdrawal of tranquilising drugs: is there a common neurochemical mechanisms? *Lancet* 1982;2:360-2.
 10. Merry J, Marks V. The effect of alcohol, barbiturate and diazepam on hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic alcoholics. *Lancet* 1972;2:990-1.
 11. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal: a randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272:519-23.
 12. Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML. The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome: results of a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1989;149:1089-93.
 13. Narins RG, Jones ER, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *American J Med* 1982;72:1496-520.
 14. Stoff JS. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia. *Am J Med* 1982;72:489-95.
 15. Rajesh S, Romesh K. Severe hipophosphatemia: pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 2000;79:1-8.
 16. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995;333:1058-65.
 17. Chernow B, Rainey TG, et al. Iatrogenic hiperphosphatemia: a metabolic consideration in critical care medicine. *Crit Care Med* 1981;9:772-4.
 18. Berbe B, Lejoyeux M. Visual hallucination related to severe hypophosphatemia. *Lancet* 1991;339:1083.
 19. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977;137:203-20.
 20. Haglin L. Hypophosphatemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J* 2001;77:305-11.
 21. Vanatta JB, Whang R, Papper S. Efficacy of intravenous phosphorus therapy in the severely hipophosphatemia patient. *Arch Intern Med* 1981;141:885-7.
 22. Mejia JM, Fajardo A. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-91.
 23. Kosten R, O'Connor G. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;248:1786-95.
 24. Dawson SB, Trapp RG. Bioestadística médica. 2ª ed. México: El Manual Moderno, 1997;pp:49-75.
 25. McAlister FA, Straus SE, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XX. Integrating Research Evidence with the Care of the Individual Patient. *JAMA* 2000;283:2829-8.

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 y www.cmim.org.mx



Serum phosphate concentrations as a factor implicated in the duration and severity of alcohol withdrawal syndrome

Leticia Lira Rivera,* Jorge Mendoza Balanzario,* José Juan Lozano Nuevo,* David Enrique Hernández Gaeta,** Alberto Francisco Rubio Guerra*

RESUMEN

Antecedentes: el uso crónico de drogas, al igual que la ingestión crónica de alcohol conducen, por diversos mecanismos, a la hipofosfatemia. Entre las manifestaciones clínicas neurológicas están las alteraciones neuropsiquiátricas, la irritabilidad, el delirium, las alucinaciones auditivas y visuales, las convulsiones, el coma y la muerte.

Objetivo: demostrar que las concentraciones séricas bajas de fosfato (PO_4) en pacientes con síndrome de supresión etílica que se hospitalizan son indicio de que sus manifestaciones neurológicas serán más graves.

Material y método: se realizó un estudio de casos y controles, anidado a una cohorte, al que se incluyeron 100 pacientes con síndrome de supresión etílica y 100 controles alcohólicos sin éste. A todos los pacientes se les hizo medición de sus concentraciones séricas de fosfato al ingreso al hospital y a los seis días posteriores a éste. Las cifras encontradas se correlacionaron con las manifestaciones clínicas de acuerdo con la clasificación para el síndrome de supresión etílica del Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar) con base en su situación de: leve, moderado y severo.

Análisis estadístico: se utilizó la prueba de la ji al cuadrado que tomó como significado estadístico un valor de $p < 0.05$; también se estimó la razón de momios con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: los pacientes con síndrome de supresión etílica severa tuvieron cifras de PO_4 promedio menores en relación con quienes padecían el síndrome de supresión etílica leve. De los controles, sólo 18 tuvieron hipofosfatemia y el resto mostraron cifras de PO_4 mayores a 2.5 mg/dL. Los pacientes con síndrome de supresión etílica severo tardaron, en promedio, más tiempo para que remitieran los síntomas en comparación con quienes tuvieron síndrome de supresión etílica leve. Se obtuvo significado estadístico con un valor de $p < 0.05$ para la ji al cuadrado y una razón de momios de 12.96 con intervalos de confianza del 95%.

Conclusión: existe una correlación estrecha entre las concentraciones séricas bajas de PO_4 y las manifestaciones neurológicas del síndrome de supresión etílica.

Palabras clave: síndrome de supresión etílica, hipofosfatemia, delirium tremens, alcohólico, crisis epilépticas.

ABSTRACT

Background: The chronic drug use, as the alcohol ingestion, leads, by diverse mechanisms, to hypophosphatemia. Among neurological clinical manifestations, some of the most important are: neuropsychiatric disturbances, irritability, delirium, auditory and visual hallucinations, seizures, coma and the death.

Objective: To demonstrate that at lower serum phosphate levels to their entrance, the patients with alcohol withdrawal (AW) will have more severe neurological manifestations.

Material and methods: A study of cases and controls nested in one cohort was made, in which 100 alcoholic patients with (AW) and 100 controls without AW were included. In all subjects serum phosphate levels were measured to the entrance and at six days later, correlating these numbers with the clinical manifestations according to the classification for the AW of Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar), classified as mild, moderate and severe AW.

Statistical analysis: It was used the test of χ^2 , a $p < 0.05$ was considered statistically significant, Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals were estimated.

Results: Those patients with severe AW had smaller media phosphate in relation to those with mild AW, only 18 of controls presented hypophosphatemia and the remaining showed phosphate higher than 2.5 mg/dL. Patients with severe WA took more time in average in the remission of the symptoms compared with those who showed mild AW. A statistically significant value with $p < 0.05$ was found, for χ^2 and OR 12.96 with 95% confidence intervals.

Conclusions: There is an important association force between the lower serum phosphate levels and the neurological manifestations in the AW.

Key words: alcohol withdrawal, hypophosphatemia, delirium tremens, alcoholic, seizures.

Chronic drug use and alcohol consumption cause repercussions throughout the central nervous system that lead to adaptive changes in the brain that can be observed as a variety of physiological and psychological reactions occurring after alcohol withdrawal.¹ Alcohol withdrawal syndrome is marked by a variety of signs and symptoms, both physiological and behavioral, which include changes in electrophysiological activity of the central nervous system.² The severity of alcohol withdrawal syndrome has been related to three important factors: quantity of drug exposure, duration of exposure before cessation, and prior cases of the condition.³⁻⁶

The most notable characteristic of alcohol abstinence is the syndrome that appears after interruption or reduction of prolonged ingestion of large quantities of alcohol.⁷⁻⁹ Abstinence syndrome includes two or more of the following symptoms: autonomic hyperactivity (for example: sweating or pulse rate greater than 100 beats per minute; increased hand tremor; insomnia; nausea or vomiting; visual, tactile or auditory hallucination; illusions; psychomotor agitation; anxiety; and epileptic seizures).¹⁰⁻¹⁴ As determined by alcohol's half-life, symptoms reach their highest level of intensity during the second day of abstinence, and improve notably by the fourth or fifth day.^{15,16}

The exact molecular mechanism through which chronic ingestion of ethanol produces effects in behavior and in concomitant mechanisms, with physical tolerance and dependence, still has not been studied thoroughly. Nevertheless, there are indications that suggest that many of the effects of ethanol on the brain can also affect the GABA-A and NMDA neuroreceptor systems, with hypofunction of the first, and increased function of the second.^{17,18} The primary effect of alcohol

on the cellular membranes of the central nervous system are depression of neuronal excitability, of impulse conduction, and of transmission of discharges. *Delirium tremens* is the most acute symptom of alcohol withdrawal syndrome, which is characterized by blurred vision, alterations in consciousness and orientation, paranoia, illusions and hallucinations (above all, visual), distractibility and hyperactive state with tremor. This *delirium* commonly occurs between two and four days after an alcohol-dependent person has ceased consumption.¹⁹⁻²¹

The consumption of large quantities of alcohol facilitates neurotransmission through gamma aminobutyric acid (GABA), which is the principal system for inhibition of neurotransmission. Repeated ingestion of alcohol atrophies the functionality of the complex receptor GABA, reducing inhibitory neurotransmission. In the same manner, excessive alcohol consumption inhibits the *N*-methyl-D-aspartate neuroreceptors, which causes an increase in calcium flow and, in consequence, depolarization and excitatory neurotransmission.⁴⁻¹⁰

Hypophosphatemia can clearly be attributed to multiple causes, such as acute and chronic alcoholism. Acute hypophosphatemia can be related to significant morbidity and perhaps even death.

If treatment is not prescribed, alcohol suppression symptoms can appear approximately 72 hours after suspending consumption; to the contrary, pharmacological treatment can alleviate symptoms within hours (table 1).

This study was conducted with the purpose of demonstrating that if at the time of hospital entry, a patient with alcohol withdrawal symptoms also has low concentrations of serum phosphate, neurological manifestations will be more acute.²³

MATERIAL AND METHODS

Two-hundred patients were selected and divided into two equal groups of cases and controls, the latter group having the same characteristics with respect to selection criteria (table 2), except that of alcohol withdrawal syndrome, whose diagnosis was established in accordance with the criteria of the 4th edition of *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

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

** Servicio de Medicina Interna. Hospital General Balbuena SSDF.

Correspondence: Dr. Alberto F Rubio Guerra. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N Esq Bandera, col. Ticomán, 07330 México, DF. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com

Received: February, 2004. Accepted: March, 2004.

Translation: Tim Anderson.

(DSM-IV).² We excluded patients who: had respiratory tract infection at the time of hospital entry; had serum hemoglobin less than 10 g/dL; had ingested psychotropic substances in the three weeks prior to entry; had been treated with steroids up to 72 hours before entry; had ingested aluminum antacids up to two weeks prior to entry; had hypothyroidism; had calcium serum concentrations less than 8.5 mg/dL; had chronic obstructive pulmonary disease; had undergone surgical intervention or had suffered any form of trauma during the week before entry; had chronic renal insufficiency; had hemorrhage of the upper digestive tract; or hepatic encephalopathy. All patients were monitored in-hospital during a period of seven days, except the following: those in whom alcohol withdrawal syndrome abated,

and for that reason were discharged owing to their clinical improvement; who had been excluded for any other particular cause; and those who died.

All observations were recorded in the pre-established format, with all personal and clinical data at entry (name; sex; age; presence of hand tremor; insomnia; nausea; vomiting; visual, auditory or tactile hallucinations; illusions; psychomotor agitation; anxiety; and epileptic seizure) noted by the investigator. Alcohol withdrawal syndrome was classified as mild, moderate, or severe, in accordance with CIWA-A.³ For all patients a full clinical history was registered in order to determine pattern of alcohol consumption and data related to the current disorder. Clinical histories were based on information provided by the relatives

Table 1. Medical treatment of alcohol withdrawal syndrome

| Medication class | Examples | Effects |
|--|--|--|
| Benzodiazepines (preferably of prolonged action) | Chlordiazepoxide, diazepam, oxazepam, lorazepam. | Reduce severity of symptoms of alcohol withdrawal syndrome, reduce risk of convulsions and delirium tremens. |
| Anticonvulsants | Carbamazepine | Reduce severity of symptoms of alcohol withdrawal syndrome. |
| Adjunctive agents | | |
| Beta-blockers | Atenolol, propranolol. | Improve vital signs and reduce anxiety. |
| Alpha-agonists | Clonidine | Reduce severity of symptoms of alcohol withdrawal syndrome. |

Table 2. Baseline characteristics of patients

| Characteristics | Number (%) of patients | |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | Case group (n = 100) | Control group (n = 100) |
| Age, (mean) | 18-62 years (43.2 years) | 26-65 years (40.3 years) |
| Sex | | |
| Men | 83 (83) | 80 (80) |
| Women | 17 (17) | 20 (20) |
| Time of evolution of withdrawal | | |
| 1-10 years | 52 (52) | 43 (43) |
| 10-20 years | 38 (38) | 49 (49) |
| 20-30 years | 10 (10) | 8 (8) |
| Pharmaceuticals used | | |
| Diazepam | 92 (92) | 0 (0) |
| Carbamazepine | 28 (28) | 0 (0) |
| Propranolol | 86 (86) | 0 (0) |
| Grade of alcohol withdrawal at entry | | |
| Mild | 50 (50) | - |
| Moderate | 23 (23) | - |
| Severe | 27 (27) | - |

responsible for patients in the case group, and in the control group, these were based on information given by the actual patients. A complete physical examination was also included in the medical history. For the duration of patients' hospital stay, arterial tension, cardiac and respiratory frequency, and temperature were measured, including information obtained upon entry to the clinic.

At hospital entry, the following tests were performed on all patients: blood chemistry, hepatic function, coagulation times, lipid profile, serum electrolytes (including phosphate), hematic biometry, and general urine analysis to rule out additional infections or data suggesting chronic illness.

Determination of phosphate concentrations was performed with Beckman Synchron CX-4 system; during the initial 30 minutes after sampling, the sample was centrifuged at 2,500 revolutions/min for five minutes. In a quartz tube, the sample was added to an enzymatic reactant which, based in a range of distinctive colors, detected phosphate serum concentrations, in accordance with electrolyte concentration, according to the Beer-Lambert Law.

In the following days, only the following were noted: hepatic function, coagulation times, sodium, potassium, calcium, magnesium, and phosphate. In all cases, medical treatment corresponded with the grade of withdrawal and its symptoms.

The study hereby reported was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki, which indicates the need to solicit written authorization of informed consent from each patient or his relatives, before inclusion in the study.

Statistical analysis

Values are presented as means, percentages, and ranges. The chi squared test was used, the criterion for statistical significance was $p < 0.05$, odds ratio was estimated with confidence intervals of 95%, NNT.

RESULTS

The 200 patients enrolled in the study were divided into two equal groups for cases and controls. The case group was comprised of 17 women and 83 men. The control group had 20 women and 80 men. For the case

group, age limits were 18 and 62 years, with a mean of 43.2 years; for the control group, age limits were 26 and 65 years, with a mean of 40.3 years.

With respect to pharmaceuticals prescribed for alcohol withdrawal syndrome, 92 (92%) of the subjects were treated with benzodiazepines of prolonged action (diazepam), 28 (28%) with carbamazepine for convulsive crises, and 86 (86%) with beta blockers (propranolol).

In relation with time of evolution of chronic withdrawal at the moment of entry: 52 (52%) patients had consumed alcohol for one to ten years, and 8 patients for between 20 and 30 years. In the control group, 38 (38%) patients had consumed alcohol for between 10 and 20 years, and 10 (10%) for between 20 and 30 years (table 2). Of the 100 cases, at entry, 50 had severe withdrawal syndrome, with average serum PO_4 of 1.17 mg/dL, with a range of phosphate concentrations so low that they could not be detected, including 3.8 mg/dL; 23 were of moderate grade, with average PO_4 serum levels of 1.89 mg/dL, with a range of (0.5-3.5 mg/dL), and 27 were of mild grade, with average PO_4 serum levels of 2.5 mg/dL, with range of 1.0-3.6 mg/dL (figures 1 and 2).

At entry, 74 of the 100 cases presented PO_4 serum levels of less than 2.5 mg/dL (exposure), with an average of 1.3 mg/dL, with range of 0.3 to 2.4 mg/dL. At entry, the 26 remaining cases had PO_4 serum levels greater than 2.5 mg/dL (no exposure), with an average of 2.9 mg/dL, with range of 2.5 to 3.8 mg/dL (table 3). At discharge, the 74 cases with exposure factor had, on average, serum PO_4 levels of 2.7 mg/dL, with range of 0.3 to 4.1 mg/dL; and at discharge, the 26 cases without

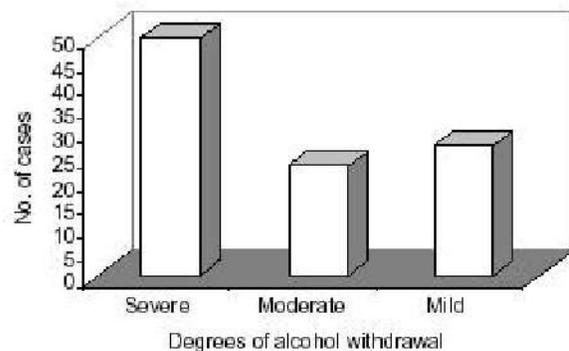


Figure 1. Distribution of patients, by distinct grades of alcohol withdrawal detected at entry.

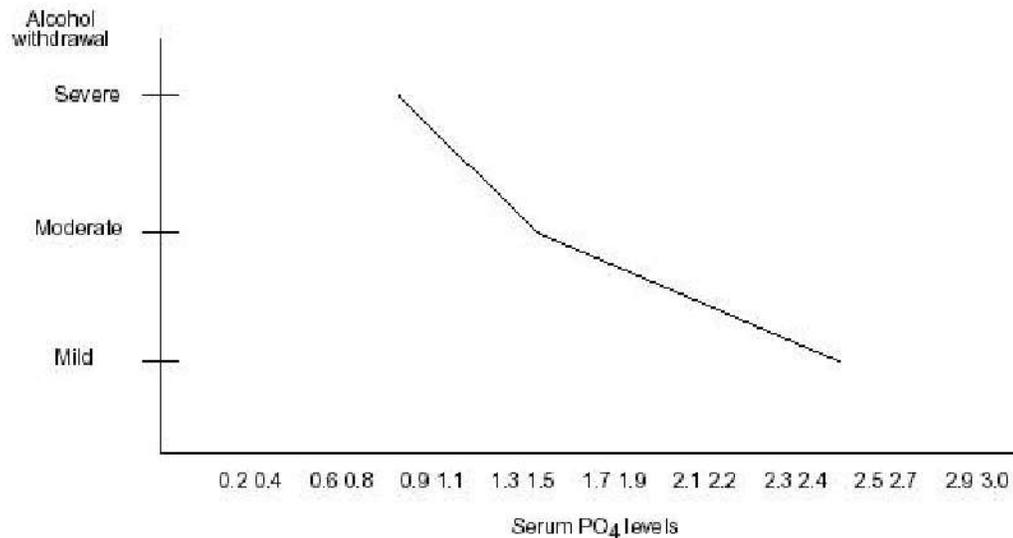


Figure 2. Relationship between serum PO₄ concentrations and grade of alcohol withdrawal at entry: the higher the level of alcohol withdrawal: the lower the serum PO₄ concentrations, and vice versa.

exposure factor had, on average, serum PO₄ levels of 3.0 mg/dL, with range of 1 to 3.7 mg/dL.

Of the 100 controls, upon entry, 18 patients had serum PO₄ levels less than 2.5 mg/dL (exposure) (avg. of 2.0 mg/dL) with range of 1.5 to 2.4 mg/dL. The 82 remaining controls had, at entry, serum PO₄ levels of greater than 2.5 mg/dL (no exposure), with average of 4.0 mg/dL, with range of 2.5 to 3.5 mg/dL (table 2). At discharge, the 18 controls with exposure factor had, on average, serum PO₄ levels of 2.4 mg/dL, with range from 1.8 to 2.4 mg/dL. The 82 remaining controls who did not manifest exposure factor had, on average, serum PO₄ levels of 2.8 mg/dL, with range of 2.5 to 3.6 mg/dL (table 4).

At discharge, the 18 controls with exposure factor had, on average, serum PO₄ levels of 2.4 mg/dL, with

range from 1.8 to 2.4 mg/dL. The 82 remaining controls without exposure factor had, on average, serum PO₄ levels of 2.8 mg/dL, with range of (2.5 to 3.6 mg/dL). (Table 3)

The 74 cases with serum PO₄ levels lower than 2.5 mg/dL required, on average, 6.0 days before their symptoms abated; the 26 remaining cases who had, upon entry, serum PO₄ levels greater than 2.5 mg/dL required, on average, 4.5 days before the suppression symptoms abated, with range of 2 to 7 days (table 4 and figure 3).

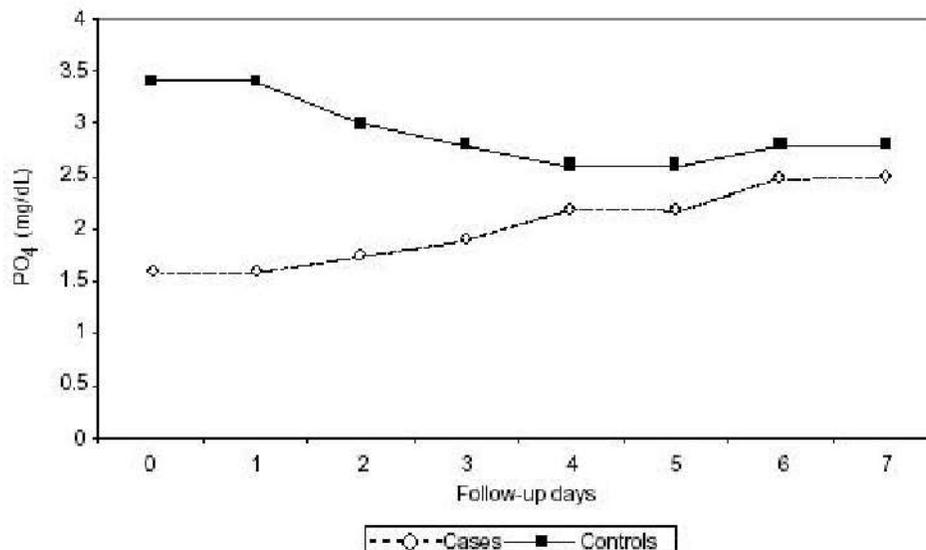
The prevalence of risk factors in the study population (PRF) was 0.46, prevalence of risk factors in the cases (PRFCa) was 0.74; prevalence of risk factors in the controls (PRFCo) was 0.18, population

Table 3. Difference between cases and controls with exposure factor

| | Serum PO ₄ at entry < 2.5 mg/dL | Serum PO ₄ at entry > 2.5 mg/dL |
|---|---|---|
| Number of cases | 74 | 26 |
| Number of controls | 18 | 82 |
| Serum PO ₄ at entry in cases (mean) | 2.7 | 3 |
| Serum PO ₄ at entry in controls (mean) | 2.4 | 2.8 |

Table 4. Alcohol withdrawal syndrome in the cases

| | Number of cases | Serum PO ₄ at entry (mean) | Range of serum PO ₄ at entry | Time of remission of alcohol withdrawal syndrome (days) (mean) |
|--|-----------------|---------------------------------------|---|--|
| Mild alcohol withdrawal syndrome | 27 | 2.5 mg/dL | (1.0-3.6 mg/dL) | 4.6 |
| Symptoms of moderate alcohol withdrawal | 23 | 1.8 mg/dL | (0.5-3.5 mg/dL) | 5.6 |
| Symptoms of severe alcohol withdrawal | 50 | 1.1 mg/dL | (undetectable levels - 3.8 mg/dL) | 6.1 |
| Serum PO ₄ <2.5mg/dL at entry | 74 | | | 6 |
| Serum PO ₄ >2.5mg/dL at entry | 26 | | | 4.5 |

**Figure 3.** Comparison between serum phosphate concentrations during seven days of follow-up of cases and controls. A notable difference is observed between both, with higher phosphate concentrations in the controls.

etiological fraction (pEF) was 0.68, etiological fraction in those exposed (eFE) was 0.92, odds ratio was 12.96. In order to evaluate statistical significance, the χ^2 Mantel-Haenszel Test was used, with which a value of 7.92 was obtained, numbers needed to treat or numbers needed to harm (NNT or NNH) of 1, confidence intervals (CI) at 95% (9.36 to 15.84); $p < 0.05$.

