Medicina Interna de México

4

Volumen 20
julio-agosto, 2004

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo 2003-2004

Presidente
Dr. Antonio González Chávez
Vicepresidente
Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz
Primer Secretario Propietario
Dr. José Manuel San Román Buenfil
Primer Secretario Suplente
Dr. Rogelio Navarrete Castro
Segundo Secretario Propietario
Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera
Segundo Secretario Suplente
Dr. Ernesto Alcántar Luna
Tesorera
Dra. Araceli Arrioja Guerrero
Subtesorera
Dra. Ma. Teresa García Flores
Vocal de Capítulos y Filiales Estatales
Dr. Jorge Rodríguez García
Vocal de Admisión
Dr. Miguel Ángel Vázquez López
Vocal de Prensa y Difusión
Dr. Enrique García Castañeda
Vocal de Actividades Socioculturales
Dr. Gregorio Mora Orozco

Editores
Manuel Ramiro H.
Asisclo de Jesús Villagómez

Coeditores
José Halabe Cherem
Ricardo Juárez Ocaña

Consejo Editorial
Elvira G. Alexanderson Rosas, C. Raúl Ariza Andraca, Miguel A. Arreola Pereyra, Víctor Huggo Córdova Pluma, Octavio Curiel Hernández, Alberto Frati Munari, Dionicio A. Galarza Delgado, Antonio González Chávez, Norma Juárez Díaz González, David Kersenobich, Alberto Lifshitz, Joaquín López Bárcena, Francisco Moreno, José Sifuentes Osornio, Jesús Zacarías Villarreal

Comité Editorial Internacional
Jaime Merino (España)
Daniel Sereni (Francia)
Alberto Malliani (Italia)
Christopher Davidson (Inglaterra)
Enrique Caballero (Estados Unidos)
Stefan Lindgren (Suecia)
Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Planificación
Dr. José Manuel San Román Buenfil
Dr. Ernesto Alcántar Luna
Asuntos Internacionales
Dr. Enrique García Castañeda
Dr. Joel Rodríguez Saldaña
Honor
Dr. Francisco Moreno Rodríguez
Dr. Juan Antonio Serafín Anaya
Asesoría
Dr. Antonio González Chávez
Dr. Jorge Rodríguez García
Servicio Social Profesional
Dr. Miguel Ángel Vázquez López
Dr. Gregorio Mora Orozco
Peritos
Dr. Rogelio Navarrete Castro
Educación Médica
Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera
Dr. Julián Espinoza Rey
Ética y Bioética Médica
Dra. Ma. Teresa García Flores
Dr. Bernardo Tanur Tatz
Investigación
Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz
Dr. Haiko Nellen Hummel

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), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

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 el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

Fotografía de portada: Niña con viruela. Bibliothèque Nationale, París.

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** ☐

Medicina Interna
de México
volumen 20, número 4 julio-agosto, 2004

ÍNDICE

EDITORIAL

241 **La participación del médico**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

243 **Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca. Resultados de un estudio multicéntrico mexicano**
Arturo Orea Tejeda, Lilia Castillo Martínez, Sergio Férez Santander, Arturo Ortega Sánchez

262 **Relación entre diagnósticos, uso de medicamentos y la evaluación geriátrica**
R. Salinas Martínez, M. Valdés Dávila, A. Vázquez García, M. Garza Cantú

272 **Eficacia del lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes multiexperimentados con infección por VIH. Importancia del genotipo basal**
Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Pedro Mario González Martínez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

287 **Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito**
José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González

296 **Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión en adultos**
Salvador Fonseca Reyes, José Z. Parra Carrillo

ARTÍCULO DE OPINIÓN

306 **Ética médica**
Etsuo Tirado Hamasaki

CASOS CLÍNICOS

310 **Manifestaciones clínicas y reto terapéutico en una mujer con porfiria aguda intermitente. Reporte de un caso y revisión de la literatura**
S Sauri Suárez, G Enríquez Coronel, R Tapia Acosta, A de la Vega

316 **Eritrodermia psoriásica: revisión de un caso**
Francisco Javier López Maldonado, Salvador Fonseca Reyes, Karla Álvarez Pérez

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

INDEX

EDITORIAL

241 **The physician's participation**
Manuel Ramiro H.