Of the 200 patients who entered, 90 cases and 90 controls completed the study (=180), five cases died during the first two hours after entry (death attributed to extremely low PO₄ levels at entry, with the same levels reported after death), five cases were excluded due to nosocomial infection (the principal infections

were in the upper respiratory tract and urinary tract). 10 controls were excluded from the study, four of whom had infections (soft tissue and/or urinary tract), and six of whom solicited voluntary release; nevertheless, all patients were considered for data analysis.

DISCUSSION

The prescription of medications for treatment of alcohol withdrawal syndrome is limited; the three principal classes included are: benzodiazepines, anticonvulsants, and adjunctive agents: beta blockers or alpha-agonists. However, the diverse revisions do not mention the importance of prescribing complements

with phosphate. In the alcoholic patient, the depletion of phosphate could be caused by reduced intake of food containing the mineral, or by concomitant malabsorption or vomiting.

In patients with hypophosphatemia, two particular biochemical abnormalities are generally associated with clinical manifestations: damage in storage of cellular energy caused by intracellular depletion of ATP, and tissue hypoxia, which cause reduction of erythrocyte 2,3-DPG. These defects lead to abnormalities in the central nervous system that result in generalized anorexia or more serious alterations, such as ataxia, convulsions, and coma.¹⁵⁻¹⁸

In the information presented in the table, it is observed that the 50 cases with severe alcohol withdrawal syndrome at entry had extremely low PO₄ levels (average of 1.1 mg/dL), in relation to patients who entered with mild withdrawal, all of whom had average PO₄ levels of 2.5 mg/dL, and in relation to those whose symptoms required less time before subsiding (4.6 days avg.), in comparison with the 6.1 days for those who arrived with severe withdrawal syndrome.

In the internal medicine services of the distinct hospitals, patients with alcohol withdrawal syndrome are frequently observed, above all at health institutions that admit patients of lower sociocultural standing, those who suffer three or more episodes of alcohol withdrawal yearly, and in whom severe symptoms are frequently observed, which can result in epileptic state, or in many occasions, in death, without any apparent cause. In these patients, the duration of this set of clinical symptoms becomes more prolonged, despite adequate treatment measures. For this reason, it is important to understand that in these patients, severe hydroelectric alterations are present, and that adequate control is of utmost importance.

Based on these findings, and on previous studies, a very close correlation is established between low concentrations of serum PO₄ and the severity and duration of alcohol withdrawal syndrome, independent of the fact that the serum concentrations of other electrolytes are within normal parameters. In fact, it is inferred that independent of the cause of hypophosphatemia, this by itself is a factor related to severe and prolonged alcohol withdrawal syndrome.

With the objective of corroboration of the data

presented in this report, we propose the undertaking of controlled clinical studies directed towards the reduction of the complications of this syndrome and the cost of treating these patients during their hospital stays.

CONCLUSIONS

In alcohol withdrawal syndrome, there is a close correlation between low phosphate serum concentrations and neurological manifestations. The lower the phosphate serum concentrations, the greater the level of withdrawal, and vice versa. In accordance with the spontaneous manner in which phosphate concentrations are recuperated, during the evolution of alcohol withdrawal syndrome, neurological manifestations will subside in parallel form.

REFERENCIAS

1. González LP, Veatc LM, Tichu MK, et al. Alcohol withdrawal and kindling: mechanisms and implications for treatment. *Alcohol Clin Expres* 2001;25:1975-2015.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994;pp:198-9.
3. Lohr RH. Treatment of alcohol withdrawal in hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:777-82.
4. Saunders JB, Janca A. Delirium tremens: its etiology, natural history and treatment. *Curr Opinion in Psychiatry* 2000; 13:629-33.
5. Linnolia M, Mefford I, Nutt D, et al. Alcohol withdrawal and noradrenergic unction. *Ann Intern Med* 1987;107:875-9.
6. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982;72:521-34.
7. Mayo Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997;278:144-51.
8. Pol S, Nalpas B, et al. Dexamethasone for alcohol withdrawal. *Ann Intern Med* 1991;114:705-6.
9. Cowen PJ, Nutt DJ. Abstinence symptoms after withdrawal of tranquilising drugs: is there a common neurochemical mechanisms? *Lancet* 1982;2:360-2.
10. Merry J, Marks V. The effect of alcohol, barbiturate and diazepam on hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic alcoholics. *Lancet* 1972;2:990-1.
11. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal: a randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272:519-23.
12. Horwitz RI, Gottlieb LD, Kraus ML. The efficacy of atenolol in the outpatient management of the alcohol withdrawal syndrome: results of a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1989;149:1089-93.

13. Narins RG, Jones ER, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *American J Med* 1982;72:1496-520.
14. Stoff JS. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia. *Am J Med* 1982;72:489-95.
15. Rajesh S, Romesh K. Severe hipophosphatemia: pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 2000;79:1-8.
16. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995;333:1058-65.
17. Chernow B, Rainey TG, et al. Iatrogenic hiperphosphatemia: a metabolic consideration in critical care medicine. *Crit Care Med* 1981;9:772-4.
18. Berbe B, Lejoyeux M. Visual hallucination related to severe hypophosphatemia. *Lancet* 1991;339:1083.
19. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977;137:203-20.
20. Haglin L. Hypophosphatemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J* 2001;77:305-11.
21. Vanatta JB, Whang R, Papper S. Efficacy of intravenous phosphorus therapy in the severely hipophosphatemia patient. *Arch Intern Med* 1981;141:885-7.
22. Mejía JM, Fajardo A. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381-91.
23. Kosten R, O'Connor G. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;248:1786-95.
24. Dawson SB, Trapp RG. Bioestadística médica. 2ª ed. México: El Manual Moderno, 1997;pp:49-75.
25. McAlister FA, Straus SE, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XX. Integrating Research Evidence with the Care of the Individual Patient. *JAMA* 2000;283:2829-8.

IV CURSO NACIONAL DE ATEROSCLEROSIS CORONARIA 2004

Del 20 al 24 de junio

Cuernavaca, Morelos

Hotel Villa Bejar

El curso estará avalado por:
el Colegio de Medicina Interna, A.C., Capítulo Morelos,
la Sociedad Mexicana de Cardiología
y el Consejo Mexicano de Cardiología, entre otros.

Informes e inscripciones:

Av. Teopanzolco 903, Col. Recursos Hidráulicos, Cuernavaca, Morelos.
Teléfonos: 3-11-81-81, 3-11-17-35, 3-22-01-31.



Abordaje clínico del paciente con palpitaciones

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

RESUMEN

Las palpitaciones son un síntoma clínico frecuente que muchas veces se asocia con estados de ansiedad sin tener mayores riesgos o repercusiones; sin embargo, la semiología cuidadosa de los síntomas permite diferenciar entre los sujetos de alto y bajo riesgo. En este trabajo se mencionan las características clínicas de las palpitaciones y se presentan algunas propuestas para el abordaje clínico de dichos enfermos.

Palabras clave: palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, Holter, arritmias.

ABSTRACT

Palpitations are a common clinical symptom which is often related to anxiety or stress states. They do not imply major risks or have serious consequences, but a careful history-taking lets us to differentiate between low and high risk individuals. This work reminds some of the clinical characteristics of palpitations and presents some proposals for the clinical evaluation of these patients.

Key words: palpitations, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, Holter, arrhythmia.

Las palpitaciones son un síntoma frecuente y motivo de consulta entre diversos especialistas. Se suelen definir como la percepción subjetiva del latido cardiaco de manera más intensa o rápida que lo habitual.¹⁻³ Este tipo de síntoma sugiere un planteamiento diagnóstico clínico y paraclínico, que en un número no desdeñable de casos no conduce a un diagnóstico definitivo y, por lo tanto, el tratamiento se limita a controlar las molestias. Lo anterior implica, en muchos casos, la subutilización de recursos terapéuticos que pueden suponer la diferencia entre la función miocárdica normal y la insuficiencia cardiaca.

Las palpitaciones se han estudiado desde los orígenes de la medicina y rápidamente se relacionaron con algún tipo de trastorno cardiaco. Sin embargo, y pese a

las preciosistas descripciones de los diferentes pulsos, hechas por los chinos o los renacentistas, los mecanismos que subyacen a las arritmias no se definieron bien sino hasta la última mitad del siglo pasado.

Se trata de tres en particular: la reentrada, el automatismo aumentado y la actividad disparada.⁴⁻⁷ La reentrada es, tal vez, el más descrito y depende de la coexistencia de una vía o zona de conducción lenta y recuperación rápida (periodo refractario corto) con otra vía de conducción rápida y recuperación lenta (periodo refractario largo). Esto permite que si hay extrasístole (o en el caso de las zonas de tejido necrótico postinfarto, incluso latido normal) el impulso eléctrico que viaja por la vía de conducción rápida se tope con esa zona en periodo refractario, y con ello viaje por la zona de conducción lenta. Este viaje por la vía lenta hace que la vía rápida se repolarice y al llegar a la parte distal, donde las dos vías desembocan en el tejido miocárdico, la vía rápida está repolarizada y conduce el impulso, pero ahora de forma retrógrada (antidrómicamente). Al llegar al punto de origen, y aunque la conducción haya sido más rápida, la vía lenta está repolarizada, lo cual permite cerrar el circuito de reentrada (cortocircuito). Los ejemplos más citados son las taquicardias por reentrada nodal, las reentradas

* 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, México, 14000, DF. Tel./fax: (525)5655-3306. E-mail: easensio@avantel.net

Recibido: febrero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

auriculoventriculares por vía accesoria (Wolf-Parkinson-White, WPW), pero también la mayor parte de las taquicardias ventriculares secundarias a infarto se deben a reentradas, al igual que las que ocurren en las cardiomiopatías dilatadas que suelen ser una reentrada rama a rama.⁸

El automatismo anormal depende, sobre todo, del incremento en la actividad de canales de calcio, con lo que los umbrales de despolarización son menos negativos y los grupos celulares se estimulan con mayor facilidad. Ejemplos de este mecanismo son desde la taquicardia sinusal hasta las taquicardias auriculares o ventriculares del conducto de salida del ventrículo derecho.⁹

La actividad disparada es un mecanismo más raro que depende, de cierta forma, de la inestabilidad eléctrica de las membranas celulares y que es secundario a la disfunción de los canales de sodio o potasio que se traducen en la aparición de post-potenciales, tardíos o tempranos. Cuando éstos alcanzan intensidad suficiente, llegan al umbral de despolarización y provocan un nuevo latido. Los casos más elocuentes de este tipo de arritmia son las taquicardias ventriculares en los síndromes de QT largo, la taquicardia helicoidal, por deficiencia de magnesio, y el síndrome de Brugada, que tiene peculiaridades, como depender de una reentrada en la fase 2 del potencial de acción.¹⁰⁻¹²

Esta clasificación de los mecanismos de generación de las arritmias tiene importancia clínica ya que dicha actividad determina los síntomas asociados con el inicio y final de la taquicardia, su patrón de regularidad o irregularidad, su velocidad, el horario de aparición, y la edad en la que aparece. Desde luego que otros factores, como la regulación autonómica y el tipo de sustrato tienen gran importancia; sin embargo, entre los objetivos de este trabajo no está hacer hincapié en ellos. Otros factores importantes son la presencia de enfermedades concomitantes y, desde luego, los antecedentes familiares de cada caso.

ABORDAJE CLÍNICO DEL PACIENTE CON PALPITACIONES

No es raro que cuando un paciente con historia clínica de palpitations es visto por primera vez se contemple el caso como el de una persona con alta carga de ansiedad y se ignoren, en cierta medida, sus síntomas, o al

contrario, se entre en una espiral de estudios y pruebas terapéuticas que desembocan en costos elevados no siempre justificados.

El primer paso es elaborar una historia clínica adecuada que incluya antecedentes familiares y personales patológicos. La historia familiar de muerte súbita a edades tempranas puede orientar hacia enfermedad anatómica congénita o de canales iónicos, como la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, el síndrome de QT largo o el de Brugada. Las palpitations pueden asociarse con vías accesorias aunque la transmisión sea autonómica recesiva.^{13,14}

Entre los antecedentes personales no patológicos está la edad del paciente. Cuando las taquicardias inician en la infancia, de inicio y final bruscos, se debe pensar en la posibilidad de una vía accesoria, ya sea abierta o cerrada. Las vías accesorias visibles en el electrocardiograma, como onda delta o preexcitación, son condición necesaria para la triada del síndrome de Wolf-Parkinson-White y se definen como vías accesorias abiertas. Las vías accesorias que no son visibles son vías cerradas. Si las taquicardias comienzan alrededor de los 20 años, son de inicio y final súbito, se sienten en el cuello, y tienen signo de la rana positivo (latido yugular visible) se trata de taquicardia por reentrada nodal.¹⁵

La historia de enfermedades cardíacas congénitas o adquiridas es importante. Las cardiopatías, como la anomalía de Ebstein o la tetralogía de Fallot suelen asociarse con bloqueos aurículo-ventriculares congénitos, pero pueden manifestar taquicardias auriculares. Es común que las cicatrices de la atriotomía sean el sustrato anatómico para un aleteo atípico. Las enfermedades valvulares favorecen la aparición de fibrilación auricular. Los infartos suponen riesgo elevado de arritmias ventriculares, lo que implica mayor riesgo de muerte súbita para pacientes con historia de palpitations o síncope.¹⁶ La hipertensión arterial pulmonar puede relacionarse con aleteo auricular típico o taquicardia del conducto de salida del ventrículo derecho.

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad cada vez más frecuente y que reviste riesgos especiales. Hablar de arritmias en insuficiencia cardíaca merece un trabajo específico; sin embargo, sólo se mencionará que tanto el abordaje como el tratamiento requieren de mayor precisión y celeridad, dadas las consecuencias que

un trastorno de este tipo puede tener en pacientes con la fragilidad que caracteriza a los insuficientes cardíacos.

Pese a la importancia relativa de los antecedentes de enfermedades cardíacas, se debe interrogar y evaluar con precaución sobre otros datos, como padecimientos de la tiroides, trastornos electrolíticos (uso de diuréticos) y hasta crisis convulsivas. Con frecuencia, el hipertiroidismo se acompaña de taquicardia sinusal, pero es necesario descartar la manifestación de fibrilación auricular o de taquicardias automáticas auriculares. El hipotiroidismo puede ocasionar infiltración miocárdica y favorecer a las arritmias ventriculares. Algunas crisis convulsivas pueden ser la causa de taquicardias paroxísticas supraventriculares, eso sin mencionar que los episodios isquémicos cerebrales pueden provocar cambios en el segmento ST del electrocardiograma.^{17,18}

En cuanto a las palpitaciones, es necesario, como en todos los aspectos de la medicina, hacer una buena semiología de cada suceso (figuras 1 y 2). El tiempo de evolución, relacionado con la edad de inicio y otros antecedentes patológicos, es importante por los motivos que ya se mencionaron. El modo de inicio y terminación de la taquicardia es uno de los datos más orientadores sobre su origen. Por lo regular, los inicios

bruscos con sensación de vuelco en el pecho se asocian con la reentrada. El vuelco o golpe en el pecho corresponde a la extrasístole que desencadena la reentrada, y otra extrasístole será la que la detenga al introducir un estímulo en la brecha excitable de ésta y haga que el frente de activación choque con una zona de tejido en periodo refractario. Si el final es progresivo es más probable que se trate de fibrilación auricular o taquicardia sinusal, según el patrón de regularidad. Los inicios rápidamente progresivos y con final brusco, los inicios bruscos sin sensación de vuelco y los finales paulatinos sugieren taquicardia por foco automático. Después será necesario analizar el tiempo de duración de las palpitaciones y su regularidad.

Las palpitaciones que duran segundos suelen ser extrasístoles o salvas de extrasístoles. De hecho, el latido que genera la sensación de vuelco es el postextrasistólico, ya que debido a la pausa compensadora el tiempo de llenado ventricular se prolonga y con ello la precarga es mayor y el latido más intenso. Algunas veces los pacientes mencionan que las palpitaciones duran varias horas; sin embargo, es necesario puntualizar si éstas son instantáneas y se prolongan o si se mantienen regulares. Las extrasístoles son molestas y

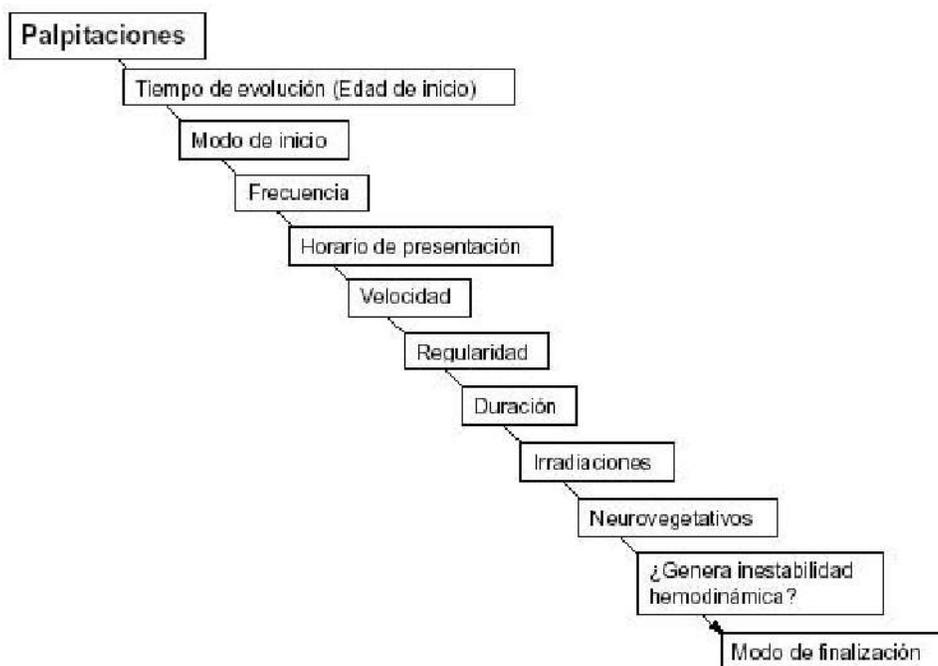


Figura 1. Aproximación clínica a las palpitaciones.

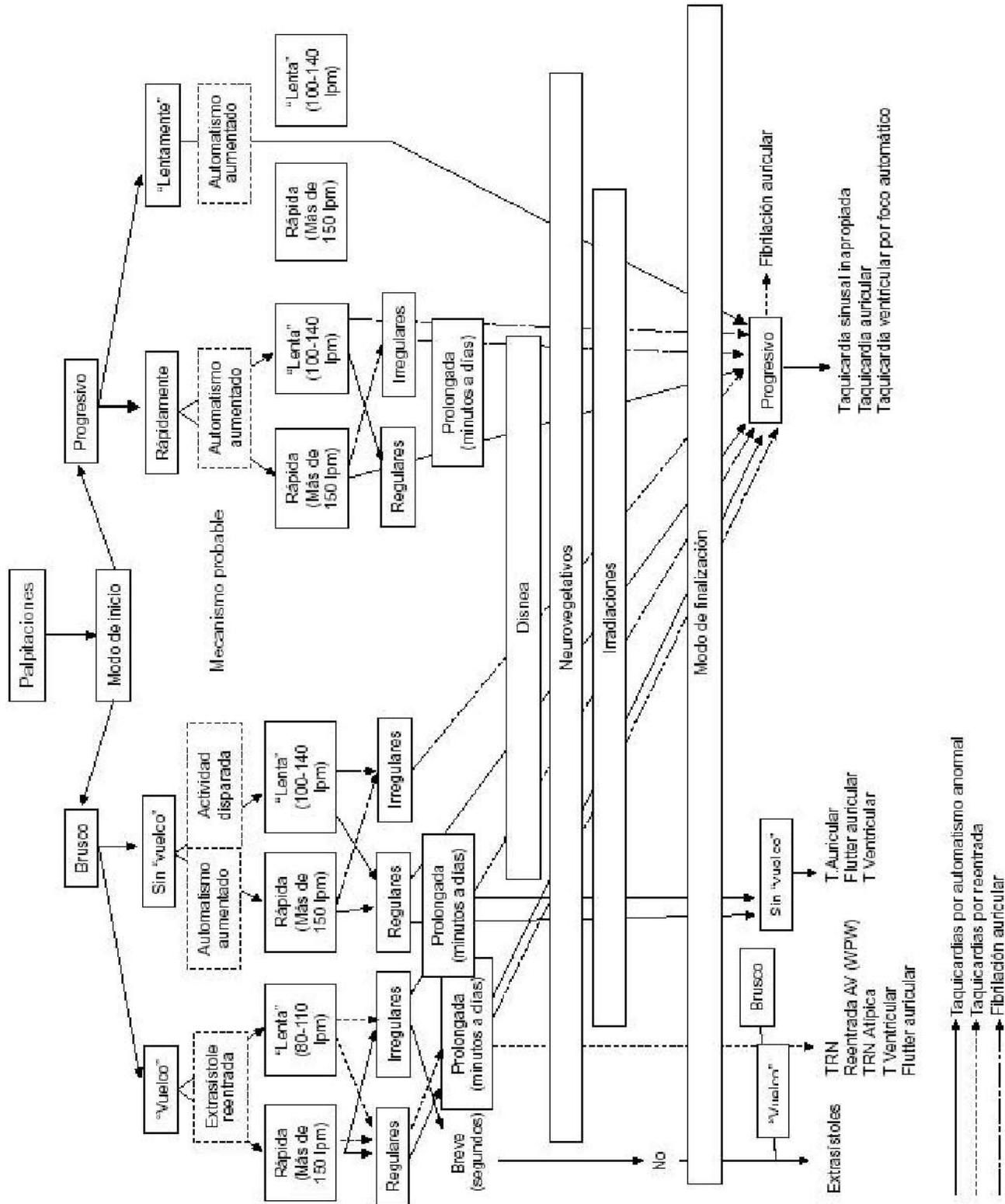


Figura 2. Características clínicas de las palpitaciones.

generan angustia, aunque rara vez tienen implicaciones graves en personas con corazón sano.

Cuando las palpitaciones duran más de varios minutos seguidos se trata de arritmia sostenida. Por lo general es supraventricular, ya que las arritmias ventriculares, como fibrilación o taquicardia sostenida rara vez son hemodinámicamente estables y condicionan síncope en un lapso mayor a 15 segundos. Son muy pocas las taquicardias ventriculares que permiten cierta estabilidad hemodinámica, y casi siempre se trata de taquicardias del conducto de salida del ventrículo derecho o cuando son algo lentas, es decir, con frecuencias de 120 lpm; así mismo es común que se acompañen de lipotimias. El paciente con fracción de expulsión deprimida es mucho más lábil desde el punto de vista hemodinámico.

Cuando la arritmia es sostenida el patrón de las palpitaciones es muy orientador; si son regulares puede tratarse de arritmia por reentrada o por foco automático, si son irregulares lo más probable es que se trate de fibrilación auricular.

Las irradiaciones tienen particular utilidad en el caso de la taquicardia por reentrada nodal, ya que la aparición de latido yugular con sensación de palpitaciones en el cuello se ha descrito como el signo de la rana. El latido yugular se debe a que la activación auricular es retrógrada y ocurre después de la activación ventricular, por lo que la contracción atrial se encuentra con las válvulas atrioventriculares cerradas, y se ocasiona un reflujo hacia el sistema venoso. No es raro que los enfermos también mencionen sensación de palpitaciones en el epigastrio.

Las palpitaciones que se escuchan por las noches suelen ser los latidos normales del paciente, al igual que la percepción de latido al acostarse sobre el lado izquierdo del cuerpo. La sensación de latido en las sienes tiene un origen que se relaciona, más bien, con hipertensión que con arritmias.

No deben olvidarse los factores desencadenantes, ya que en un porcentaje no despreciable se relacionan con estrés emocional, pero el consumo de cafeína o drogas, como la cocaína, pueden ser también causas de palpitaciones. Si se relacionan con ejercicio deben buscarse anomalías anatómicas, como cardiomiopatías hipertróficas o estenosis aórtica. Las que tienen que ver con el sueño suelen ser dependientes del tono vagal

aumentado, como una variedad de fibrilación auricular, de taquicardias ventriculares, en algunas formas de síndrome de QT largo, o del síndrome de Brugada.^{11,19}

Las maniobras que realiza el paciente para terminar con las palpitaciones también pueden orientar sobre el tipo de arritmia que las origina. Las maniobras vagales que concluyen con taquicardia sugieren que hay participación del nodo aurículoventricular en un circuito de reentrada.

ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Una vez hecha la evaluación clínica de la arritmia es necesario corroborar su presencia.

Se dispone de una serie de elementos que facilitan el abordaje de cada caso.

El electrocardiograma es una prueba sencilla, no invasora y accesible que permite identificar a los pacientes con preexcitación (figura 3), aunque no todos los que tienen vías accesorias tienen onda delta, de ahí el alto grado de sospecha clínica que debe prevalecer. Los trastornos electrocardiográficos implican, a su vez, un estudio más profundo del enfermo. Los bloqueos de rama pueden sugerir cardiopatía estructural, del origen que sea (isquémica, secundaria a miocarditis, dilatación idiopática) y relacionada con taquicardias ventriculares. De igual forma, los intervalos QT prolongados indican mayor riesgo de taquiarritmia ventricular. Los segmentos PR cortos pueden ser sugestivos de vía atriofascicular, así como la ausencia de onda Q en V5-V6 que puede ser un equivalente de preexcitación. No se revisarán los aspectos electrocardiográficos de las taquiarritmias por salirse del alcance de este trabajo; sin embargo, debe insistirse en obtener un electrocardiograma en taquicardia para cada paciente con palpitaciones, ya que la información que da es de gran utilidad. Permite observar la relación entre P y R, el tipo de QRS (ancho-estrecho), la secuencia de activación de aurículas y ventrículos, la frecuencia cardíaca, en fin, información que permite hacer un diagnóstico específico u orientar mejor otras pruebas, como el estudio electrofisiológico.²⁰

El Holter es una prueba de cierta utilidad para el diagnóstico de los pacientes con palpitaciones. Su capacidad diagnóstica va del 33 al 35% de los pacientes estudiados.²¹ En el caso de los pacientes con historia

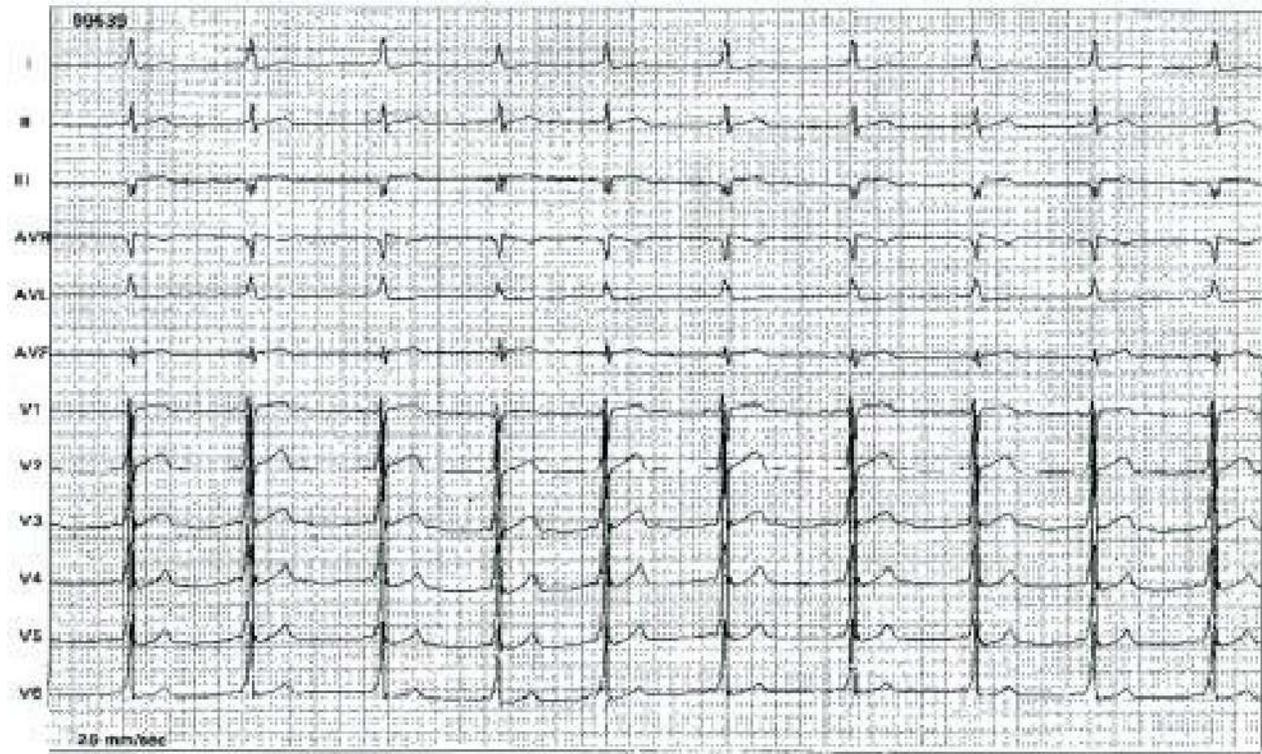


Figura 3. Síndrome de preexcitación (Wolff-Parkinson White).

de palpitaciones que duran instantes, aunque sean frecuentes y por tiempos prolongados, con sensación de vuelco en el pecho, sin neurovegetativos ni disnea, y donde el registro de 24 horas muestra extrasístoles supraventriculares o ventriculares, el diagnóstico está hecho y no se requiere de más, excepto de una historia de cardiopatía estructural. Sólo es necesario poner en el contexto global del paciente la presencia de extrasístoles, de otra manera, se trata de una arritmia de bajo riesgo. Otros casos permiten identificar los paroxismos de la arritmia culpable, pero es frecuente que el estudio de 24 horas sea normal. Es por ello que se han diseñado otras modalidades de registro prolongado que puedan detectar las arritmias causantes de los síntomas. Estos métodos, como los registros transtelefónicos, las grabadoras de asa o los dispositivos implantables de registro, se desarrollaron para el estudio del síncope, pero han mostrado ser aplicables en los enfermos con palpitaciones. Su capacidad de diagnóstico es variable y aunque hay quienes reportan cifras del 92% de

diagnóstico en registros prolongados,²² por lo general se encuentran entre 66 y 83%.²¹

La prueba de esfuerzo es una opción en los pacientes que tienen palpitaciones relacionadas con el ejercicio o esfuerzo. En estos casos, la prueba puede provocar la arritmia responsable de los síntomas en condiciones parcialmente controladas y sin procedimientos invasores. Cuando hay un electrocardiograma que muestra extrasístoles ventriculares que se corroboran en el Holter, la prueba de esfuerzo permite evaluar su comportamiento ante el esfuerzo. Cuando disminuyen en éste se considera un criterio de bajo riesgo; sin embargo, si aumentan o no se modifican se trata de una arritmia de alto riesgo.

Los electrocardiogramas de señales promedio y la variabilidad del RR tienen más utilidad como clasificadores de riesgo para muerte súbita que como herramientas de diagnóstico de las palpitaciones; no obstante, tienen un lugar en la evaluación general del paciente.¹⁵

Algunas veces la prueba de inclinación puede emplearse como recurso diagnóstico, ya que permite evaluar disautonomías,²³ entre ellas, el síndrome de taquicardia ortostática postural caracterizado por lipotimias asociadas con palpitaciones. Este síndrome es parte de las disautonomías leves que se han agrupado dentro de las variedades de síncope neurocardiogénico.²⁴ En otras ocasiones, los ritmos nodales acelerados, provocados por cardioinhibición, pueden ser causantes de sensación de palpitación.

En muchos casos es necesario recurrir al estudio electrofisiológico para alcanzar el diagnóstico definitivo y, al mismo tiempo, ofrecer una opción terapéutica. Este estudio es una prueba invasora que permite realizar mediciones basales de los tiempos de conducción a través del sistema eléctrico cardíaco. Al hacer estimulación programada pueden evaluarse, con más precisión, las características de la conducción eléctrica cardíaca e inducir arritmias responsables de

síntomas, en particular arritmias por reentrada, que son las más frecuentes. La sensibilidad del estudio es de alrededor del 70%, pero su especificidad es muy alta, cercana al 98%, para las taquicardias supraventriculares. En el caso de las taquicardias ventriculares es necesario hacer protocolos de estimulación muy cuidadosos, ya que los protocolos agresivos con frecuencia inducen a arritmias ventriculares, pero su especificidad es muy baja y el riesgo de tomar decisiones erróneas es elevado.²⁵

Una ventaja agregada del estudio electrofisiológico es que en el mismo procedimiento se puede hacer el diagnóstico y dar tratamiento, por ejemplo, a la taquicardia por reentrada nodal o a la reentrada aurículoventricular. Otras taquicardias que pueden manejarse con cierta facilidad, por medio de ablación durante el estudio electrofisiológico, aunque con tasas de éxito variables, son el aleteo auricular típico, algunas taquicardias auriculares y las taquicardias

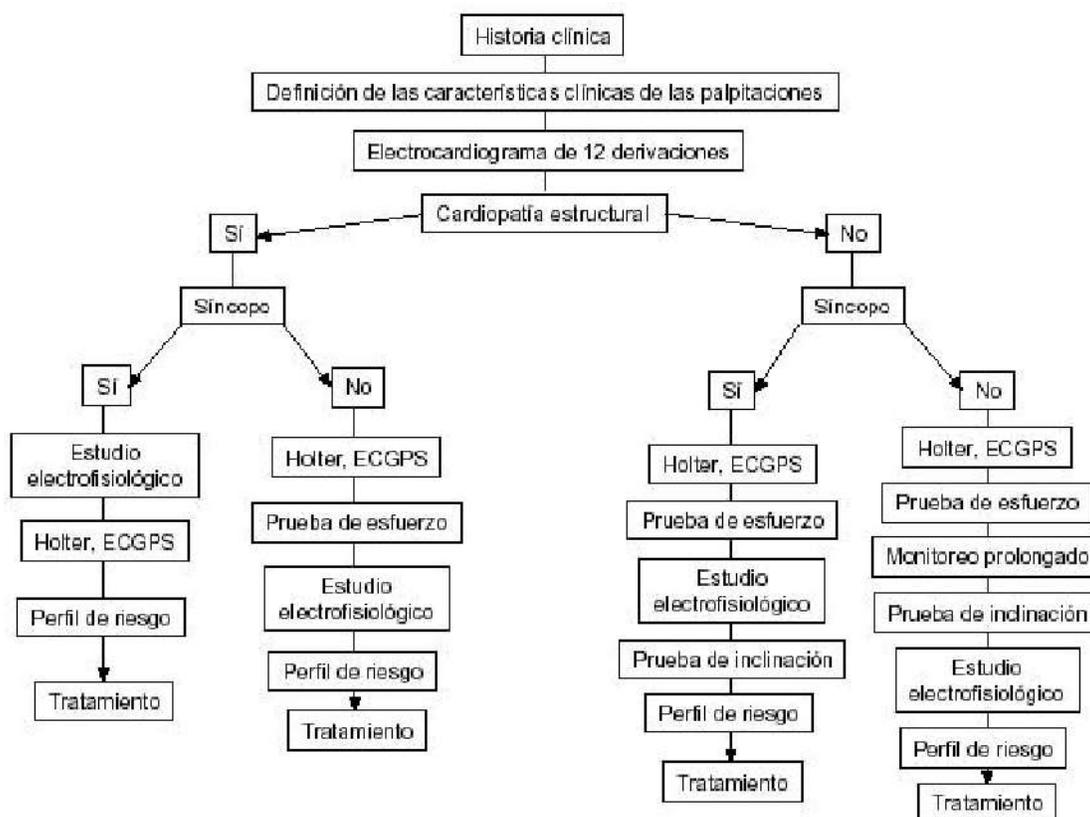


Figura 4. Propuesta de algoritmo para diagnóstico clínico del paciente con palpitaciones.

ventriculares por reentrada de rama a rama. También son susceptibles de tratamiento, aunque con mayor complejidad técnica, la fibrilación auricular paroxística y algunas taquicardias ventriculares, así como ciertas vías atriofasciculares que pueden tener más riesgo de provocar bloqueo aurículoventricular completo.

En la figura 4 se propone un algoritmo de diagnóstico para los pacientes con palpitaciones, considerando dos puntos importantes: la presencia de cardiopatía estructural y la asociación de los episodios con sucesos de síncope. Los pacientes con cardiopatía estructural y síncope tienen alto riesgo de muerte súbita, por ello se propone un estudio rápido para establecer su perfil de riesgo y poder tomar decisiones relativas sobre la mejor forma de tratarlos. Muchas veces los enfermos son idóneos para colocarles un desfibrilador automático implantable. Desde el punto de vista clínico, los otros grupos son de menor riesgo, por lo que en ellos el patrón de estudio puede ser progresivo y orientado a tener un diagnóstico más preciso antes de llegar a pruebas invasoras.

CONCLUSIONES

La clínica de las palpitaciones, en muchos casos, orienta sobre el origen de las mismas. La cuidadosa evaluación clínica seguida del electrocardiograma en reposo y con taquicardia permite alcanzar un diagnóstico definitivo en la mayor parte de los casos. Sin embargo, a veces, es necesario llevar el estudio más lejos para tener un diagnóstico definitivo, pero sobre todo con el fin de ofrecer un tratamiento adecuado en cada caso. En el ámbito de la medicina moderna, donde se tiende a abusar de los estudios paraclínicos de gran refinamiento tecnológico, un recordatorio de los cuestionamientos más sencillos puede suponer una aproximación más simple pero igualmente concienzuda y racional a un problema frecuente que, en la mayoría de las ocasiones, sólo requerirá medidas tranquilizadoras hacia el enfermo, pero que permitirá, con cierto grado de sospecha, identificar problemas que ponen en peligro la vida.

REFERENCIAS

1. Iturralde P. Arritmias cardiacas. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002;pp:33-42.
2. Zwietering P, Knotterus A, Gorgels T, Rinkens P. Occurrence of arrhythmias in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1996;14(4):244-50.
3. Zipes D, Miles W. Assessment of a patient with a cardiac arrhythmia. In: Zipes D, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. 3rd ed. New York: WB Saunders, 2000;pp:706-10.
4. The Sicilian Gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991;84:1831-51.
5. Fogoros R. *Electrophysiologic testing*. Amsterdam: Blackwell Science, 1994;pp:101-58.
6. Murgatroyd F, Camm J. Atrial arrhythmias. *Lancet* 1998;341:1317-22.
7. Josephson M. Paroxysmal supraventricular tachycardia: an electrophysiologic approach. *Am J Cardiol* 1978;41:1123-6.
8. Miles W, Zipes D. Atrioventricular reentry and variants: mechanisms, clinical features and management. In: Zipes D, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. 3rd ed. New York: WB Saunders, 2000;pp:488-504.
9. García C, Ruiz G, Morell C, Sanjuán M, Martínez L, Botella S, et al. *Electrofisiología cardiaca clínica y ablación*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999;pp:263-85.
10. Peters N, Cabo C, Wit A. Arrhythmogenic mechanisms: automaticity, triggered activity and reentry. In: Zipes D, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. 3rd ed. New York: WB Saunders, 2000;pp:488-504.
11. Schwartz P. The long QT syndrome. Clinical approach to tachyarrhythmias. New York: Futura Publishing Co, 1997.
12. Asensio E, Alvarez B, Lozano E, Farías A, Brugada P, Brugada R, et al. Bloqueo de rama derecha, elevación del ST y muerte súbita: síndrome de Brugada. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(3):301-11.
13. Vidaillet H, Pressley J, Henke E, Harrell F, German L. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (pre-excitation syndromes). *N Engl J Med* 1987;317:65-9.
14. Anderson K, Vidaillet H, Josephson M, Gollub M, Green M, Roberts R. A gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1063-4.
15. Geelen P, Primo J, Brugada J, Andries E, Brugada P. Neck pounding during sinus rhythm: a new clinical manifestation of dual atrioventricular nodal pathways. *Heart* 1998;79:490-2.
16. Asensio E, Brugada J, Narváez R, Dorantes J, Orea A, Hernández P, et al. Aspectos relevantes para el internista sobre la muerte súbita. *Med Int Mex* 2003;19(2):78-88.
17. Skinner J. Neurocardiology: brain mechanisms underlying fatal cardiac arrhythmias. *Neurol Clin* 1993;11(2):325-52.
18. Locatelli E, Varghese J, Shuaib A, Potolicchio S. Cardiac asystole and bradycardia as a manifestation of left temporal lobe complex partial seizure. *Ann Intern Med* 1999;130(7):581-3.
19. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
20. Wellens H. The value of the ECG in the diagnosis of supraventricular tachycardias. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl C):10-20.

21. Zimetbaum P, Josephson M. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general clinical practice. *Ann Intern Med* 1999;130(10):848-56.
22. Arjona J, Barón G, Núñez R, Pérez A, Santana J, Martínez A, et al. Utilidad de un grabador de acontecimientos en el diagnóstico de la etiología arritmica de las palpitaciones en pacientes sin cardiopatía estructural. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:107-12.
23. Grubb B, Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. *PACE* 1997;20:781-7.
24. Grubb B, Kosinski D, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome. A neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *PACE* 1997;20:2205-12.
25. Josephson M. *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

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

Actividades del Colegio para el 2004

Sesiones mensuales

*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



Progresos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar

Mateo Porres Aguilar,* Mateo Porres Muñoz**

RESUMEN

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar ha permitido, en años recientes, el desarrollo de nuevos medicamentos para su tratamiento. El primero de éstos es el epoprostenol, que se ha evaluado durante los últimos cinco años, lapso en el que ha demostrado mejorar la supervivencia (a tres años) de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. En los últimos dos años, la FDA de Estados Unidos aprobó al bosentan y al treprostinil para el tratamiento por vía oral o subcutánea de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Esta revisión detalla la clasificación de los nuevos agentes que se están evaluando en estudios multicéntricos internacionales.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

An improved understanding of the pathophysiological mechanisms of pulmonary arterial hypertension has led in recent years to the development of new medications for its treatment. In this review we provide a detailed description of the classifications of pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. Epoprostenol was the first drug approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension, and has shown an improvement in the 3-year survival period in patients with these conditions. In the past 2 years, the United States Food and Drug Administration has approved bosentan and treprostinil, administered orally and subcutaneously, respectively, in patients with pulmonary arterial hypertension. This review focuses on the new agents that have been evaluated in large international multicenter clinical trials.

Key words: pulmonary arterial hypertension, pharmacological treatment.

Gracias al mejor y mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar se han desarrollado nuevos medicamentos para su tratamiento. Hasta hace poco tiempo éste estaba limitado al uso de anticoagulantes orales y algunos otros medicamentos, como los antagonistas de los canales de calcio, trasplante pulmonar y septostomía atrial.¹⁻⁴

Una definición de hipertensión arterial pulmonar es la de: espectro de padecimientos que aumentan la

resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y, finalmente, a la muerte. Desde el punto de vista hemodinámico, la hipertensión arterial pulmonar es la presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg mientras el paciente esté en reposo o, si se está ejercitando, 30 mmHg.⁵ En la clasificación de la hipertensión pulmonar ésta se vincula con su anatomía o, en su caso, con su causa. Existen diferencias entre los términos hipertensión pulmonar e hipertensión arterial pulmonar o hipertensión precapilar pulmonar. El primero se refiere a la elevación de las presiones sin importar el sitio anatómico de afección predominante o el sustrato fisiopatológico subyacente. Más adelante se mencionarán las clasificaciones propuestas por la Organización Mundial de la Salud para la hipertensión pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar.^{5,6}

La hipertensión pulmonar se clasifica como de tipo primario cuando no hay una causa demostrable o identificable o de tipo secundario cuando resulta de una

* Médico pasante de Servicio Social en Investigación. Departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

** Servicio de Medicina Interna. Beneficencia Española de Tampico, Tams.

Correspondencia: Mateo Porres Aguilar. Calle México núm. 203, Col. Guadalupe. 89120, Tampico, Tamaulipas.
Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

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

Cuadro 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

Grupo I. Hipertensión arterial pulmonar (precapilar)

Hipertensión arterial pulmonar primaria : a) esporádica, b) familiar.
Hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedades de la colágena vascular.
Síndrome de Eisenmenger o inversión del corto circuito en cardiopatías congénitas acianógenas.
Hipertensión portal.
Síndrome de inmunodepresión por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
Drogas o toxinas (fentermina y fenfluramina, cocaína, entre otros).
Hipertensión pulmonar persistente del neonato.

Grupo II. Hipertensión venosa pulmonar

Disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica.
Valvulopatías mitrales o aórticas de cualquier índole (insuficiencia o estenosis).
Compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales: a) mediastinitis fibrosante b) neoplasias y linfadenomegalias.
Enfermedad venooclusiva pulmonar.