ORIGINAL ARTICLES

243 **National Program for the Registry of Cardiac Insufficiency. Results of a Mexican multicenter study**
Arturo Orea Tejeda, Lilia Castillo Martínez, Sergio Férez Santander, Arturo Ortega Sánchez

262 **Relation among diagnoses, drugs' use and geriatric assessment**
R. Salinas Martínez, M. Valdés Dávila, A. Vázquez García, M. Garza Cantú

272 **Efficacy of lopinavir-ritonavir in the treatment of multi-experienced patients with HIV infection: importance of baseline genotype**
Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Pedro Mario González Martínez

REVIEW ARTICLES

287 **Production of free radicals derived from oxygen and hepatocyte damage**
José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González

296 **Recommendations on hypertension treatment in adults**
Salvador Fonseca Reyes, José Z. Parra Carrillo

OPINION ARTICLE

306 **Medical ethics**
Etsuo Tirado Hamasaki

CLINICAL CASES

310 **Clinical manifestations and therapeutic challenge in a woman with acute intermittent porphyria. A report of a case and literature review**
S Sauri Suárez, G Enríquez Coronel, R Tapia Acosta, A de la Vega

316 **Erythrodermic psoriasis: a report of a case**
Francisco Javier López Maldonado, Salvador Fonseca Reyes, Karla Álvarez Pérez

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

Med Int Mex 2004; 20: 241-2

Editorial

La participación del médico

Desde varios puntos de vista, la medicina de nuestro país se encuentra en crisis, particularmente financiera, que incluye a los pagadores de los servicios médicos.

Si bien de manera lenta, pero progresiva, en varias partes del mundo se ha ido aceptando como código de ética y de responsabilidades profesionales a la publicación "Profesionalismo médico en el nuevo milenio: una carta médica",[1] referida en anteriores ocasiones,[2,3] en ella se afirma que el médico, junto con el paciente, es responsable del acceso a los servicios médicos y del buen aprovechamiento de éstos. En el código de conducta profesional emitido por la Secretaría de Salud, al que también nos hemos referido y comentado,[4,5] se afirma que el médico tiene responsabilidad profesional en la adecuada distribución de los recursos y en el equitativo acceso a los servicios. Si aceptamos tal responsabilidad debemos ejercer nuestro derecho de opinión y participación en la organización de las acciones médicas, no sólo individualmente, sino como grupo profesional.

En varias instituciones de la seguridad social existe un grave problema de recursos económicos manifestado por sus directivos.[5,6,7] Así pues, se acepta que la asistencia médica se está otorgando con graves deficiencias, no sólo en equipamiento sino también en la dotación de medicamentos. Pero lo más preocupante es que los recursos humanos resulten insuficientes ante la demanda de servicios en instalaciones inadecuadas. Esto hace que la probabilidad de errores se incremente enormemente y, de acuerdo con la ley, la responsabilidad de ellos recae directamente en el personal que atiende a los pacientes, aunque esta responsabilidad podría ser exclusiva o compartida con la institución. Sin intención de ser alarmista, lo anterior podría ser suficiente para participar gremialmente en la toma de decisiones. Sin embargo, es aún más importante el hecho de que se esté otorgando atención médica con recursos insuficientes.

Las dificultades financieras del sector se atribuyen al sistema actual de pensiones, cuando menos en la institución que más número de derechohabientes tiene, en virtud de la necesidad de subvencionar las pensiones con el presupuesto destinado a la asistencia médica. Carezco de los datos suficientes para atribuir a la falta de previsión sobre el sistema de pensiones, el origen del problema, pero si así fuera, éste es sólo uno de los orígenes del problema. Tampoco es solamente la transición epidemiológica. En nuestra opinión, uno de los factores principales radica en la falta de visión integral de las actividades médicas. El mayor conocimiento que actualmente tenemos de algunas enfermedades, así como el crecimiento acelerado de los recursos técnicos y terapéuticos que se tiene para enfrentarlas, influyen directamente en los costos de atención. Como ejemplo de ello están las enfermedades cardiovasculares, al cáncer o el SIDA.