Grupo III. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades parenquimatosas o intersticiales del pulmón o hipoxemia

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Neumopatías intersticiales.
Trastornos del sueño (síndrome de apnea obstructiva del sueño).
Trastornos de hipoventilación alveolar.
Exposición a largo plazo a grandes altitudes.
Enfermedades pulmonares neonatales.
Displasia alveolar capilar.

Grupo IV. Hipertensión pulmonar asociada con episodios tromboembólicos y trombóticos

Obstrucción tromboembólica arterial pulmonar proximal (tromboembolia pulmonar masiva).
Obstrucción arterial pulmonar distal:
a) tromboembolia pulmonar submasiva o periférica
b) trombosis *in situ*
c) enfermedad de las células de Sickle

Grupo V. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades que afectan directamente la vasculatura pulmonar

Procesos inflamatorios:
a) esquistosomiasis
b) sarcoidosis
c) hemangiomatosis capilar pulmonar

enfermedad coexistente, como por ejemplo: enfermedad vascular de la colágena o neumopatía obstructiva o restrictiva de base, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la fibrosis pulmonar.

Debido a que esta clasificación clásica o tradicional no ha tenido impacto favorable en la práctica clínica, la Organización Mundial de la Salud propuso, en 1998, una nueva clasificación que divide a las enfermedades causales en cinco grandes grupos (cuadro 1). En el grupo I están las que interesan para los fines de este artículo y comprenden: la hipertensión arterial pulmonar primaria y la hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedades de la colágena vascular, hipertensión portal, corto circuito de izquierda a derecha con el desarrollo de fenómeno de Eisenmenger, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la

hipertensión arterial pulmonar persistente del neonato, entre las más importantes en este grupo.

En el grupo II están las que afectan la vasculatura venosa pulmonar. En el grupo III las que tienen como sustrato anatómico y fisiopatológico la afección parenquimatosa o el intersticio pulmonar. En el grupo IV se encuentran las enfermedades tromboembólicas crónicas. En el grupo V están los padecimientos que afectan directamente la vasculatura pulmonar.⁷ Esta clasificación provee un adecuado uso de la terminología y define de mejor manera a la hipertensión arterial pulmonar primaria.

En esta revisión se aborda el tratamiento farmacológico de las enfermedades del grupo I y la clasificación de la hipertensión arterial pulmonar de 1998 de la OMS⁸ (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

1. Hipertensión arterial pulmonar primaria:
 - a) esporádica
 - b) familiar
2. Hipertensión arterial pulmonar relacionada con:
 - a) enfermedades de la colágena vascular
 - b) inversión del corto circuito en cardiopatías congénitas acianógenas (síndrome o complejo de Eisenmenger)
 - c) hipertensión portal
 - d) síndrome de inmunosupresión por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 - e) drogas:
 - anorexígenas (fentermina, fenfluramina y desfenfluramina)
 - cocaína y L-triptófano
3. Hipertensión pulmonar persistente del neonato

FISIOPATOGENIA Y SU CORRELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El progreso en la comprensión y entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar ha sido la base para el desarrollo de diversos ensayos clínicos con varios grupos de medicamentos que actúan en sitios o vías específicas decisivas en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial pulmonar.

La disfunción endotelial en la hipertensión arterial pulmonar resulta de la pérdida del equilibrio entre los mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores. En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria, la síntesis de óxido nítrico endotelial y prostaglandina 1-2 o prostaciclina están disminuidas, al igual que las enzimas óxido nítrico sintetasa y prostaciclina sintetasa.⁹⁻¹¹ También está demostrado que la endotelina juega un papel importante en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial pulmonar debido a que es una de las sustancias vasoconstrictoras más potentes que posee el organismo humano, además de su actividad mitogénica.¹² La hipertensión arterial pulmonar es una alteración proliferativa, hecho que se basa en el descubrimiento de las mutaciones de genes que codifican para el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II, proteína perteneciente a la familia de los factores transformadores de crecimiento, mutados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria familiar.^{13,14} Cada día se reúnen más pruebas de que la disfunción de dicho receptor está directamente relacionada con la

proliferación anormal de las células vasculares pulmonares,^{15,16} a pesar de que el mecanismo por el cual dicha mutación contribuye a la fisiopatogenia de la hipertensión arterial pulmonar no ha sido dilucidado por completo.

Es necesario tomar en cuenta que no todos los individuos con dicha mutación llegarán a padecer hipertensión arterial pulmonar. Se requieren otros factores para su desarrollo que pueden incluir mutaciones en los receptores de otros miembros de la familia de factores de crecimiento, como la mutación de genes involucrados en la regulación de la apoptosis.¹⁷ Se cree que existe disfunción y expresión a la baja de los canales dependientes de voltaje de potasio, los que al estar en dicho estado patológico mantienen el K⁺ intracelular, mismo que a su vez activa los canales de calcio tipo L, el aparato contráctil de las células musculares lisas vasculares y quizá de manera crónica mecanismos proliferativos.¹⁸ En estudios experimentales también se ha encontrado sobreexpresión de los transportadores de serotonina en la vasculatura arterial pulmonar de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, pues normalmente la serotonina actúa como potente vasoconstrictor de la vasculatura pulmonar incrementando la resistencia vascular pulmonar de manera crónica.¹⁹

TRATAMIENTO

Puesto que los procesos vasoconstrictores son uno de los fenómenos con mayor trascendencia en la fisiopatogenia e historia natural de la hipertensión arterial pulmonar, el tratamiento con fármacos vasodilatadores se basa en tales procesos.

Por desgracia, no puede predecirse quién sí y quién no reaccionará favorablemente al tratamiento vasodilatador. El cateterismo cardiaco de las cavidades derechas es en la actualidad el estándar de oro para el diagnóstico hemodinámico de la hipertensión arterial pulmonar.¹⁻³ Éste establece las condiciones hemodinámicas con mayor precisión y exactitud y es capaz de correlacionar parámetros como el índice y gasto cardiaco, la presión intraauricular, la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar media¹⁻³ con la supervivencia de los pacientes. En el diagnóstico hemodinámico, el reto farmacológico agudo es el episodio más importante a seguir. Consiste en

evaluar la respuesta inicial de un paciente. Por vía intravenosa se administra epoprostenol (análogo de prostaciclina), y por inhalación óxido nítrico y adenosina, todos ellos medicamentos de gran potencia, efecto en la vasculatura arterial pulmonar pero vida media ultracorta.³ Durante el reto farmacológico agudo en los pacientes que reaccionan favorablemente o con vasorreactividad positiva, que se define como el descenso de 10 mmHg de la presión arterial pulmonar media, así como la caída o descenso del 25% de la resistencia vascular pulmonar sin variaciones en la presión arterial sistémica, así como mantenimiento o incremento en el gasto cardíaco, se espera una respuesta favorable a largo plazo con la administración de vasodilatadores orales durante tiempo prolongado (antagonistas de los canales de calcio).²⁰ Es necesario realizar la prueba vasorreactiva a fin de predecir quién va a responder al tratamiento con calcioantagonistas a largo plazo, ya que sólo 20 al 30% de los pacientes responden de manera positiva y pueden ser tratados con calcioantagonistas.²¹

Los antagonistas de los canales de calcio fueron los primeros medicamentos que se utilizaron a principios del decenio de 1980 y que se relacionaron con mejora de la calidad de vida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria. Estos medicamentos se recomiendan en los subgrupos de pacientes con índice cardíaco intacto y vasorreactividad positiva demostrada por métodos invasores. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con calcio-antagonistas (nifedipina y diltiazem) a dosis altas en pacientes seleccionados cuidadosamente se relaciona con reducciones importantes de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar y mejoría en la supervivencia, incluso de cinco años.^{22,23}

Análogos de prostaciclina (prostaglandina I-2)

Las prostaglandinas, incluidas la prostaciclina o prostaglandina 1-2, son sustancias con propiedades vasodilatadoras potentes, propiedades antiagregantes plaquetarias y mecanismos de acción local en la vasculatura muscular lisa de las arterias y arteriolas pulmonares, que regulan el tono vasomotor de la misma.² El epoprostenol sódico (Flolan) intravenoso, administrado por bomba de infusión y el treprostinil (Remodulin) administrado por vía subcutánea, tam-

bién por bomba de infusión, son fármacos aprobados por la FDA.^{1-3,20}

Epoprostenol (Flolan). Se administra con una bomba de infusión continua debido a que su vida media plasmática es muy corta (3 a 5 minutos). El mecanismo de acción es dosis-dependiente, llegando a disminuir el riesgo de trombosis *in situ* en este tipo de pacientes, consecuencia de la disfunción endotelial importante progresiva por la que cursan.

En 1996 se llevó a cabo uno de los estudios trascendentales que dio pie para que la FDA avalara el epoprostenol. Dicho ensayo clínico, al azar, multicéntrico y abierto, encabezado por Robyn J Barst y colaboradores²⁴, todos miembros del *Primary Pulmonary Hypertension Study Group*, evaluó el uso del epoprostenol en un periodo a corto plazo (tres meses). Se realizó en 81 pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria severa (clase funcional III y IV de la *New York Heart Association*). Comparó sus efectos en infusión junto con el tratamiento convencional, que incluía el uso de anticoagulantes orales (warfarina), diuréticos, digoxina y oxígeno complementario. El punto final primario fue el efecto del epoprostenol sobre la capacidad de ejercicio; otros puntos principales que se evaluaron fueron la calidad de vida, la supervivencia a corto plazo, y los cambios hemodinámicos. Los resultados fueron alentadores, ya que se demostró que el grupo que recibió tratamiento con epoprostenol tuvo disminución del 8% en la presión arterial pulmonar media, en comparación con el grupo que sólo recibió tratamiento convencional, en el que dichas presiones se incrementaron en 3%. Asimismo, la capacidad de ejercicio se incrementó en los 41 pacientes del grupo con epoprostenol (362 m posteriores a las 12 semanas vs 315 m antes de iniciar el estudio); en el grupo de 40 pacientes con sólo tratamiento convencional hubo un deterioro en la capacidad de ejercicio (204 m posteriores a las 12 semanas vs 270 m al inicio del estudio). La diferencia significativa fue de $p = 0.002$ entre ambos grupos, con respecto al punto final primario del estudio. En la respuesta hemodinámica se vieron cambios en las presiones arteriales pulmonares y en las resistencias vasculares pulmonares, a favor del grupo que recibió epoprostenol. Ocho pacientes murieron durante el transcurso del estudio, todos pertenecían al grupo del tratamiento convencional ($p = 0.003$). También se reportaron complicaciones con la bomba de

infusión, hubo cuatro episodios de sepsis y uno de trombosis. Se llegó a la conclusión de que, en comparación con el tratamiento convencional, el uso del epoprostenol produjo mejoría sintomática y hemodinámica a corto plazo, así como mejora en la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria severa. Las dosis de este medicamento se calculan con base en el peso en kilogramos, se inician con 2 a 4 ng/kg/min y se escalan, según los efectos adversos que se detecten, hasta llegar a dosis de 8 a 15 ng/kg/min, en las primeras 4 a 5 semanas. Un estudio reciente reportó que los pacientes podían llegar a recibir dosis de hasta 22 a 45 ng/kg/min.²⁵

Otro estudio, realizado en 1998 por McLaughlin y colaboradores,²⁶ comprobó que el tratamiento, a largo plazo (más de 12 meses) con epoprostenol, mostró mejoría en 26 de los 27 pacientes del estudio, en lo relacionado con síntomas y función hemodinámica. Hubo descenso de casi 53% en las resistencias vasculares pulmonares, con respecto a las basales ($p < 0.001$), y lo que más llamó la atención fue que los pacientes que tuvieron nula o escasa respuesta vasorreactiva con adenosina, al momento de hacer el reto terapéutico agudo, también respondieron de manera favorable a largo plazo con el epoprostenol. La reducción estadísticamente significativa en las resistencias vasculares pulmonares fue de $p = 0.002$.

Otros estudios realizados con este fármaco, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, han demostrado un cambio importante en la calidad de vida, supervivencia y variables hemodinámicas. La mejoría se da, sobre todo, en la supervivencia a un año, 3 y 5 años en comparación con los grupos controles.²⁷

Entre los efectos adversos asociados con el epoprostenol se encuentran el dolor mandibular, bochornos, calambres abdominales, diarrea, náusea, vómito, cefalea y artralgias. Sin embargo, estos síntomas se van atenuando conforme se aumentan las dosis con la bomba de infusión, hasta llegar a tolerar el fármaco. La suspensión aguda del medicamento, ya sea intencional, por falla de la bomba o por falta de mantenimiento en ésta, puede condicionar un efecto de rebote y cursar con incremento súbito y progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, insuficiencia ventricular derecha y deterioro importante del paciente, hasta causarle la muerte. El tratamiento anual tiene un costo aproxi-

mado de 60,000 a 120,000 dólares, lo cual representa un precio bastante elevado para nuestro medio.⁴

Treprostinil (Remodulin). El treprostinil es un análogo de la prostaciclina, que se administra de manera continua por vía subcutánea mediante una bomba de infusión, muy similar a las que se utilizan en pacientes diabéticos para la administración subcutánea de insulina. El treprostinil tiene vida media plasmática de alrededor de 45 minutos cuando se administra por vía intravenosa y vida media de 3 a 4 horas cuando se administra por vía subcutánea. Los efectos hemodinámicos agudos son muy similares a los que tiene el epoprostenol. En un estudio multicéntrico, al azar y controlado con placebo, se compararon los efectos del treprostinil con el placebo en 470 pacientes con hipertensión arterial pulmonar.²⁸ El diagnóstico más frecuente fue hipertensión arterial pulmonar primaria, seguido de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, secundaria a enfermedades de la colágena vascular. También se incluyeron pacientes con síndrome de Eisenmenger, secundario a cardiopatías congénitas acianógenas. El punto final primario fue la tolerancia al ejercicio durante seis minutos. En un seguimiento de 12 semanas se demostró que el grupo que recibió treprostinil tuvo incremento de 19.7 m en la distancia caminada en seis minutos ($p = 0.006$); además de una mejora en la hemodinámica pulmonar (incremento del gasto cardíaco, disminución de la presión arterial pulmonar media y de las resistencias vasculares pulmonares). El mayor efecto, relacionado con la caminata de seis minutos (incremento de 32.7 m), se logró en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar primaria y clase funcional III y IV de la NYHA (cuadro 3). Durante el periodo que duró el ensayo clínico murieron 14 pacientes, 7 por cada grupo. También se encontró una clara relación dosis-respuesta, ya que los pacientes que soportaron dosis mayores a 18 ng/kg tuvieron la mejor tolerancia al ejercicio (36 m). El efecto adverso más común que se encontró fue dolor local en el sitio de la bomba de infusión, se dio en 85% de los pacientes, y resultó en suspensión del tratamiento en 8% del total de los pacientes. El estudio multicéntrico dio pie para que la FDA aprobara, en el 2002, el uso del treprostinil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, y es muy probable que también se apruebe en la Comuni-

dad Europea. El costo aproximado de este medicamento en Estados Unidos es de 60,000 a 90,000 dólares.

Cuadro 3. Clasificación funcional de la hipertensión arterial pulmonar de la NYHA, modificada por la Organización Mundial de la Salud en 1998

Clase I: pacientes sin limitación en la actividad física. La actividad física ordinaria no les causa disnea o fatiga, dolor torácico o síncope.

Clase II: pacientes con limitación ligera o leve en su actividad física. Se sienten tranquilos o cómodos al estar en reposo.

Clase III: pacientes que cursan con una limitación significativa en la actividad física. El realizar actividades de menor intensidad que las usuales les causa disnea, fatiga, dolor torácico e incluso síncope.

Clase IV: pacientes que cursan con marcada y severa limitación en la actividad física. Se puede desencadenar disnea, síncope o fatiga, incluso al estar en reposo. Las molestias pueden ser progresivas ante cualquier actividad física que se lleve a cabo, por mínima que sea.

Iloprost. El iloprost es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía inhalada. En el 2000 Olschewski y colaboradores²⁹ reportaron observaciones preliminares sobre el uso de este fármaco. En un estudio multicéntrico incluyeron a seis hospitales de Alemania, el objetivo era valorar la eficacia del iloprost en 19 pacientes con cor pulmonale crónico progresivo, secundario a hipertensión arterial pulmonar, y que ya estaban recibiendo tratamiento convencional. Se utilizó iloprost inhalado a dosis de 6 a 12 disparos diarios (50 a 200 mcg/d). Los puntos primarios del estudio fueron la tolerancia al ejercicio durante seis minutos y los cambios en la hemodinámica pulmonar, posteriores a tres meses de seguimiento. Durante los tres primeros meses de tratamiento la clase funcional de la NYHA mejoró en ocho de los pacientes evaluados, cuatro fallecieron durante el seguimiento, de los cuales tres murieron por insuficiencia ventricular derecha progresiva. La distancia caminada en seis minutos mejoró por 148 m ($p = 0.048$); de los 15 pacientes que siguieron usando iloprost, 8 lo suspendieron, puesto que a 4 de ellos se les realizó trasplante pulmonar, 1 cambió a epoprostenol y 3 fallecieron. Se concluyó que el uso de iloprost puede conferir una nueva opción terapéutica, mejora la calidad de vida y hemodinámica en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa y cor pulmonale crónico, resistente al tratamiento convencional. En la actualidad se ha demostrado que

el iloprost es un potente vasodilatador de la vasculatura arterial pulmonar y se ha visto que, durante la realización del cateterismo de cavidades derechas, es muy efectivo, ya que disminuye las presiones arteriales pulmonares y aumenta el gasto cardiaco. Se le ha comparado con el óxido nítrico y ha tenido resultados superiores a éste.³⁰

Otro estudio europeo, multicéntrico, al azar y controlado con placebo (*Aerosolized Iloprost Randomized Study AIR*)³¹ incluyó a 203 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa, clase funcional III y IV de la NYHA. Las causas eran, sobre todo, hipertensión arterial pulmonar primaria, secundaria a enfermedades de la colágena vascular, e hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica. Se administró iloprost a dosis de 2.5 a 5 mcg por inhalación 6 a 9 veces al día. Los puntos primarios combinados a evaluar fueron la tolerancia a la caminata durante seis minutos y la mejoría en la clase funcional de la NYHA. Respecto a la caminata de seis minutos, posterior a los tres meses de tratamiento, hubo mejora en el grupo de pacientes que tomaron iloprost; se reportó una diferencia de 36 m (57 m de diferencia en el subgrupo con hipertensión arterial pulmonar primaria) con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.004$). Se informó que se alcanzaron los puntos primarios combinados en 17% de los pacientes que recibieron iloprost, en comparación con la mejoría en sólo 4% de los pacientes del grupo placebo ($p = 0.007$). En la hemodinámica pulmonar hubo mejoría en el grupo que recibió iloprost ($p = 0.001$), posterior a las 12 semanas de tratamiento, en comparación con deterioro clínico importante en el grupo placebo.

Se concluye que el iloprost tiene respuesta variable individual en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, ya que algunas veces ha tenido efectos sostenidos y persistentes; sin embargo, en otros pacientes no sucede lo mismo. También se están realizando estudios que combinan iloprost con inhibidores de la fosfodiesterasa, cuyo objetivo principal es demostrar su eficacia terapéutica.

Beraprost. El beraprost es otro análogo de la prostaciclina que se administra por vía oral y tiene las siguientes características: el tubo digestivo lo absorbe rápido y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a la media hora de su administración, además de

tener vida media plasmática de 40 a 50 minutos. Al igual que con el iloprost, también se han reportado estudios no controlados preliminares y un ensayo clínico al azar y controlado con placebo. El primero de estos estudios no controlados, hecho por un grupo japonés, incluyó a 24 pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria y a 34 como grupo control; hubo mejoría en la supervivencia en el grupo de pacientes que recibió beraprost.³²

El estudio ALPHABET (*Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial*)³³ fue el primer ensayo clínico al azar, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó los efectos del beraprost. Sus objetivos eran valorar la eficacia y seguridad del medicamento en 130 pacientes con hipertensión arterial clase funcional II y III de la NYHA. Las dosis para los pacientes en el grupo del beraprost fueron de 180 mcg cuatro veces al día. El principal punto a evaluar fue la tolerancia al ejercicio durante seis minutos; otros puntos que se tomaron en cuenta fueron la mejoría respecto a la escala de disnea de Borg, la hemodinámica pulmonar y la clase funcional de la NYHA. Se reportó una mejoría estadísticamente significativa en la caminata de seis minutos en el grupo que tomó beraprost, mejoró en 25.1 m ($p = 0.036$), también mejoró la escala de disnea de Borg, en el mismo grupo ($p = 0.009$), mientras que en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria hubo diferencia en la caminata de seis minutos de 46.1 m ($p = 0.035$). No obstante, en general, no hubo mejoría estadísticamente significativa en cuanto a hemodinámica pulmonar y clase funcional. Se concluyó que el beraprost mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas en este tipo de pacientes, en particular los pacientes en clase funcional II y III. También hubo marcada respuesta en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria.

Se realizó un seguimiento, a largo plazo, del fármaco en otro estudio estadounidense, encabezado por Barst y colaboradores,³⁴ el cual incluyó a 116 pacientes con la enfermedad y clase funcional II y III, según la Organización Mundial de la Salud. La elección de los pacientes fue al azar, ya sea para recibir beraprost, a dosis media de 120 mcg cuatro veces por día, o placebo por 12 meses. El punto final primario fue la progresión de la enfermedad, por ejemplo, muerte, trasplante y res-

cate con epoprostenol. Se consideraron como puntos secundarios la capacidad de ejercicio, la hemodinámica pulmonar, la escala de disnea de Borg y la calidad de vida. En los pacientes que recibieron beraprost ocurrió un retraso en la progresión de la hipertensión arterial pulmonar de seis meses ($p = 0.002$); sin embargo, en los siguientes seis meses de seguimiento no ocurrió lo mismo. Hubo mejoría en la tolerancia al ejercicio, mejoró por 31 m en los primeros seis meses; pero no la hubo al evaluarla a los 9 y 12 meses, respectivamente. Se concluyó que hay efectos benéficos en fases tempranas de la enfermedad; sin embargo, éstos se atenúan con el tiempo, sin presentarse a los 12 meses.

En conclusión, el beraprost podría considerarse para los pacientes con hipertensión arterial leve o moderada, es decir, con clase funcional II o II de la NYHA. Quizá existan efectos benéficos adicionales en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria.

El iloprost inhalado y el beraprost oral se estudiaron en la década pasada con resultados que parecen ser alentadores. En la actualidad los organismos reguladores de la Comunidad Europea los analizan y se espera que, en breve, los aprueben para uso comercial.⁴

Antagonistas de los receptores de endotelina

El sistema de endotelinas representa una familia de péptidos, que constituyen una cadena de 21 aminoácidos y son producidos por una variedad de formas celulares. En la vasculatura arterial pulmonar la endotelina-1 es producida por el endotelio y el músculo liso arterial pulmonar. Es una de las isoformas más abundantes en el sistema cardiovascular y se produce a partir del propéptido endotelina-1 hasta llegar a endotelina-1, mediante la activación del sistema de enzimas convertidoras a endotelina-1.^{35,36} La endotelina-1 no se almacena en los gránulos secretorios de la célula endotelial; sin embargo, estímulos, como la hipoxia, el estrés de rozamiento, la isquemia, las lipoproteínas de baja densidad, la glucosa y la trombina pueden inducir la transcripción del ARN mensajero de la endotelina-1 para estimular, en cuestión de minutos, la síntesis y secreción de endotelina.

La vida media plasmática de la endotelina-1 es de aproximadamente 4 a 7 minutos y la excretan, en par-

ticular, los pulmones en 80 a 90%. Cuando se secreta puede unirse a los receptores que están en el músculo liso arterial pulmonar, mediante un mecanismo paracrino. La endotelina-1 tiene efectos vasoconstrictores, proliferativos y mitogénicos importantes,³⁶ que estimulan la producción de factores de crecimiento, factores de crecimiento derivados del endotelio, factores de crecimiento fibroblástico, y la potenciación del factor transformador beta y del factor de crecimiento derivado de plaquetas.³⁷ Entre los contrarreguladores o inhibidores endógenos de la endotelina-1 se encuentran el óxido nítrico, las prostaciclina, los péptidos natriuréticos auriculares y los estrógenos.³⁶

La endotelina-1 ejerce su mayor efecto vascular mediante la activación de dos distintos receptores: la endotelina-a y la endotelina-b, que se encuentran acopladas a proteínas G. Los receptores tipo endotelina-a se encuentran, sobre todo, en el músculo liso vascular, así como en el miocardio ventricular y auricular. Cuando llega a estimularse dicho receptor se inducen la vasoconstricción y proliferación celular, por medio del incremento del calcio intracelular.³⁶

Los receptores tipo endotelina-b se localizan, sobre todo, en el endotelio vascular, músculo liso vascular y macrófagos. Su activación estimula la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, lo cual previene la apoptosis. En estados fisiológicos hay equilibrio en la producción y eliminación de endotelina-1, y existe equilibrio en la activación de los dos receptores implicados. Sin embargo, en estados fisiopatológicos, como en la hipertensión arterial pulmonar, se ha visto que hay regulación a la alta de receptores tipo endotelina-b en el músculo liso arterial pulmonar. Se comportan como si fueran receptores tipo endotelina-a en situaciones fisiológicas, ya que amplifican señales vasoactivas o vasoconstrictoras, así como efectos proliferativos celulares; también hay regulación a la baja de receptores endotelina-b en el endotelio vascular.^{36,38}

Bosentan (Tracleer). El bosentan es el primer medicamento que tiene acción dual o mixta, es decir, actúa al inhibir de manera no selectiva a los receptores de tipo endotelina-a y endotelina-b. Se administra por vía oral y, hoy en día, es el fármaco más estudiado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.^{36,39}

Varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la hipertensión arterial pulmonar. El primero de ellos,

encabezado por Channick y colaboradores,⁴⁰ fue un ensayo clínico, doble ciego, al azar y controlado con placebo, el cual incluyó a 32 pacientes con hipertensión arterial pulmonar y clase funcional III o IV; 21 pacientes estuvieron en el grupo que recibió bosentan y 11 en el grupo placebo. Después de 12 semanas de tratamiento hubo incremento estadísticamente significativo en la tolerancia al ejercicio durante seis minutos en el grupo que recibió bosentan (se incrementó en 72 m), aunado a una mejoría en la hemodinámica pulmonar y el gasto cardiaco.

Más tarde se llevó a cabo el estudio BREATHE-1⁴¹ (*Bosentan: randomized trial of endothelin receptor antagonist therapy*) que dio seguimiento, a corto plazo con el fármaco, a 213 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, primaria y secundaria a enfermedades de la colágena vascular, entre las causas más importantes. Recibieron bosentan 144 pacientes (74 a dosis de 125 mg y 70 a dosis de 250 mg, dos veces al día) y 69 placebo. El punto primario a evaluar fue la tolerancia al ejercicio durante seis minutos; como puntos secundarios se consideraron los cambios en la escala de disnea de Borg, cambios en la clase funcional de la OMS y tiempo en que se manifestó el deterioro clínico. En la semana 16 del estudio los pacientes tratados con bosentan mostraron mejoría en la caminata y se estableció una diferencia de 44 m ($p = 0.001$) con el grupo placebo; asimismo, hubo efectos adicionales en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria. También se registraron la tolerancia y los efectos adversos del medicamento. Se reportó que las concentraciones de aminotransferasas hepáticas aumentaron, sobre todo en el grupo que recibió bosentan a dosis de 250 mg dos veces al día, y se demostró que era dosis-dependiente. Estos efectos adversos propiciaron que nueve pacientes descontinuaran el tratamiento.

Se concluyó que el bosentan es eficaz en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar y que se tolera muy bien a dosis de 125 mg dos veces al día, lo cual representa una alternativa terapéutica que abre, cada vez más, la brecha para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El estudio BREATHE-1 dio pie para que la FDA aprobara el bosentan y se convirtiera en el primer medicamento que se administra por vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.⁴

Se hizo un seguimiento, a largo plazo, en un subgrupo de pacientes del estudio BREATHE-1⁴² (29 pacientes), los cuales recibieron bosentan a dosis de 62.5 mg dos veces al día durante cuatro semanas, tiempo después se les incrementó a 125 mg dos veces al día durante un año. El objetivo del estudio fue valorar la eficacia del bosentan a largo plazo, y se valoraron como puntos principales la inocuidad a largo plazo, la tolerancia al ejercicio durante seis minutos, a la cuarta semana, y la frecuencia de suspensión del medicamento, debido a deterioro clínico importante. Se reportó que el fármaco mejoró la tolerancia al ejercicio en 12 meses, por una distancia de 45 ± 13 m, la hemodinámica pulmonar, la clase funcional de la NYHA, y la tolerancia aceptable de los pacientes. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que el bosentan tiene efectos sostenidos y que su administración a largo plazo es inocua y eficaz.

El BREATHE-2 fue un estudio al azar y doble ciego que evaluó la combinación de bosentan con epoprostenol intravenoso contra sólo epoprostenol intravenoso. Se realizó en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y clase funcional III de la NYHA, que requerían tratamiento con epoprostenol. Se eligieron 30 pacientes al azar y se usaron dosis similares de epoprostenol en ambos brazos; sin embargo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento combinado. No obstante, existe la posibilidad de que en algunos subgrupos de pacientes sí haya beneficio importante.⁴³

En un esfuerzo por ser más incisivos en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y tener blancos terapéuticos más específicos se ha creado un fármaco selectivo (sitaxsentan), que bloquea a los receptores del subtipo endotelina-a. Un estudio abierto, realizado por Barst y colaboradores,⁴⁴ reportó los efectos hemodinámicos y la tolerancia al ejercicio durante seis minutos en 6 niños y 14 adultos, quienes recibieron sitaxsentan a dosis de 100 a 500 mg dos veces al día durante 12 semanas. En relación con los parámetros hemodinámicos, la distancia se incrementó en casi 44 m, las presiones arteriales pulmonares sufrieron una caída del 17% y el índice cardiaco aumentó 22%.

El estudio STRIDE-1⁴⁵ (*Sitaxsentan to relieve impaired exercise in pulmonary arterial hypertension*) evaluó la

inocuidad y eficacia del sitaxsentan a dosis de 100 mg y 300 mg diarios contra placebo durante 12 semanas. Fue un estudio al azar y controlado con placebo en 178 pacientes. Los resultados referentes al punto primario (cambios en el porcentaje de volumen de oxígeno pico en las pruebas cardiopulmonares de ejercicio) fueron estadísticamente significativos para el grupo que recibió la dosis más alta de sitaxsentan (300 mg), más no para el grupo que recibió 100 mg/d. Se observó mejora importante para ambos grupos en la caminata de seis minutos y en la hemodinámica pulmonar.

En conclusión, los resultados de los estudios mencionados señalan que el bosentan es muy efectivo, y muestra diferencias estadística y clínicamente significativas con respecto a los puntos finales en cada uno de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se le podría considerar como tratamiento de primera línea en pacientes con hipertensión arterial pulmonar que no reaccionan a calcioantagonistas o que durante el reto terapéutico agudo fue negativo a una reacción vasorreactiva favorable. El costo anual del bosentan es aproximadamente de 35,000 dólares. De igual forma, los resultados de los estudios multicéntricos, para evaluar la eficacia e inocuidad de los antagonistas de los receptores selectivos de endotelina-1, han sido alentadores.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Las fosfodiesterasas representan un grupo de enzimas que participan en la hidrólisis del AMP y GMP cíclico. El AMP cíclico es responsable de la amplificación de las señales que promueven los mecanismos vasodilatadores de la prostaciclina; el GMP cíclico es responsable de promover los del óxido nítrico.⁴⁶

El sildenafil (Viagra®) que, en un inicio, se creó para el manejo de la disfunción eréctil, ha demostrado ser un vasodilatador selectivo de la vasculatura pulmonar.⁴⁶ Su mecanismo de acción radica en inhibir, de manera selectiva, la fosfodiesterasa tipo 5, lo que lleva a que se incrementen las concentraciones intracelulares del GMC y AMP cíclico. Se ha visto que el GMC cíclico también puede inhibir a la fosfodiesterasa tipo 3.⁴⁷ Un estudio, encabezado por Wilkens y colaboradores,⁴⁸ demostró que el sildenafil prolonga la acción vasodilatadora del iloprost inhalado, a dosis de 8.4 a 10 mcg. Se realizó, a corto plazo, en cinco pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria.

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con la combinación de dichos fármacos, en comparación con el iloprost individual, disminuyeron las presiones pulmonares y las resistencias vasculares pulmonares ($p = 0.009$). Otro estudio, en 13 pacientes con hipertensión arterial pulmonar de diversas causas, comparó los efectos del sildenafil con los del óxido nítrico. Se reportó disminución en las resistencias vasculares pulmonares, similares con ambos fármacos, y que la combinación de estos dos agentes fue mucho mejor que con cualquiera de los dos por separado ($p = 0.003$).⁴⁹ No hubo ninguna modificación importante en las resistencias vasculares periféricas sistémicas, pero sí incremento significativo en las concentraciones intracelulares de GMC cíclico, tanto con el óxido nítrico inhalado como con el sildenafil ($p = 0.0001$).

Ghofrani y colaboradores⁵⁰ hicieron un ensayo clínico al azar y abierto para evaluar la eficacia e inocuidad del sildenafil individual y en combinación con el iloprost. Se realizó en 30 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa en clase funcional III y IV de la NYHA, en la unidad de cuidados intensivos; se incluyó un subgrupo de 16 pacientes con hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica. Todos los pacientes recibieron óxido nítrico inhalado e iloprost inhalado (2.8 mcg), después se eligió al azar para recibir 12.5 mg de sildenafil, 50 mg de sildenafil, 12.5 mg de sildenafil más iloprost ó 50 mg de sildenafil más iloprost. A todos se los monitoreó en la unidad de cuidados intensivos con un catéter de Swan-Ganz, durante la cateterización de las cavidades derechas, con mediciones a los 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos, en los grupos con tratamiento combinado. El iloprost y el sildenafil demostraron eficacia similar, así como menor potencia que cualquiera de los regímenes de tratamiento combinado. El grupo que recibió sildenafil a dosis de 50 mg más iloprost demostró tener reducción estadísticamente significativa en los parámetros hemodinámicos. No hubo repercusiones ni efectos adversos. Se llegó a la conclusión de que aun cuando el número de pacientes fue muy reducido y la evaluación del medicamento fue a corto plazo, éste resultó ser eficaz e inocuo; así como que hay una acción sinérgica entre el iloprost y sildenafil.

Michelakis⁵¹ y su equipo de trabajo evaluaron los efectos del sildenafil a tres meses (50 mg cada ocho horas) en un grupo de cinco pacientes con hipertensión arterial pulmonar (cuatro con hipertensión arterial pulmonar primaria y uno con síndrome de Eisenmenger) en clase funcional II y III; todos recibieron tratamiento convencional, previo a la administración del sildenafil. Los valores que se mostraron antes del tratamiento y después de éste, en relación con la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica pulmonar, fueron satisfactorios, estadísticamente significativos y sin cambios en la presión arterial sistémica; sin embargo, se demostraron cambios estructurales en el ventrículo derecho, llevados a cabo por resonancia magnética nuclear, con disminución del grosor de su pared.

La importancia que han tenido estos estudios y los reportes de casos en la bibliografía mundial, sobre el uso del sildenafil en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar, ha dado paso a la realización de un estudio multicéntrico internacional, que comprende a más de 25 países y 240 pacientes para evaluar la efectividad de tres dosis diferentes de sildenafil. Los pacientes tienen hipertensión arterial pulmonar primaria asociada con enfermedades de la colágena vascular. La meta o punto final o primario es valorar la tolerancia al ejercicio durante seis minutos; las metas secundarias son cambios en la calidad de vida y en la hemodinámica pulmonar. En este estudio participa el departamento de cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, considerado uno de los centros de reclutamiento de pacientes y encabezado por el Dr. Julio Sandoval y su equipo de trabajo.

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad relativamente frecuente, devastadora y con mal pronóstico, a largo plazo, si no se detecta y clasifica a los pacientes de manera temprana y adecuada. Hay que valorar su mejor opción terapéutica con base en el reto farmacológico agudo (figura 1). Los nuevos fármacos han dado un paso muy importante en el progreso del tratamiento de la enfermedad, y cada vez es más fácil su obtención y administración (como es el caso del bosentan y beraprost administrados por vía oral). Algunas de las nuevas estrategias de manejo no están

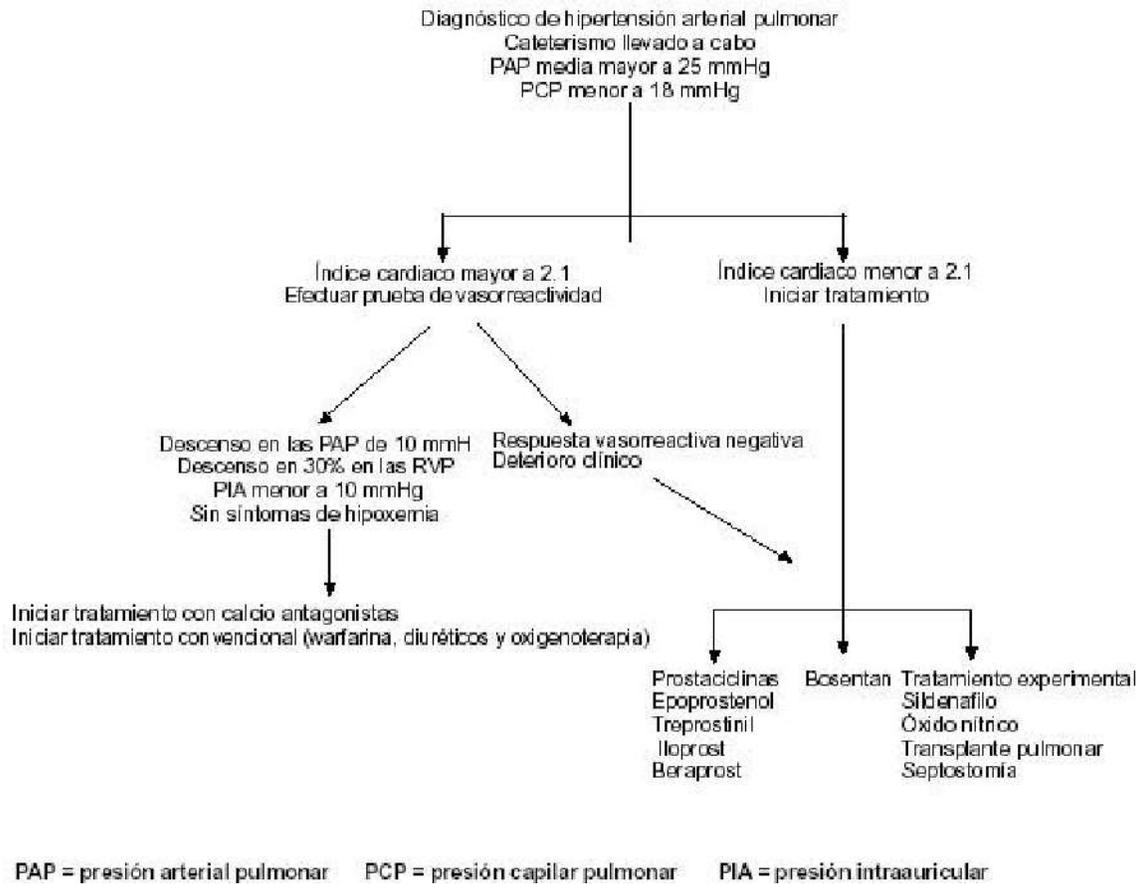


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

disponibles en el país; sin embargo, el uso de sildenafil en la hipertensión arterial pulmonar podría ser benéfico para la población mexicana. Se podrían abatir costos, ya que los tratamientos nuevos tienen la desventaja de ser muy caros; otra ventaja es que podría haber más apego al tratamiento y menos efectos indeseables, como en el caso del epoprostenol en bomba de infusión, que requiere cuidado excesivo y expertos en el mantenimiento y limpieza de las bombas, para su adecuado funcionamiento, sin ocasionar efectos deletéreos y letales para los pacientes. Dichos tratamientos han dado un paso importante en la su-

pervivencia de los pacientes y cada vez es menor la utilización de métodos agresivos e invasores, como la septostomía atrial o el transplante pulmonar, el cual podría traer complicaciones más serias. Los resultados de los estudios multicéntricos, publicados hasta el día de hoy, son alentadores y los estudios que están por salir son prometedores con base en lo publicado anteriormente. Sería interesante poder realizar estudios comparativos entre diferentes tratamientos combinados para evaluar la mejor opción terapéutica y establecer la mejor alternativa en cada subtipo de paciente.

REFERENCIAS

1. Porres AM, Ixcamparij RC, Porres MM, Mateo de Acosta DA. Hipertensión pulmonar primaria. *Rev Esp Med-Quir ISSSTE* 2002;7:14-22.
2. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "work in progress". *Circulation* 2000;102:2781-91.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
4. Pulido T. ¿Qué es lo nuevo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar? *Arch Cardiol Mex* 2003;73:S121-4.
5. British Thoracic Society Guidelines and Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86:S1-13.
6. Chatterjee K, De Marco T, Alpert JS. Pulmonary hypertension: hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002;162:1925-33.
7. Olschewski H, Rose F, Grunig E, Ghofrani A, et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med* 2001;138:367-77.
8. Fisherman AP, McGoon MD, Chazova IE, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. In: Primary pulmonary hypertension: executive summary of the World Symposium on primary pulmonary hypertension. Rich S, editor. Geneva: World Health Organization, 1998.
9. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1998;114:S208-12.
10. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of the endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
11. Tuder RM, Cool CD, Gearci MW, Wang J, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
12. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-9.
13. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001;345:319-24.
14. Deng Z, Morse JH, Slager S, Cuervo N, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH-1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.
15. Tuder RM, Yeager ME, Geraci MW, Golpon HA, et al. Severe pulmonary hypertension after the discovery of the familial primary pulmonary hypertension gene. *Eur Respir J* 2001;17:1065-9.
16. Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, et al. Altered growth response of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor beta-1 and bone morphogenetic proteins. *Circulation* 2001;104:790-5.
17. Yeager M, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2001;88:E2-11.
18. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, Wang J, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 1998;98:1400-6.
19. Rabinovitch M. Linking a serotonin transporter polymorphism to vascular smooth muscle proliferation in patients with primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1109-11.
20. Gildea TR, Arroliga AC, Minai OA. Treatments and strategies to optimize the comprehensive management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Clev Clin J Med* 2003;70:S18-27.
21. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, et al. A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:1269-75.
22. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
23. Rich S, Brundage BH. High dose calcium channel blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135-41.
24. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
25. McLaughlin VV, Meyer PM, Rich S. Optimal dosage range of prostacyclin for patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A458.
26. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
27. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
28. Simmoneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double blind randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
29. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:435-43.
30. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolised iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176-82.
31. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
32. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Kyotani S, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
33. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Ma-

- nes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
34. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25.
 35. Levin ER. Endothelins. In: Epstein FH, editor. Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 1995;333:356-62.
 36. Rich S, McLaughlin VV. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:2184-90.
 37. Yang Z, Krasniei N, Luschner TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ET-A and ET-B receptor blockade. *Circulation* 1999;100:5-8.
 38. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene SL, Bull TM, et al. The pathophysiology of pulmonary hypertension: the endothelium. *Clin Chest Med* 2001;22:405-18.
 39. Cheng JWM. Drug highlight: Bosentan. *Heart Dis* 2003;5:161-9.
 40. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins I, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
 41. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
 42. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1 year follow up study. *Chest* 2003;124:247-54.
 43. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Safety and efficacy of bosentan combined with epoprostenol in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A441.
 44. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an oral endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1860-8.
 45. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan, a selective ET-a antagonist improves cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A273.
 46. Dweik RA. Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator (commentary). *Lancet* 2002;360:286-7.
 47. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, et al. Use of sildenafil (viagra) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999;99:168-77.
 48. Wilkens H, Guth A, Koenig J, Forestier N, Cremers B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
 49. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
 50. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
 51. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Chen Wu X, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-9.

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



El consumo de etanol incrementa los riesgos de cáncer bucal

Aileen Bueno Cardoso,* José Gutiérrez Salinas,** José Antonio Morales González***

RESUMEN

El alcoholismo es una enfermedad que ocupa uno de los principales lugares de morbilidad en el mundo entero. En la actualidad, se sabe que el consumo de etanol es más frecuente en la población joven, lo que produce una exposición más temprana a este tóxico y, por consecuencia, una tendencia a sufrir alguna enfermedad por alcoholismo más pronto. De esta forma, el consumo crónico de etanol ha demostrado ser un factor de riesgo para que personas entre 40 y 65 años de edad padezcan cáncer bucal. El etanol puede oxidarse en la cavidad bucal por la enzima alcohol deshidrogenasa clase III. Esta oxidación produce alteraciones en el metabolismo oxidativo general de las células de la mucosa oral y se cree que, con el tiempo, en esta alteración metabólica puede desencadenar una modificación en la regulación celular que termina por provocar cáncer en la cavidad bucal.