Hasta hace unos 25 años, quizá cuando se hizo una de las últimas planeaciones financieras de nuestras instituciones de seguridad social, un infarto agudo de miocardio se atendía con modestos recursos hospitalarios: reposo, internamiento, en ocasiones cuidados intensivos y pocos recursos farmacológicos; hoy en día, para tratar adecuadamente el mismo evento se requieren instalaciones especiales, despliegue tecnológico, farmacológico y, por supuesto, de recursos humanos, todos ellos enormes y muy costosos. Por supuesto que la mortalidad de los cuadros agudos de infarto de miocardio ha disminuido considerablemente y que la posibilidad de supervivir con reservas funcionales cardiacas adecuadas se ha elevado de manera importante. De los otros dos ejemplos, el cáncer y el SIDA, podría decirse algo parecido. En la actualidad, en la

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

infección por VIH es notable el cambio en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, por supuesto que a un costo económico muy elevado, que no se reduce sólo al precio de los fármacos, sino también al de los recursos humanos, instalaciones y auxiliares de diagnóstico. Desde luego que la medicina preventiva es el recurso más barato y eficiente para enfrentar este tipo de enfermedades, pero el nirvana en donde no existan infartos de miocardio, accidentes vasculares cerebrales ni neoplasias y donde nadie más se infecte con VIH se ve lejano.

Los sistemas formales de Seguridad Social han marcado a la medicina mexicana, no sólo en cuanto a la accesibilidad de la población sino también en cuanto a la calidad de los servicios y a las particularidades sociales. Sin embargo, sus beneficios sólo alcanzan a la mitad de la población mexicana. Para atender a la población no asegurada, la Secretaría de Salud ha establecido mecanismos diversos, pero que no alcanzan a brindar un servicio completo. La creación del Seguro Popular en el que están puestos los esfuerzos y las esperanzas de nuestras autoridades sanitarias para ofrecer atención médica a la población que no tiene un sistema formal de seguridad social, parece insuficiente ante la falta de creación de la infraestructura y la formación de recursos humanos necesarios para atender a tantos millones de mexicanos (50 o más), sobre todo, si como parece, la estructura financiera no está suficientemente establecida.[9,10]

La medicina privada propiamente dicha, en la que el paciente asume de manera directa los costos de atención, disminuye cada vez más, y abre un espacio en donde las compañías de seguros u otros terceros pagadores cubren los gastos a través de un fondo de mutualidad que el paciente ha ido creando. En este espacio, el pagador no sólo establece los precios, los costos y los honorarios médicos, sino que puede llegar a marcar directrices que incluyen límites en la terapéutica.

Ante el aumento de los costos reales de la atención médica y la necesidad de no disminuir su calidad, se hace necesaria la dotación de recursos financieros suficientes para las instituciones de salud. Para ello, es necesario adecuar las cuotas en los sistemas de seguridad social y de los presupuestos para el sector salud, con base en los resultados de un análisis actuarial serio que contemple la complejidad de la atención médica.

En el nuevo estilo de vida, donde la sociedad es cada vez más participativa, los médicos debemos influir en la planeación de los servicios de atención. No como ha sucedido a veces y hasta ahora, de manera exclusivamente crítica, inquisitiva y en un tono de reclamación, sino de manera creativa, aportando las ideas y experiencias surgidas de años de enfrentar los problemas inherentes a la atención de los enfermos. Si estamos obligados a cuidar de la mejor manera la distribución y utilización de los recursos, tenemos la posibilidad de opinar en cuanto su financiamiento y uso.

Muchas organizaciones, hasta ahora fundamentalmente académicas, tienen los espacios y en sus miembros el sustrato intelectual para dar opiniones que resulten valiosas. Nuestras academias son las organizaciones más adecuadas para ello, al tener el papel oficial de organismo asesor del gobierno. Otras, como el Colegio de Medicina Interna de México, una de las agrupaciones académicas con mayor número de miembros activos, podrían organizar foros donde se realizaran análisis críticos que hagan propuestas creativas dirigidas a solucionar un problema en el que todos estamos inmersos, de manera individual y gremial.