Palabras clave: alcohol, cáncer bucal, neoplasia, célula.

ABSTRACT

Alcoholism is an illness with a high index of morbidity in the world. Nowadays, it is known that the consumption of ethanol is more frequent among young people, so, this premature exposure produces an early tendency to develop some pathologies due to ethanol. Thus, chronic consumption of ethanol is a strong cause or risk to develop oral cancer in 40-65 year-old persons. Ethanol is oxidized in the oral cavity by means of the class III enzyme alcohol dehydrogenase. This oxidation of ethanol produces an alteration to general oxidation system in the cells of the oral cavity. It is believed that the metabolic changes produces a deregulation in cell proliferation process and finishes with the development of oral cancer.

Key words: oral cavity, cancer, alcoholism, cell.

El cáncer de la cavidad oral es una enfermedad que ocupa el sexto lugar entre los diferentes tipos de cáncer en el mundo.^{1,2} El cáncer de boca constituye el 3% de los tumores malignos que afectan principalmente a varones en una relación de 2 a 1 con respecto a las mujeres,^{3,4} y se ha señalado que entre los factores de riesgo para desarrollar cáncer bucal se encuentran el tabaquismo y el

alcoholismo;⁵ sin embargo, no se conoce el mecanismo exacto de estos factores en la evolución de esta enfermedad. La participación del alcoholismo como factor importante en el cáncer de boca ha sido de interés reciente en el mundo, ya que se reporta que existen pacientes con cirrosis hepática alcohólica con características atróficas en la mucosa bucal (eritema, pérdida de capas superficiales y glositis) que hacen pensar en la aparición de una tumoración a largo plazo.⁶

Según algunas investigaciones recientes,⁷ las alteraciones en la mucosa bucal comienzan muy temprano en la vida del alcohólico potencial (a los 18 años de edad). Si su conducta alcohólica no se modifica, la mortalidad y morbilidad por cáncer de boca tiende a aumentar con respecto a la población total.

En México es escasa la información con respecto a la epidemiología sobre la frecuencia del cáncer de la cavidad bucal y su relación con el consumo crónico de alcohol, a pesar de que el consumo de este tóxico se ha incrementado de manera importante en la población en general, y entre los jóvenes en particular.

* Laboratorio de bioquímica médica. Carrera de médico cirujano, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

** Laboratorio de bioquímica y medicina experimental. Unidad de investigación biomédica, división de investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Profesor de fisiología, Facultad de Odontología, UNAM.

Correspondencia: Dra. Aileen Bueno Cardoso. Laboratorio de bioquímica médica. Carrera de Médico Cirujano. Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Av. De los Barrios Núm. 1, Los Reyes, Iztacala, Estado de México, CP 54090. E-mail: tlaspualtecatl@yahoo.com
Recibido: enero, 2004. Aceptado: febrero, 2004.

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

CÁNCER BUCAL

El cáncer se define como una proliferación incontrolable de las células que trae como consecuencia la morbilidad o mortalidad de la persona que lo padece. Esta proliferación acelerada de las células ocasiona que doblen su número en menor tiempo en comparación con las células normales, por lo que llega un punto en el que se pone en peligro la integridad del órgano y más si origina una metástasis que afecte a otro órgano.³

El cáncer en la cavidad bucal se incluye en la clasificación internacional de enfermedades publicada por la OMS en 1998. De igual manera que otros tipos de cáncer, su incidencia es alta entre los adultos mayores, con un promedio de edad diagnóstica de 45 años de edad, que se considera como edad productiva. Esta incidencia ha decrecido con respecto a la edad en que se han encontrado datos de alteraciones morfológicas de las células de la mucosa bucal en personas de alrededor de 35 años de edad.⁸

Los sitios de alto riesgo para la aparición de cáncer de boca incluyen: la superficie ventrolateral de la lengua, la parte anterior del piso de la boca, las encías, los labios, principalmente la comisura y el paladar blando (cuadro 1).⁹

Cuadro 1. Correlación de la edad de incidencia y del sitio de aparición del cáncer en la cavidad bucal

| <i>Zona de riesgo de cáncer bucal</i> | <i>Edad de incidencia</i> |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Ventrolateral de la lengua | 30 |
| Piso de la boca | 47 |
| Encías | 35 |
| Labios y comisuras labiales | 52 y 64 |
| Paladar blando | 57 |

Un reporte de 1991 de la Sociedad Americana de Cancerología de Estados Unidos, muestra que 5% de todos los casos de tumores malignos correspondían a tumores de la cavidad bucal y cerca del 95% de todas las lesiones cancerosas de la boca corresponden a carcinoma de células escamosas.¹⁰

La causa exacta del cáncer bucal se desconoce; sin embargo, se reconocen algunos factores asociados, como la exposición a sustancias carcinogénicas: tabaco y alcohol, probablemente.

Que el consumo crónico de alcohol incremente el riesgo de padecer cáncer de boca es aún polémico ya

que la mayor parte de los estudios señalan al alcohol como un factor coadyuvante del tabaco y no un factor causante principal.

Otros factores de riesgo que se han reportado incluyen: el papel de la susceptibilidad inmunológica, hábitos nutricionales, ocupación del sujeto, uso de irritantes dentoperiodontales e infecciones virales.¹¹ Se dispone de información que demuestra la existencia de cáncer de la mucosa bucal en sujetos que tienen como único antecedente el consumo crónico de alcohol.⁷

El cáncer de la cavidad bucal con frecuencia lo identifica el cirujano dentista por lo que su papel es importante en el equipo de salud para localizar y tratar a los sujetos que padecen esta enfermedad.

CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN CANCEROSA

La lesión se inicia como una costra o úlcera que no cicatriza. Los síntomas que aparecen son mínimos y no suele doler. Pueden aparecer síntomas en caso de infección. La lesión se extiende con rapidez a los ganglios linfáticos del cuello que aumentan de tamaño y forman adenopatías. Esto indica que las células malignas se han extendido a otros tejidos. El cáncer de labio es frecuente, en especial entre los fumadores de pipa y puros, aunque también en quienes fuman cigarrillos. En las personas que ingieren en forma crónica etanol¹² el cáncer en la parte ventrolateral de la cavidad oral es el predominante.

Las personas que además de fumar consumen alcohol en exceso, tienen mayores posibilidades de padecer cáncer bucal, lo que se ha demostrado con amplios estudios en sujetos en los que se unían estos dos factores. Este tipo de lesiones puede diagnosticarse a tiempo, sobre todo si se localizan en los labios y la boca; estas alteraciones se observan tempranamente por lo que puede instaurarse un tratamiento adecuado, en comparación con lesiones que se localizan más internamente. Sin embargo, el diagnóstico temprano de estas lesiones no se realiza en nuestra comunidad porque no se tiene un sistema de prevención primaria, como ocurre en los países del primer mundo en donde los tumores se diagnostican tempranamente por el dentista. El tratamiento de un tumor de la cavidad oral es difícil y requiere intervención quirúrgica y quimioterapia, por lo que su diagnóstico temprano debe ser prioritario.¹³

ETANOL

Desde la antigüedad se sabe que el etanol se obtiene de la fermentación de los azúcares contenidos en granos y frutos.¹⁴ El etanol se obtiene por destilación, es un producto que contiene 95% de etanol y 5% de agua, así tiene uso comercial. Su punto de fusión es de -114.1 °C, el de ebullición de 78.5 °C, su densidad relativa es 0.789 a 20 °C.

El hombre ha ingerido alcohol desde tiempos inmemoriales y, como droga, tiene un alto poder adictivo, lo que hace que la sociedad lo consuma en forma habitual; su amplia tolerancia social y la facilidad para adquirirlo lo convierten en una sustancia de uso doméstico que provoca una enfermedad crónica-adictiva llamada alcoholismo.

En 1999 la Organización Mundial de la Salud definió el alcoholismo crónico como: la ingestión diaria o al menos en cinco a seis días a la semana y más de 100 mililitros de alcohol cada día. Esta cantidad de etanol equivale a más de un cuarto de litro de cualquier bebida destilada (tequila, vodka, whisky, ginebra), por ejemplo, una copa (pequeña) de bebida destilada

(tequila, whisky, vodka, ginebra) contiene entre 40 y 50% de alcohol; una copa de vino de mesa, 12%.

El alcoholismo es el resultado de la dependencia emocional y física al alcohol. En esta enfermedad se combinan factores psicológicos y fisiológicos que propician la dependencia a esta sustancia.

Según datos epidemiológicos de la OMS, el consumo habitual de etanol ha aumentado en forma importante a partir del año 2000 entre las mujeres y los jóvenes, por lo que se han elevado de manera exponencial los problemas médicos y no médicos entre estos grupos.

METABOLISMO DEL ETANOL EN LA CÉLULA

El metabolismo del etanol se realiza por tres sistemas bien definidos.

1. Sistema del alcohol deshidrogenasa (ADH)
2. Sistema de la catalasa
3. Sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS, por sus siglas en inglés: *Metabolic Ethanol Oxidation System*).

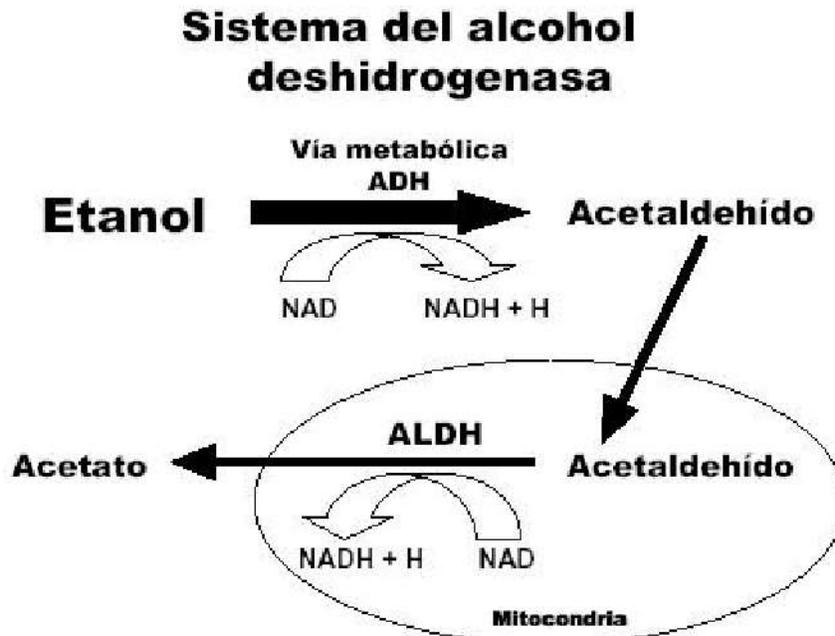


Figura 1. Esquema del sistema del alcohol deshidrogenasa. Se muestra la principal vía de oxidación del etanol en el citosol y en la mitocondria. ADH: enzima alcohol deshidrogenasa; ALDH: enzima aldehído deshidrogenasa.

De estos tres sistemas, el más importante es el del alcohol deshidrogenasa (figura 1); sin embargo, los otros dos sistemas (MEOS y la catalasa) también intervienen en la producción de acetaldehído, que se convierte en acetato por intervención de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), así como el acetato, que es el resultado final del metabolismo del etanol y que se libera en la sangre para metabolizarse hasta CO_2 en los demás tejidos periféricos.^{15,16} En el interior de la célula, el etanol experimenta dos procesos oxidativos que lo convierten en acetato. El primer paso oxidativo se produce básicamente en el citosol por la ADH y, luego, en los microsomas y los peroxisomas por el MEOS y la catalasa respectivamente, para dar como resultado acetaldehído y NADH o NADP a partir de nicotinamida adenín dinucleótido (NAD^+) o de nicotinamida adenín dinucleótido fosfato reducido (NADPH), que actúan como coenzimas aceptando o cediendo electrones. El segundo paso oxidativo consiste en la formación de acetato a partir del acetaldehído por la enzima ALDH, que utiliza como coenzima NAD^+ produciendo NADH, y contribuye al desequilibrio redox. Este segundo paso se realiza en la mitocondria y el citosol.¹⁷ El resto del etanol se metaboliza en otros tejidos (estómago, riñón, músculo, pulmón, etc.), principalmente por la acción de la ADH.

Además de estos sistemas principales de oxidación del etanol, se han descrito otros de eliminación, pero que en el metabolismo su contribución es escasa,^{18,19} estos sistemas son: oxidación no enzimática del etanol,¹⁷ metabolismo no oxidativo, reacciones de esterificación, entre otros.²⁰

MECANISMO DE DAÑO EN LA CAVIDAD BUCAL POR ETANOL

Existen varias hipótesis que tratan de explicar la aparición del cáncer de boca por el consumo habitual de etanol, pero ninguna se ha probado por completo.

Una relaciona los efectos deshidratantes en la mucosa oral que provoca el etanol al incrementar la susceptibilidad de las células a los carcinógenos contenidos en las bebidas alcohólicas (nitrosaminas e hidratos de carbono modificados).

Otro mecanismo probable incluye al acetaldehído que por ser más activo que el etanol, desde el punto de

vista químico, puede interrelacionarse con los nucleótidos de las células de la cavidad bucal y provocar daños irreversibles al ADN, alterando el proceso mitótico de las células y provocando la aparición de cáncer.

Si se parte de la premisa de que el etanol es tóxico para cualquier tejido, ya que sus características químicas de molécula polar le permiten interactuar con los componentes lipídicos de la membrana celular, lo que provoca el desequilibrio estructural y afecta la función y estructura de la mucosa bucal de manera importante, vuelve a la célula más vulnerable al ataque de otros agentes o factores que alteran su metabolismo.²¹

Estas hipótesis no comprobadas han tenido poco apoyo, puesto que se ha cuestionado el hecho de que la bebida alcohólica permanece durante un tiempo muy breve en la cavidad bucal como para provocar algún tipo de daño; sin embargo, el estudio de Bueno-Cardoso y sus colaboradores²² con ratas que consumieron etanol de forma continua en el agua de bebida, demostró que existen cambios histológicos en la mucosa oral (figura 2).

En la figura 2A se observa una muestra de la mucosa de la cavidad bucal obtenida de ratas sin consumo de alcohol (control). La figuras 2B a 2D muestran los cambios histológicos en la mucosa de la cavidad bucal en ratas que consumieron etanol en el agua de bebida durante cuatro, seis y ocho semanas respectivamente. La figura 2B (cuatro semanas) muestra zonas de inflamación así como de acantosis. En la figura 2C (seis semanas) se observa incremento de la acantosis e inflamación, con aumento en la cantidad de queratina. El daño es tan importante en la mucosa y los tejidos que provoca un proceso ulceroso (figura 2D). Los datos anteriores demuestran que la ingestión de etanol puede provocar, en un corto plazo (ocho semanas), cambios morfológicos en la mucosa de la cavidad oral que, a su vez, se relacionan con cambios metabólicos que probablemente desencadenan una alteración celular que promueva la aparición, a largo plazo, de cáncer;²³ lo que destaca que el alcohol por sí mismo e ingerido en forma habitual promueve alteraciones en casi la totalidad de los órganos.

EPIDEMIOLOGÍA

Numerosos estudios epidemiológicos demuestran que el consumo crónico de etanol es un factor importante

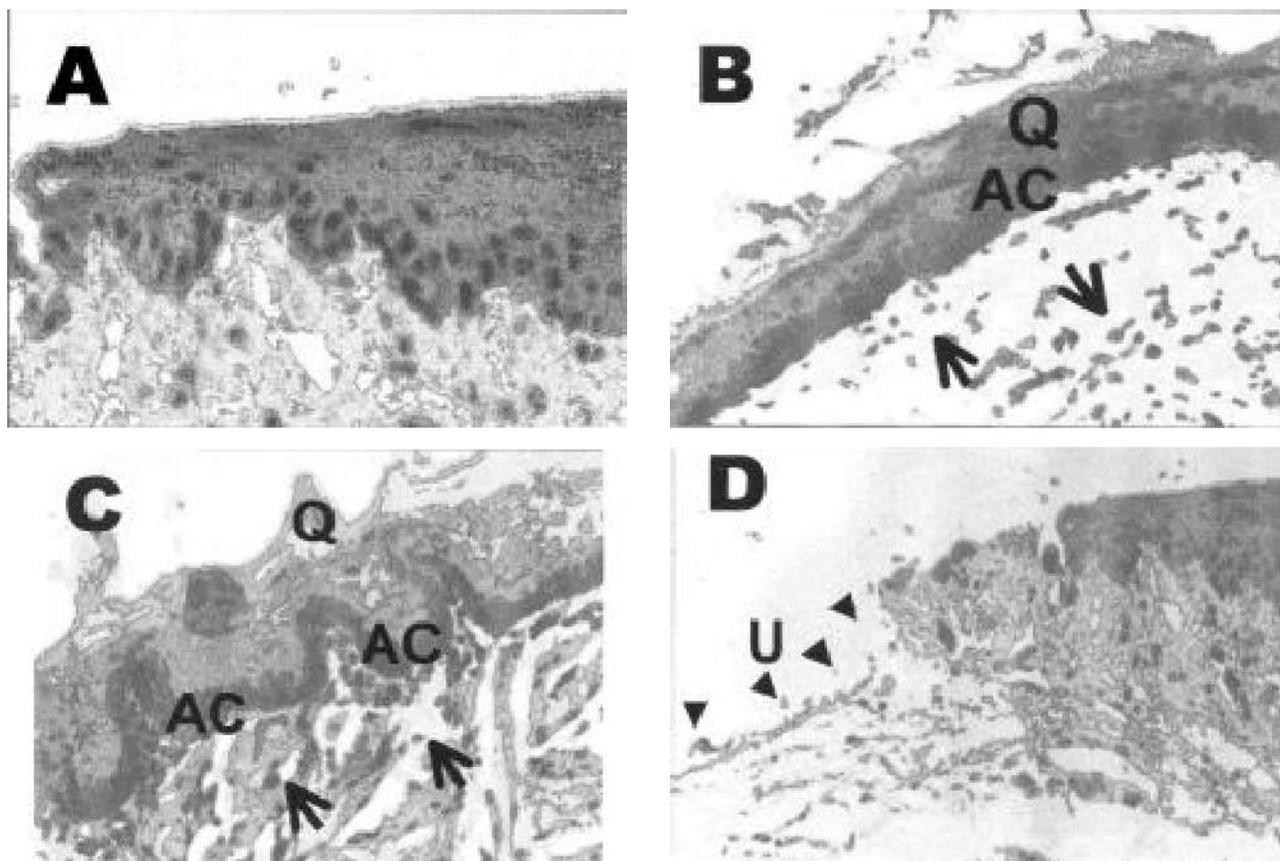


Figura 2. Fotomicrografías de la mucosa de la cavidad oral de ratas con consumo de etanol. Las muestras se obtuvieron de ratas que ingirieron etanol hasta por ocho semanas en el agua de bebida. Los cortes están teñidos con hematoxilina-eosina con aumento de 40X. Figura A: control. Las figuras B, C y D corresponden a un procedimiento de cuatro, seis y ocho semanas respectivamente. Queratina (Q), acantosis (AC), úlcera (U y punta de flecha), inflamación (flechas).

para el cáncer bucal. Además, el factor de riesgo aumenta cuando la ingestión de este tóxico se acompaña de tabaquismo que, por sí mismo, es un factor de riesgo para una lesión cancerosa.¹⁷

En algunos países como España, India, China, Inglaterra e Italia se han hecho estudios epidemiológicos en los que los resultados han dado pruebas de que el consumo habitual de etanol es un factor de riesgo importante para la aparición de cáncer bucal.¹² En Latino América, por ejemplo, los servicios de salud de Puerto Rico informaron que en 1997 aumentó la tasa de mortalidad por cáncer bucal. En cambio, en México no existen suficientes estudios al respecto, a pesar de que nuestro país ocupa el sexto lugar en el mundo con problemas de alcoholismo. Lo anterior se debe, en parte, a que no existen registros confiables respecto a los problemas de alcoholismo de nuestra población; por lo

tanto, no hay datos exactos como para correlacionar si la ingestión de etanol es un factor importante en la aparición de cáncer de la cavidad bucal, a pesar de que se ha demostrado que el consumo de alcohol y los problemas por alcoholismo crónico han aumentado de manera muy significativa, sobre todo, entre la población joven de nuestro país.

CONCLUSIONES

En México se desconoce el verdadero impacto del cáncer bucal debido a la falta de registros y estudios poblacionales que reflejen la realidad nacional. De igual forma, la falta de estudios epidemiológicos que correlacionen la aparición de cáncer bucal con la ingestión habitual de etanol, limitan la perspectiva de este problema de salud.

Estudios experimentales hechos por este grupo de trabajo han demostrado que existen alteraciones importantes en la morfología (inflamación, acantosis, queratosis y ulceración) de la mucosa bucal en ratas que ingirieron etanol hasta por ocho semanas. Estos estudios hacen pensar que la ingestión de etanol promueve alteraciones morfológicas que pueden lesionar, en forma permanente, la mucosa bucal y tal vez estas lesiones evolucionan a cáncer.

El cáncer de la mucosa de la cavidad bucal puede llegar a ser un problema de salud en la población que consume etanol de manera sistemática. Los pocos datos epidemiológicos y los cortos estudios experimentales realizados así lo señalan. Por ello, deben establecerse campañas preventivas, pero sobre todo, fomentar la educación para la salud entre los dentistas y demás personal de salud, para que identifiquen e informen cualquier tipo de lesión o anomalía en la cavidad oral. Además, debe ponerse atención al hecho de que la población en general inicia el consumo de etanol a edades cada vez más tempranas, lo que aumentará los problemas de salud derivados del alcoholismo, lo que representará que se eleven los gastos económicos y sociales en nuestra población.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo recibió apoyo parcial con el donativo IN211402-3 del PAPIIT-DGAPA, UNAM.

REFERENCIAS

1. Elwood JM, Pearson JC, Skippeson SM. Alcohol, smoking social and occupation factors in the etiology of cancer of the oral cavity. *J Clin Oncol* 1999;34:603-16.
2. Bouchardy C, Ward P, Dayer, Benhamou. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Nat Cancer Inst* 1999;90:937-8.
3. McKeigeue PM, Karmi G. Alcohol consumption and tobacco and their relevance to oral cancer control amongst people from minority ethnic communities in the south Thames health region, England. *Cancer* 2000;25:214-23.
4. Kahan GC, Wynder E. Type the alcohol beverage and oral cancer. *Int J Cancer* 2000;11:1219-40.
5. Campisi C, Marggoitta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *J Oral Pathol Med* 2001;30:223-31.
6. Schwartz Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *J Oral Oncol* 2001;33:302-12.
7. Fraumeni Jr, Lea C, Harty Neil E, Caporaso, Richard B, Dedorah MW. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Med* 1999;22:1698-507.
8. Moreno JK, De Stefani E, Boyd NM. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case control study in Uruguay. *Oral Oncol* 2000;34:99-129.
9. Kabat GC, Wynder EL. Type the alcohol beverage and oral cancer. *J Cancer* 1998;43:190-209.
10. Winder P, Diehl G, Laskaris V, Duglas P. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *Lung Cancer* 2002;16:192-202.
11. Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R, Garfinkel L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1999;52:530-45.
12. Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M, Garson N. Adenocarcinomas of the esophagus and cardia medical conditions tobacco, alcohol and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2002;5:178-85.
13. Silverman S, Shillitoe E. Oral cancer etiology and predisposing factors. *Oral Cancer 2nd ed.* New York: The American Cancer Society, 1990;pp:7-39.
14. Velasco R, Isselbacher KJ. Manifestaciones bucales de enfermedad. Tumores malignos de cabeza y cuello producidos por el alcohol. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1999(16);pp:123-9.
15. Lieber CS. Metabolism of alcohol. Medical and nutritional complications of alcoholism. New York: Plenum Medical Book Company, 1994(1);pp:32-78.
16. Kenedy M, Coutelle C, Ward PJ, Fleury B, Quattrocchi P, Waziers I. Human cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) from genotype to phenotype. *Pharmacogenetics* 1997;6:203-11.
17. Harty LC, Caporaso NE, Winn D M, Bravo Otero E, Blot WJ, Kleinman DV, et al. Alcohol deshydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *Int J Cancer* 1997;17:796-9.
18. Trurman RG, Handler JA. New perspectives in catalase dependent ethanol metabolism. *J Med* 1989;20:679-88.
19. González-Calvin JL, García-Sánchez A, Bellot V, Muñoz-Torres M, Raya-Alvarez E, Salvatierra-Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *J Alcoholism* 1993;28:571-82.
20. Stephen M, Constance M, Horgan J, Meters A, Donald S. Effects of managed care on alcohol and other drug (AOD) treatment. *J Med* 2002;26:416-23.
21. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *J Hepatol* 2000;6:502-15.
22. Bueno-Cardoso A, Gutiérrez-Salinas J, Morales-González JA. Posible mecanismo de inducción de cáncer en la mucosa bucal por el etanol a través de la enzima alcohol deshidrogenasa. Tesis 2003.
23. Albanes D, Winick M. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? *J Cancer* 1998;80:772-81.



Uso adecuado de antibióticos: única alternativa para disminuir la resistencia bacteriana

Luis Javier Casanova Cardiel*

Los antibióticos se consideran un milagro, pero a decir de los expertos, el milagro está por acabar con el milagro. El tiempo que llevamos de utilizar antibióticos, 60 años aproximadamente, ha sido suficiente para seleccionar cepas bacterianas que se han convertido en verdaderos problemas cuando afectan a pacientes en el hospital; en algunos casos, estas cepas bacterianas son resistentes a todos los antibióticos disponibles. Es por esto que la resistencia bacteriana es una preocupación mundial.¹

El problema es tan grave que en la Cámara de los Lores en Inglaterra y en el Congreso de Estados Unidos se discute el tema y se toman acciones para prevenir el uso indiscriminado de antibióticos. En los países en vías de desarrollo el tema se soslaya por diversas razones. Alrededor del mundo se reconoce (OMS *dixit*) que la única alternativa para frenar el aumento de resistencia bacteriana es el uso adecuado de los antibióticos.

El desarrollo de nuevos antibióticos se ha convertido en un círculo vicioso: el uso indiscriminado de éstos hace que se seleccionen cepas bacterianas resistentes, lo que genera la necesidad de un nuevo antibiótico que resuelva el problema.

Es evidente que se requiere otro enfoque para el tratamiento de enfermedades infecciosas (intronés,² secuencias antisentido,³ péptidos naturales,^{4,5} inmunoterapia,^{6,7} y otras), pero mientras estas líneas

de investigación dan frutos, lo único que queda es cuidar que la prescripción de antibióticos sea correcta.⁸

¿Por qué en nuestro país se prescriben mal los antibióticos? Se identifican al menos cinco razones, todas relacionadas entre sí: 1) deficiencia en la formación universitaria: en esta época de calidad y globalización los productos universitarios rara vez son cotizables en el mercado, sobre todo por la insuficiencia de práctica clínica óptima durante la carrera universitaria; el tiempo teórico-práctico dedicado al estudio y uso adecuado de antibióticos es limitado y con frecuencia está a cargo de docentes sin experiencia clínica, y cuando ésta se subsana, la experiencia clínica está supeditada a intereses comerciales. Los alumnos aprenden vicios de sus maestros. 2) Escasa educación médica continua que no garantiza la actualización en conocimientos, lo cual es una exigencia en la práctica de la medicina; la mayor parte de los congresos de las asociaciones médicas, que deberían ser foro para la discusión de problemas entre iguales, se acompañan de una gran carga comercial. 3) La industria farmacéutica que, en conjunto con los llamados líderes de opinión, promueve los antibióticos del momento, nunca sustentados en problemas reales, sino siempre problemas trasplantados o creados. 4) Escaso desarrollo de la microbiología, ya que ésta sólo se ha desarrollado en pocos centros, cuando es la piedra angular para saber qué se está tratando. En los lugares donde se cuenta con laboratorio de microbiología es común que éstos trabajen en concierto con la industria para favorecer el consumo de los antibióticos de moda. La carencia de información local hace que el consumo de antibióticos no tenga sustento, validando todo empirismo. 5) Escasa información médica en la sociedad; en general, la sociedad mexicana vive en la superficialidad y el engaño; no hay conocimientos bá-

* Médico internista e infectólogo. Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Luis Javier Casanova Cardiel. Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, CP 06720, México, DF. E-mail: hinfecto@hotmail.com
Recibido: enero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

sicos para frenar la autoprescripción y el consumo de antibióticos en forma innecesaria.

Los factores mencionados se ven reforzados por la incapacidad que hay en nuestro medio para evaluar el efecto de determinadas conductas prescriptivas. Dado que no hay nadie que vigile qué pasará con determinado antibiótico, éstos se recetan con impunidad.

¿CUÁLES SERÍAN LAS SOLUCIONES?

Hay que estudiar los antibióticos e identificar la información que tenga sesgo comercial; es posible trabajar con la industria farmacéutica, pero no para la misma.

Los informes de los laboratorios de microbiología clínica, además de determinar la sensibilidad a los diferentes antibióticos, deben ser capaces de identificar resistencias, de informar sus resultados en forma mensual, semestral y anual, para que el clínico determine los antibióticos que serán útiles en su centro de trabajo. ¿Cómo cooperar con el laboratorio de microbiología del hospital? Como no todos los cultivos son útiles, hay que evitarle al personal del laboratorio cargas de trabajo innecesarias, como cultivos de secreciones inadecuados; cultivos de orina en donde no existen factores de riesgo claros o en los casos sin contexto clínico; cultivos de expectoración en muestras inadecuadas; exudados faríngeos; muestreos aleatorios y ambientales, etc. Todo esto representa gasto innecesario y no guía nada. Es fundamental establecer la ecología local mediante hemocultivos y cultivos adecuados de muestras que debieran ser estériles (líquido pleural, LCR, lavados bronquioalveolares).

La NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) señala que: "Debe tenerse precaución cuando se comparan resistencias y sensibilidad entre diferentes laboratorios de países fuera de Estados Unidos."⁹

Lo que se haga en este país no les interesa a los estadounidenses, y no tendría por qué. Los estándares óptimos de calidad deben garantizar la atención integral del paciente, con la validación externa como fin secundario.

La NCCLS ha establecido puntos de corte para categorizar resultados. La pregunta que surge es: ¿es mejor un resultado categórico o la MIC (concentración mínima inhibitoria)? En Estados Unidos se ha de-

mostrado, mediante encuestas, que el médico prefiere el resultado categórico de susceptible, resistente o medianamente susceptible; por lo general malinterpreta los MIC's. El problema es que los cortes tienen que revisarse de manera periódica, según resultados clínicos y evolución de resistencias. No hay datos de que sea mejor informar MIC's que resultados categóricos, excepto para casos especiales, como endocarditis y osteomielitis, donde sea posible seleccionar entre grupos similares de antibióticos con diferente toxicidad. Lo importante es que sean bien realizados y estandarizados.^{10,11}

En las infecciones adquiridas en la comunidad, como neumonías, urinarias y meningitis, seguir los lineamientos internacionales de tratamiento permite predecir la adecuada evolución de la mayoría de los enfermos. No es difícil decidir el antibiótico o los antibióticos a usar; por el contrario, en el caso de las infecciones nosocomiales, la decisión se dificulta en grado extremo, ya que el conocimiento de las bacterias locales es la única guía que determina el tratamiento empírico a iniciar. Tal vez el término empírico sea inadecuado, ya que acepta la posibilidad de que la decisión esté basada en lecturas de series extranjeras o con cierta afinidad, casi siempre determinada con alta carga de subjetividad por el médico o por determinado antibiótico o combinación de antibióticos. El término empírico debiera cambiarse por apropiado o adecuado, o al menos agregársele al primero: un tratamiento empírico apropiado o adecuado indicaría así cuál es el tratamiento más racional, de acuerdo con las posibilidades causantes en determinado centro hospitalario.

Por ello, resulta indispensable conocer los aislamientos más comunes en el entorno local, lo cual es el primer paso para establecer políticas locales, basadas en los hallazgos, que serán objeto de revaloración constante y activa.

Es evidente que, ya sea que se trate de una infección adquirida en la comunidad o una infección nosocomial, debe siempre revalorarse el tratamiento inicial según la evolución clínica y los resultados de cultivos; así, en ese orden, primero evolución clínica, y si es pertinente, según los resultados de los cultivos realizados.

REFERENCIAS

1. Levy S. Antibiotic resistance: Consequences of inaction. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):S124-9.

2. Gruegelsiepe H, Willkomm DK, Goudinakis O, Hartmann RK. Antisense inhibition of *Escherichia coli* RNase P RNA: mechanistic aspects. *ChemBiochem* 2003;4:1049-56.
3. Dryselius R, Nekhotiaeva N, Nielsen PE, Good L. Antibiotic free bacterial strain selection using antisense peptide nucleic acid. *Biotechniques* 2003;35:1060-4.
4. Joerger RD. Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poult Sci* 2003;82:640-7.
5. Otvos L. Antibacterial peptides isolated from insects. *J Pept Sci* 2000;6:497-511.
6. Carlander D, Kollberg H, Wejaker PE, Larsson A. Peroral immunotherapy with yolk antibodies for the prevention and treatment of enteric infections. *Immunol Res* 2000;21:1-6.
7. Taylor PW, Stapleton PD, Luzio PJ. New ways to treat bacterial infections. *Drug Discov Today* 2002;7:1086-91.
8. Boyce JM. Consequences of inaction: importance of infection control practices. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S133-7.
9. Louie M, Cockerill FR. Susceptibility testing: phenotypic and genotypic tests for bacteria and mycobacteria. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:1205-26.
10. Weinstein MP, Reller LB. Introduction to diagnostic microbiology updates. *Clin Infect Dis* 1998;26:972.
11. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 1998;26:973-80.

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



Actinomicosis cervicofacial. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

María Dolores Márquez Ramírez,* José Luis Gonzáles,** Jorge Blas Macedo***

RESUMEN

La actinomicosis es una infección bacteriana indolente, lentamente progresiva, producida por diversos bacilos grampositivos anaerobios. Se considera la enfermedad peor diagnosticada y se ha dicho que no hay otra que pase tan inadvertida, aun para médicos expertos. Se analiza el caso de un hombre de 62 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Acudió a la consulta externa de medicina familiar por manifestar aumento de volumen indolente en el submaxilar izquierdo, de ocho semanas de evolución. Se le refirió al servicio de cirugía y programó para biopsia, previo estudio tomográfico. El estudio histopatológico descartó malignidad, el material enviado contenía gránulos de azufre con corona de células inflamatorias, tenía el fenómeno de Slindore hoepli. El tratamiento se inició con penicilina. Un año después el paciente se encuentra sin datos de recurrencia.

Palabras clave: actinomicosis, diabetes mellitus, cervicofacial, fenómeno Slindore hoepli.

ABSTRACT

Cervicofacial actinomycosis is a chronic, granulomatous infection caused by gram-positive named *Actinomyces israelii*. Actinomycosis is considered the most undiagnosed disease, even for expert clinicians. The authors present a case of cervicofacial actinomycosis. The patient was 62 years old, non insulin dependent diabetic who was referred to the hospital because of a progressive swelling at the left parotid region that had started approximately eight weeks earlier. Previous computed tomographic scans and biopsy were performed, and diagnosis of actinomycosis was confirmed by histopathological examination. Malignant tumor was ruled out. The draining pus showed sulfur granules and the Slindore-hoepli phenomenon. Treatment began with intravenous penicilin, after a year there has been no recurrence.

Key words: actinomycosis, diabetes mellitus, cervicofacial, Slindore-hoepli phenomenon.

La actinomicosis es una infección bacteriana grampositiva causada por bacilos anaerobios pertenecientes al género *Actinomyces*, de los cuales la variedad más frecuente causante de infección en el humano es *Actinomyces israelii*.¹

Este agente es un organismo saprófito que habita en la cavidad oral y en las vías respiratoria y digestiva. No puede penetrar en tejido sano, por lo que, para lo-

grarlo requiere que se rompa la mucosa y así tener acceso al tejido subcutáneo; como por ejemplo la manipulación dental, el traumatismo, etc. Hoy en día existe disminución en la incidencia de esta enfermedad debido a la mayor difusión del aseo bucal y al empleo de antibióticos más potentes.^{2,3}

No obstante, su aparición es factible en personas con estados de inmunosupresión, malignidad y diabetes mellitus.^{4,5}

* Médico radiólogo.

** Médico patólogo.

*** Médico internista.

Hospital General de Zona de Medicina Familiar Núm. 1, IMSS, Durango, Dgo.

Correspondencia: Dr. Jorge Blas Macedo. Margarita 136 Fracc. Jardines de Durango, Dgo. 34200. Tel./fax: (0161) 8818-2733. E-mail: dr_jblas@yahoo.com.mx

Recibido: enero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial de 15 años de evolución y control irregular.

Acudió a consulta externa de medicina familiar donde se le refirió al servicio de cirugía por manifestar aumento de volumen en el submaxilar izquierdo con evolución de dos meses, crecimiento lento, consisten-

cia pétreo, indolora, irregular en sus bordes y de alrededor de cuatro centímetros. En un inicio fue indolente; sin embargo, desde hace una semana tiene dolor al masticar. No refirió fiebre, odontalgia ni odinofagia.

Se le realizó tomografía computada del cuello con cortes específicos que mostraron tumoración submaxilar izquierda, con mayor definición al aplicar medio de contraste en el espacio de los músculos del cuello. El aspecto era parecido al signo de la "grasa sucia" en planos adyacentes y las características podían ser consistentes con absceso. No se observaron otras anomalías. En primer lugar se sospechó malignidad y en segundo un proceso granulomatoso crónico, específicamente tuberculosis (figura 1).

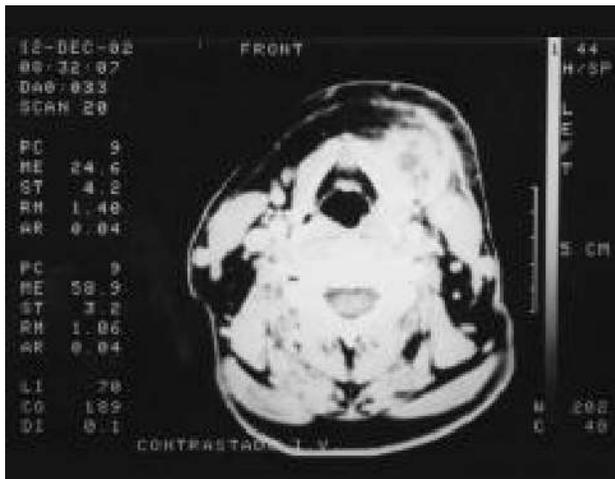


Figura 1. Tumoración submaxilar izquierda que abarca el espacio de los músculos del cuello.

Se practicó exploración quirúrgica y se encontró tejido fibroso y necrótico grisáceo polimorfo. Fue negativo para malignidad; sin embargo, el estudio final histopatológico reportó la característica aparición de gránulos de azufre con corona de células inflamatorias, compatible con *Actinomyces* (figura 2). Los cultivos fueron negativos. El tratamiento del postoperatorio se inició con penicilina y la recuperación fue excelente. Al darlo de alta se le prescribió un antibiótico (penicilina) durante tres meses, se le tomó una tomografía axial computada de control cada cuatro meses y después de doce meses no hubo datos de recurrencia (figura 3).

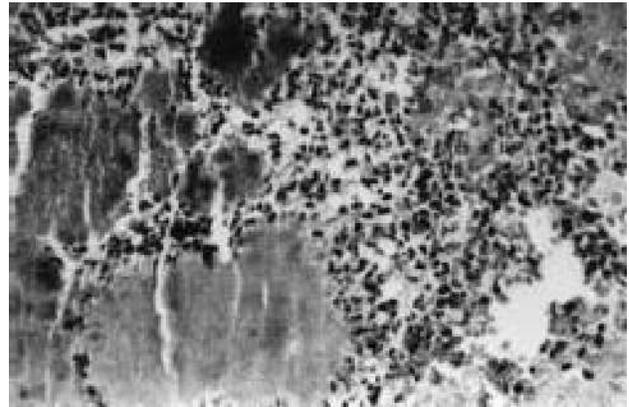


Figura 2. Colonias de bacterias filamentosas de *Actinomyces* en el centro de un absceso y rodeadas por exudado inflamatorio compuesto por leucocitos y macrófagos. En la periferia hay fibrosis e inflamación crónica inespecífica (100x).



Figura 3. Tomografía axial computada de control 12 meses después del tratamiento. Sin datos de recidiva.

DISCUSIÓN

En la bibliografía mundial existe consenso para clasificar a la actinomicosis según la localización de la lesión. Se divide en cervicofacial, abdominal y pulmonar, ésta última con diversas modalidades.^{6,7,8} Alrededor del 60% de las infecciones actinomicóticas ocurren en la región cervicofacial,^{9,10} y la mandíbula es el sitio de preferencia.¹¹ Se reportan pocos casos en la región temporal,¹² paranasal,¹³ la laringe,¹⁴ y la lengua.¹⁵ La importancia de la aparición de actinomicosis en la región cervicofacial es la diseminación, con el tiempo, a los huesos craneales.¹⁶

Desde el punto de vista clínico, se han definido dos patrones en su evolución: el crónico, que es lento, indo-

loro, progresivo con abscesos y fistulas, y el otro más agudo, con progresión rápida y que se ve como tumoración.¹⁷ El paciente descrito en este reporte pertenece al tipo agudo; sin embargo, habrá de considerarse que el amplio e indiscriminado uso de antibióticos provoca cambios en la evolución y modifica su manifestación clínica.

Como en otros casos de la bibliografía, la infección por actinomicosis se diagnosticó por la biopsia que reportó gránulos de azufre, lo que hace factible el diagnóstico por esta bacteria. La mayor parte de las veces y en condiciones propicias esta especie resulta negativa en los cultivos; el promedio de positividad es menor al 50%.¹⁸

Aunque existen diferentes opiniones respecto al manejo, la mayoría de los expertos recomienda manipulación quirúrgica seguida de tratamiento antibiótico durante ocho semanas. Esto porque es factible que haya recidiva si no se continúa con tratamiento antibiótico prolongado. Es preferible iniciar con tratamiento quirúrgico para evitar que el tejido fibrótico, formado en la actinomicosis, impida la penetración adecuada del antibiótico.¹⁹

Actinomyces es susceptible a muchos antibióticos; sin embargo, la penicilina sigue siendo de primera elección.²⁰ Otros antibióticos empleados son las tetraciclinas, el trimetoprim-sulfametoxazol^{21,22} y la ciprofloxacina.^{23,24} Algunos autores han recomendado el uso de oxígeno hiperbárico.²⁵

CONCLUSIÓN

La actinomicosis debería considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier tumor en la región cervicofacial. Se cree que la fórmula terapéutica de elección es la combinación de resección radical, en los casos agudos como el que se presentó, más tratamiento con penicilina de, por los menos, dos meses con seguimiento médico.

REFERENCIAS

1. Russo TA. Actinomicosis. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher RJ, editores. Harrison, principios de medicina interna. 14ª ed. México: McGraw-Hill, 2000;pp:1132-41.

2. Miller M, Haddad AJ. Cervicofacial actinomyces. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;85:496-508.
3. Kwartler JA, Limaye A. Pathologic quiz case I: cervicofacial actinomyces. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989;115:524-7.
4. Yuan-Ching G, Ming-Ying L, Shyn-Kuan T. Pathologic quiz case I: actinomyces. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128(9):1099-101.
5. Hsich MJ, Liu HP, Chang JP, et al. Thoracic actinomyces. Chest 1993;104:366-70.
6. Bennhoff DF. Actinomyces: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. Laryngoscope 1984;94:1198-217.
7. Cendan I, Klapholz A. Pulmonary actinomyces: a cause of endobronchial disease in a patient with AIDS. Chest 1993;103:1886-7.
8. Kawai M, Mizutani H, Veda M. Cervicofacial actinomyces: report of two cases. Nagoya J Med Sci 1993;55:83-8.
9. Chuong R, Goldberg M. Case 60: preauricular mass (clinicopathological conferences). J Oral Maxillofac Surg 1986;44:214-7.
10. Pindborg JJ. Atlas de enfermedades de la mucosa oral. 4ª ed. Barcelona: Salvat, 1986;pp:28.
11. Holst E, Lund P. Cervico-facial actinomyces: a retrospective study. Int J Oral Maxillofac Surg 1979;8:194-8.
12. Zajc I, Orihovac Z, Bagatin M. Temporal actinomyces: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 1999;57:1370-2.
13. Roth M, Montone KT. Actinomyces of the paranasal sinuses: a case report and review. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:818-21.
14. Hughes RA, Paonessa DF, Conway WF. Actinomyces of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984;93:520-4.
15. Ficarra G, Di Lollo S, Pierleoni F, Panzoni E. Actinomyces of the tongue: a diagnostic challenge. Head Neck Surg 1993;15:53-5.
16. Bartkowski SB, Zapala J, Heczko P, Szuta M. Actinomycotic osteomyelitis of the mandible: review of 15 cases. J Craniomaxillofac Surg 1988;26:63-7.
17. Nielsen PM, Novak A. Acute cervico-facial actinomyces. Int J Oral Maxillofac Surg 1987;16:440-4.
18. Brown JR. Human actinomyces: a study of 181 subjects. Hum Pathol 1973;4:319-30.
19. Wohlgenuth SD, Gaddy MC. Surgical implications of actinomyces. South Med J 1986;79:1574-8.
20. Topazian RG, Goldberg MH. Oral and maxillofacial infections. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987;pp:403-7.
21. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomyces over a 36 year period. Arch Intern Med 1975;135:1562-5.
22. Leafstedt SW, Gleeson RM. Cervicofacial actinomyces. Am J Surg 1975;130:496-9.
23. Macfarlane DJ, Tucker LG, Kemp RJ. Treatment of recalcitrant actinomyces with ciprofloxacin. J Infect 1993;27:177-80.
24. Yew WW, Wong PC, Wong CF, Chau CH. Use of imipenem in the treatment of the thoracic actinomyces. Clin Infect Dis 1994;19:983-4.
25. Nagler R, Peled M, Laufer D. Cervicofacial actinomyces. Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:652-6.



Hepatocarcinoma fibrolamelar: comunicación de un caso y revisión de la literatura

J. Félix Velasco Rodríguez,* Haydee Domínguez García,** Sandra Luz Aguilera Calderón,*** Jaime Arias Amara***

RESUMEN

Paciente masculino de 25 años de edad que ingresó al hospital por una tumoración abdominal de un año de evolución, con distensión abdominal progresiva, con plenitud posprandial y vómitos. El ultrasonido mostró una imagen hiperecoica en el lóbulo hepático izquierdo. La tomografía axial computada abdominal mostró una lesión hepática con densidad heterogénea de bordes irregulares y mal definidos. El estudio histopatológico reveló hepatocarcinoma fibrolamelar bien diferenciado.

Palabras clave: carcinoma fibrolamelar, tumores hepáticos.

ABSTRACT

Male of 25 years of age who enters to the hospital with abdominal tumefaction of a year of evolution, with progressive abdominal distension and finally with fullness postprandial and vomits. The ultrasonography shows hyperechoic image in the left hepatic lobe. The abdominal computed tomography showed hepatic mass lesion with heterogeneous density of irregular borders not well defined. Pathologic biopsy showed fibrolamellar hepatocellular carcinoma well differentiated.

Keys word: fibrolamellar carcinoma, hepatic tumors.

Las masas hepáticas incluyen: tumores, abscesos, quistes, pseudotumores, hematomas y granulomas confluentes. La frecuencia con la que se ven varía de manera importante, dependiendo del área geográfica.¹ Los tumores hepáticos tienen su origen en los hepatocitos, el epitelio del conducto biliar, tejido mesenquimatoso o metástasis de lesiones primarias en órganos lejanos. Los tumores metastásicos hepáticos son más comunes que los tumores malignos primarios del hígado.¹

El carcinoma fibrolamelar se considera una variante histológica del carcinoma hepatocelular.² El

carcinoma fibrolamelar se conoce también como carcinoma hepatocelular eosinofílico con fibrosis lamelar de células poligonales con estroma fibroso, hepatoma celular vidrioso eosinofílico y hepatoma fibrolamelar oncocítico.³ Edmonson fue el primero en describirlo en 1956, cuando publicó una revisión de tumores en la infancia.⁴ En un reporte posterior de Craig y sus colaboradores en 1980, del carcinoma fibrolamelar, llegó a reconocerse como una enfermedad distinta del carcinoma hepatocelular, con diferentes manifestaciones clínicas y mejor supervivencia.⁵

El carcinoma fibrolamelar es raro, ocurre en menos del 1 al 9% de los cánceres hepáticos. Es más común en Estados Unidos que en Europa y Asia.³ La frecuencia del carcinoma fibrolamelar en Latinoamérica es casi desconocida. Un estudio hecho en México informa una incidencia de 5.8% del carcinoma fibrolamelar en relación con 121 pacientes con tumores malignos hepáticos.¹⁰ El carcinoma fibrolamelar es más común en adultos jóvenes, de los 20 a los 40 años de edad y no existe predominio sobre el sexo, y por lo regular no hay antecedente de enfermedad hepática.^{3,5,11}

* Jefe de la división de medicina interna.

** Residente de cuarto año de medicina interna.

*** Médico adscrito a medicina interna.

Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud en Jalisco.

Correspondencia: Dr. J. Félix Velasco Rodríguez. Hospital General de Occidente. Avenida Zoquiapan núm. 1050, Col. Zoquiapan, CP 45170, Zapopan, Jalisco. Tel.: (01-33) 3633-4893, 3633-4107 ext. 1406.

Recibido: febrero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

En el carcinoma hepatocelular hay inflamación activa, hepatitis B y C, cirrosis relacionada con el alcohol y la aflatoxina, entre otras,⁶ mientras que la causa del carcinoma fibrolamelar no está clara y se relaciona con hepatitis B entre 10 y 20% de los casos y cirrosis en menos del 10%. El carcinoma fibrolamelar tiene gran similitud con la hiperplasia nodular focal, que es una lesión hepática benigna. Algunos autores consideran a la hiperplasia nodular focal una lesión benigna precursora del carcinoma fibrolamelar. En algunos reportes se describen áreas de hiperplasia nodular focal adyacente al carcinoma fibrolamelar, hallazgos que representan una reacción secundaria a la isquemia local causada por la masa del tumor. La relación entre la hiperplasia nodular focal y el carcinoma fibrolamelar no se ha probado ni tampoco es totalmente aceptada.^{7,8,9} Ambas lesiones aparecen, por lo común, en pacientes jóvenes, saludables, que no tienen antecedentes de cirrosis, por lo que es importante establecer la diferencia ya que el carcinoma fibrolamelar debe tratarse con resección quirúrgica y la hiperplasia nodular focal no requiere tratamiento, a menos que produzca síntomas.⁵

Los pacientes son, en general, asintomáticos, con evolución crónica de 3 a 12 meses. Los signos y síntomas más comunes son: dolor abdominal, hepatomegalia y masa palpable; menos habituales son: pérdida de peso,¹² fatiga, fiebre, distensión abdominal,³ ictericia obstructiva^{12,13} y ginecomastia.¹⁴ El examen físico suele ser normal, aunque algunos pacientes tienen una masa abdominal por el crecimiento de la tumoración.

En el diagnóstico diferencial se incluyen las lesiones hepáticas más comunes: hemangiomas, adenoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular típico, colangiocarcinoma intrahepático y metástasis hepáticas.^{7,15}

En el carcinoma fibrolamelar los estudios de laboratorio pueden registrar elevación leve de las transaminasas séricas y la fosfatasa alcalina, rara vez la hay en las bilirrubinas.³ En el carcinoma hepatocelular es común la elevación de la alfa-fetoproteína, en cambio los pacientes con carcinoma fibrolamelar sólo en la minoría se eleva por arriba de 200 ng/mL.³ En el carcinoma fibrolamelar el antígeno carcinoembrionario sérico en ocasiones se eleva. Los reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno, la proteína C reactiva, la ferritina y la α -1antitripsina se

expresan frecuentemente.^{7,17,18} Algunos pacientes con carcinoma fibrolamelar tienen elevada la capacidad de unión de la vitamina B₁₂ y la neurotensina plasmática,¹⁷ estas determinaciones no pueden diferenciar con certeza el carcinoma fibrolamelar de otros tumores hepáticos, pero sirven para valorar la respuesta a la terapia o vigilancia de los pacientes posterior a la resección.

El carcinoma fibrolamelar aparece como un tumor solitario hepático de apariencia normal y se han encontrado calcificaciones en 40% de las radiografías abdominales. El diagnóstico diferencial radiológico incluye: tumores hepáticos benignos y malignos como: hiperplasia nodular focal, adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático, hemangioma gigante y metástasis hipervasculares.^{3,19} El ultrasonido muestra una imagen solitaria bien definida, lobulada, con ecogenicidad mixta en 60% de los casos y detección de una cicatriz central entre 33 y 60%.

Los estudios de tomografía axial computada en el carcinoma fibrolamelar muestran una imagen hipodensa, heterogénea solitaria, con márgenes lobulados bien definidos y que debido a su alta vascularización tiene gran realce durante la fase arterial después de la inyección del contraste; llegan a ser isodensos cuando el parénquima hepático vuelve a lo normal. Durante la fase venosa portal se observa un patrón similar en hiperplasia nodular focal; sin embargo, en ésta no se observa el realce dentro de la cicatriz central.³ La calcificación aparece entre 33 y 55%.

La resonancia magnética nuclear en el carcinoma fibrolamelar muestra una masa lobulada en 86% en T1, la lesión por lo común es homogénea en 89% de los casos e isointensa en 14%; heterogénea en menos de 20% de los casos. En T2 se observa una masa heterogénea en 85% e isointensa en 15% de los casos. Si existe cicatriz suele ser hipointensa.³ La angiografía se utiliza para definir la anatomía prequirúrgica y determinar el grado de invasión portal, aunque tiene limitado valor diagnóstico.³

Patología: el diagnóstico definitivo se establece con biopsia por aspirado con aguja fina. Masa no encapsulada, firme, con diámetros desde 3 hasta 27 cm, solitarias en 80% de los casos y el restante como lesiones satélites adyacentes a una gran masa domi-

nante. La afectación hepática difusa rara vez se observa. Desde el punto de vista microscópico, el estroma es delgado fibrolamelar, con células poligonales grandes con trabéculas y citoplasma granular eosinofílico. Hay bandas de fibrosis del estroma compuesto por colágena y se cree lo producen células cancerosas,² puede haber inclusiones eosinofílicas de alfa-1-antitripsina o pseudo inclusiones citoplásmicas. Algunos autores han reportado diferenciación neurosecretora y se han cuestionado la naturaleza neuroendocrina de este tumor.^{17,21,22} Otros sugieren que un pequeño grupo de estas neoplasias son tumores carcinoides hepáticos oncocíticos, y se observa que el cuadro oncocítico de las células del tumor se debe estructuralmente al incremento del tamaño de las mitocondrias.^{23,24}

Pronóstico: el carcinoma fibrolamelar tiene mejor pronóstico si se resecta en su totalidad. La supervivencia es de 63 a 75% a cuatro años; cuando la resección es incompleta la supervivencia es del 34% a los cuatro años.⁷ Algunos autores establecen que el carcinoma fibrolamelar tiene un índice de resecabilidad de casi 20% comparado con otros tipos de cáncer.²⁵ Los pacientes con tumor no resecable o con metástasis en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia de 32 meses; en contraste, los pacientes con hepatocarcinoma tienen una supervivencia de seis meses.²⁶ Los pacientes con tumor no resecable pueden tratarse con trasplante hepático con un índice de recurrencia del 40%.^{26, 27}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años de edad, alcohólico desde los 15 años, tabaquismo positivo –cuatro cigarrillos al día–. Sin factores de riesgo para VIH, niega pérdida de peso. Manifiesta tumoración abdominal desde hace un año, de 3 a 4 cm de diámetro en el hipocondrio derecho con crecimiento difuso abdominal y aumento progresivo del tumor hasta alcanzar un tamaño de 12 cm de diámetro; tres meses antes inició con plenitud y vómitos posprandiales.

Examen físico: complexión delgada, en buen estado general, sin adenopatías en el cuello, área cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen distendido con hepatomegalia de 15 × 8 × 9 cm siguiendo las líneas esternal, medio, clavicular y axilar respectivamente, y

por debajo del reborde costal, con leve dolor a la palpación profunda. Sin esplenomegalia, ni ganglios palpables. Exámenes de laboratorio: AST: 97 UI, ALT: 81 UI, FA 158 UI, GGT: 105 UI, albúmina 3.4 mg/dL. Biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos normales. Serología para hepatitis B y C negativos. Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína normales. Tomografía axial computada de abdomen (figuras 1, 2 y 3). En el estudio de ultrasonografía hepática aparece una imagen heterogénea, sólida en el lóbulo izquierdo que respeta el resto del parénquima y se corrobora con la tomografía, en la que se observa una imagen hipodensa con dimensiones de 82 × 150 × 90 mm con componente hipervascular central que se refuerza con el contraste. La biopsia reportó hepatocarcinoma fibrolamelar bien diferenciado.

DISCUSIÓN

El carcinoma fibrolamelar es un tumor maligno de crecimiento lento, lo que concuerda con la evolución clínica de un año.



Figura 1. Tomografía axial computada contrastada. Tumoración en el lóbulo hepático izquierdo con lesiones hipo e isodensas irregulares que lo deforman. Resto del parénquima normal.

ridosis^{7,28} o en pacientes con antecedentes de hepatitis viral crónica por hepatitis B, con concentraciones de alfafetoproteína elevadas en más del 70% de los casos.^{31,32}

En este paciente la serología para hepatitis B y la alfafetoproteína eran normales. Los estudios de imagen con tomografía axial computada no mostraron diferencias en la captación del medio de contraste en el lóbulo derecho y el ultrasonido tampoco registró aumento en la brillantez hepática que sugiriera cirrosis, por lo que aunado al cuadro clínico evolutivo lento y poco manifiesto, se consideró poco probable el diagnóstico de hepatocarcinoma.

Las lesiones metastásicas son casi 30 veces más frecuentes que los tumores hepáticos y usualmente son imágenes más hiperecoicas en el ultrasonido.

El carcinoma hepatocelular fibrolamelar aparece principalmente en pacientes jóvenes, no predomina en ninguno de los dos sexos; es a menudo de crecimiento lento⁵ y tiene las características de imagen encontradas en este paciente. El ultrasonido muestra una masa heterogénea y la tomografía una imagen de necrosis central isodensa. El diagnóstico de acuerdo con las características clínicas y radiológicas del paciente eran compatibles con carcinoma hepatocelular fibrolamelar.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos clínicos, paraclínicos y radiológicos del paciente concuerdan con el diagnóstico patológico encontrado en la biopsia hepática: hepatocarcinoma fibrolamelar bien diferenciado. En este paciente obligó a efectuar la resección quirúrgica debido a la potencial curación mediante la intervención.

El hepatocarcinoma fibrolamelar es una tumoración clínica y patológicamente distinta que se caracteriza por el grupo etario –jóvenes– al que afecta, su lenta progresión y la resección quirúrgica se considera el procedimiento terapéutico definitivo.

REFERENCIAS

- Feldman M, Scharschmidt BF, et al. Gastrointestinal and liver disease. 6th ed. Elsevier, 2002;pp:1371-2.
- Friedman AC, Liechtenstein JE, Goodman Z, et al. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1985;157:583-7.
- John K, McLarney, et al. Fibrolamelar carcinoma of the liver. Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:453-71.
- Edmonson HA. Differential diagnosis of tumor and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1956;1:168-86.
- Craig JR, Peters RL, Edmonson HA, Omata M. Fibrolamelar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinic-pathologic features. *Cancer* 1980;46:372-9.
- Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Blackwell Science, 2002;p:546.
- Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 1980;46:1448-55.
- Vecchio FM. Fibrolamelar carcinoma of the liver: a distinct entity within the hepatocellular tumors: A review. *Appl Pathol* 1988;6(2):139-48.
- Saul SH, Titelbaum DS, Gansler TS, et al. The fibrolamelar variant of hepatocellular carcinoma: its association with focal nodular hyperplasia. *Cancer* 1987;60:3049-55.
- Arista-Nashr J, Gutierrez-Villalobos, et al. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma in Mexican patients. *Pathol Oncol Res*, 2002;8(2):133-7.
- Farhi DC, Shikes RH, Murari PJ, Silverberg SG. Hepatocellular carcinoma in young people. *Cancer* 1983;52:1516-25.
- Tomoaki I, Michael P, Federle, et al. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma: pre and posttherapy evaluation with CT and MR imaging. *Radiology* 2000;217:145-51.
- Soyer P, Roche A, Levesque M. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma presenting with obstructive jaundice: a report of two cases. *Eur J Radiol* 1991;13: 196-8.
- Agarwal VR, Takayama K, Van Wyk JJ, et al. Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1797-800.
- Berman MA, Burham JA, Sheahan DG. Fibrolamelar carcinoma of the liver: an immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1988;19:784-94.
- Paradinas FJ, Melia WM, Wilkinson ML, et al. High serum vitamin B12 binding capacity as a marker of the fibrolamelar variant of hepatocellular carcinoma. *BMJ* 1982;285:840-2.
- Collier NA, Weinbren K, Bloom SR, et al. Neurotensin secretion by fibrolamelar carcinoma of the liver. *Lancet* 1984;1:538-40.
- Wu MS, Lin JT, Yang PM, et al. Hepatic lymphoma mimicking liver abscess: report of a case and review of the literature. *J Formos Med Assoc* 1993;92:263-6.
- Buetow PC, Pantongrag-Brown, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:369-88.
- Lefkowitz JH, Muschel R, Price JB, et al. Copper and copper-binding protein in fibrolamelar liver cell carcinoma. *Cancer* 1983;51:97-100.
- Subramony C, Herrera GA, Lockard V. Neuroendocrine differentiation in hepatic neoplasm: Report of four cases. *Surg Pathol* 1993;5:17-33.
- Payne CM, Nagle RB, Paplanus SH, Graham AR. Fibrolamelar carcinoma of liver: A primary malignant oncocytic carcinoid?

- Ultraestruct Pathol 1986;10:539-52.
23. Caballero T, Aneiros L, López-Caballero J, Gómez-Morales M, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma an immunohistochemical and ultraestructural study. *Histopathology* 1985;9: 445-56.
 24. García de Dávila MT, González-Crussi F, Mangkornkanok M. Fibrolamellar carcinoma of the liver in a child. *Ultraestructural and immunohistologic aspects. Pediatr Pathol* 1987;7:319-31.
 25. Nagorney DM, Adson MA, Weiland LH, et al. Fibrolamellar hepatoma. *Am J Surg* 1985;149:113-9.
 26. Wetzel WJ, Costin JL, Petlines RL. Fibrolamellar carcinoma: Distinctive clinical and morphologic variant of hepatoma. *South Med J* 1983;76:796-8.
 27. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162: 145-8.
 28. Vassiliades VG, Bree RL, Korobkin M. Focal and diffuse benign hepatic disease: correlative imagin. *Semin Ultrasound CT MR* 1992;13:313-35.
 29. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183-8.
 30. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic livers: a clinic-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996;105:65-75.
 31. Kruskal JB, Kane RA. Correlative imaging of malignant liver tumors. *Semin Ultrasound CT MR* 1992;13:336-54.
 32. Jenkins RL. Malignant tumors of the liver. In: Bell RH, Rikkens LF, Mulholland MW, editors. *Digestive tract surgery: a text and atlas*. Philadelphia: JB Lippincott-Raven, 1995;pp:623-53.

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

El Colegio de Medicina Interna de México ha ampliado sus actividades habiendo establecido vínculos académicos con la Sociedad de Nutrición y Endocrinología, la Federación Mexicana de Diabetes y la Asociación Nacional de Cardiólogos de México.

Con la Sociedad de Nutrición y Endocrinología se está trabajando en el Consenso de Complicaciones Crónicas de la Diabetes y con la Asociación Nacional de Cardiólogos de México se ha formado el Grupo Mexicano para el Estudio de la Hipertensión Arterial, además de que el Colegio de Medicina Interna de México ha continuado con el trabajo del Grupo de Estudio del Síndrome Metabólico y de la Resistencia a la Insulina en donde participan todas las asociaciones antes mencionadas, además de la Sociedad Mexicana de Cardiología y la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud.

Asimismo, el Colegio de Medicina Interna de México participa en el proyecto Delta, un programa nacional que es regulado por la Secretaría de Salud en relación con la educación en diabetes y del cual muy pronto conocerás más detalles.



Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine

22th ed. Philadelphia, 2004

Apareció la más reciente edición del Cecil, que es uno de los libros de consulta de nuestra especialidad. Creo que esta vigésima segunda edición es extraordinaria. Como siempre, sintetiza y al mismo tiempo reúne el conocimiento actualizado hasta el momento de la edición del libro. Su particular estilo lo convierte en una obra extraordinariamente útil.

Los capítulos iniciales están escritos por los editores. En el primero de ellos Goldman y Ausiello hacen una recapitulación muy adecuada de la medicina y del Cecil en particular. Plantean un nuevo enfoque de la medicina clínica no sólo con enfoque fisiopatológico sino de aplicación en la terapéutica, con base en la biología celular, molecular y genética; además, incorpora la necesidad de la demostración en el diagnóstico y el tratamiento. El capítulo de bioética revisa, de frente, los problemas actuales de la medicina y plantea un enfoque liberal, abierto y práctico.

En el capítulo 5, con una síntesis extraordinaria, sus autores realizan un análisis semiológico muy valioso. En los siguientes capítulos de esta segunda sección, de una manera práctica y acertada enumeran y analizan las herramientas que el clínico posee para que su actuación sea al mismo tiempo certera, científica y pragmática.

El área de medicina preventiva renueva su enfoque, aunque carece de algunos temas, como el de vacunación en el adulto.

La sección de envejecimiento resulta muy atractiva pues enfoca un problema tradicionalmente olvidado.

La sección de terapéutica es por demás útil pues marca principios fundamentales y prácticos de la terapéutica y luego analiza, en particular, los problemas más complejos y frecuentes.

Desde luego que cada una de las secciones es completa, muchas de ellas tienen como capítulo inicial el acercamiento y abordaje del paciente con las particularidades especiales de cada subespecialidad. No necesariamente todas son exhaustivas pero creo que siempre son suficientes y muchas de ellas tienen un enfoque muy útil y práctico.

Las referencias bibliográficas abarcan, incluso, artículos publicados en el año 2003.

Parece muy acertado utilizar la cita marcada a color para resaltar la bibliografía más importante. Desde luego que el color es maravilloso, extraordinario resulta poder marcar el tratamiento con fondo de un color y las manifestaciones con otro, lo que puede acarrear que quien aprenda a manejar el libro puede rápidamente consultarlo con mejores resultados. La posibilidad de figuras y esquemas a color lo hacen aún más valioso. La selección de los colores y el uso que se hace de ellos podría mejorarse.

El libro se acompaña de un disco compacto con posibilidades de conexión a la red, lo que lo hace aún más útil.

Manuel Ramiro Hernández
Editor

Entrega del Premio Silanes 2004

El pasado 22 de abril se efectuó la entrega del Premio Silanes 2004, durante la cual se contó con la presencia del Licenciado Antonio López Silanes, Presidente Ejecutivo de Laboratorio Silanes, el Dr. Antonio González Chávez, Presidente del Colegio de Medicina Interna de México, el Lic. Erwin Saavedra Iturbide, Director de Unidades de Negocio de Laboratorio Silanes, el Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez, Presidente de Funsalud.

Los acreedores a este premio fueron el Dr. José de Jesús Arredondo, la Dra. Lilia María Guadalupe Salgado Flores y el Dr. José Fidel Baizabal Carballo.

Dicha beca consiste en el apoyo logístico y económico para realizar una rotación en la Cleveland Clinic.