REFERENCIAS

1. Sox HC. Medical professionalism in the new millennium: A Physician Charter. Ann Intern Med 2002;136(3):243-6.
2. Ramiro M. El compromiso del médico. Med Int Mex 2002;18(3):117-8.
3. Ramiro M. Profesionalismo médico: compromiso del médico. Med Int Mex 2003;19(1):41-45.
4. Código de conducta para el personal de salud. www.salud.gob.mx.
5. Ramiro M. Un nuevo código de ética. Med Int Méx 2003;19(3):129-30.
6. Cruz A, Becerril A. Levy plantea ante el Senado la crítica situación financiera del instituto. México, 22 de octubre: La Jornada, 2003.
7. García-Sainz R. La revisión del contrato del IMSS, comedia de grandes equivocaciones. México: 22 de octubre: La Jornada, 2004.
8. Levy S. Entrevista radiofónica. Monitor de José Gutiérrez Vivó. México. 5 de julio, 2004.
9. Cruz A. Sin un buen número de afiliados no habrá futuro para el Seguro Popular. Entrevista con Julio Frenk Mora, Secretario de Salud. México: La Jornada, 2003.
10. Venegas JM. En marcha, el seguro popular de salud. México 8 de octubre: La Jornada, 2003.

Manuel Ramiro H.
Editor

Med Int Mex 2004; 20: 243-52

Artículo original

Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca. Resultados de un estudio multicéntrico mexicano

Arturo Orea Tejeda,*,** Lilia Castillo Martínez,*,** Sergio Férez Santander,*,*** Arturo Ortega Sánchez*,****

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca es un síndrome heterogéneo de difícil diagnóstico, con incidencia y prevalencia crecientes.
Objetivo: identificar los principales factores de riesgo y comorbilidades relacionadas con insuficiencia cardiaca.
Material y métodos: se incluyeron 967 casos confirmados de insuficiencia cardiaca de la población de los 28 estados de la república que se incorporaron al Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA) en México.
Resultados: destaca la elevada frecuencia de diabetes mellitus, obesidad, nefropatía e hipertensión arterial, como hallazgo de daño a órgano blanco. La cardiopatía isquémica se manifestó en 42.5% de los casos, como infarto en 38%. También resaltan el consumo de tabaco y la mínima actividad física. Entre los signos y síntomas más frecuentes se encuentran la intolerancia al esfuerzo y los datos congestivos; sin embargo, en 22.9% de los casos fueron mínimos (clase I de la NYHA). La enfermedad valvular se manifestó en 20% de los pacientes, con afectación sobre todo de la válvula mitral, aun cuando 6.8% de ellos tenía daño plurivalvular. Se encontró que 31.8% de los sujetos tuvieron insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada (FE = 45%). En el resto, la función sistólica se observó muy dañada (la mitad con FE >30%).
Conclusiones: la prescripción promedio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de los bloqueadores beta, así como las dosis administradas estuvieron por debajo del recomendado en las guías internacionales.
Palabras clave: insuficiencia cardiaca, registro nacional, México.

ABSTRACT

Background: Heart failure is a heterogeneous syndrome of difficult diagnosis with increasing prevalence and incidence.
Objective: To identify the main risk factors and comorbidities related to heart failure.
Material and methods: Nine-hundred sixty-seven cases of heart failure from the population of 28 Mexican States incorporated to Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA) were included.
Results: A high frequency of diabetes mellitus, obesity, nephropathy, as well as arterial hypertension was found as evidence of target organ damage. Ischemic heart disease was present in almost half of the patients and 38% of them were expressed as myocardial infarction. Tobacco consumption and a minimum physical activity were very important. Among the symptoms and signs, exercise intolerance and congestive data were the most frequent. However in a high proportion the symptoms were almost absent, according to the functional class of the New York Heart Association (NYHA I = 22.9%). Valvular disease, especially in the mitral valve, occurred frequently but pluri-valvular damage was less observed than in previous publications. Heart failure with preserved systolic function (EF = 45 %) was found in 31.8%. Nevertheless, in the rest of them the systolic function was severely impaired (half of these had EF < 30%).
Conclusions: The mean of the angiotensin converting enzyme inhibitors, the beta-blockers and their maximum doses were low compared to the international guidelines.
Key words: heart failure syndrome, Mexican national registry.

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública cuya frecuencia va en aumento. En estudios poblacionales se reporta una incidencia que va de 1 a 5 casos por 1000 años-persona y en mayores de 75 años de edad aumenta hasta 40 casos por 1000 años-persona.[1] Es una de las principales causas de hospitalización en los países desarrollados. En Europa, alrededor del 5% de las admisiones médicas de urgencias se le relacionan y en Estados Unidos representa el diagnóstico más común entre los pacientes hospitalizados mayores de 65 años de edad. Las readmisiones hospitalarias son demasiado frecuentes en los pacientes con insuficiencia cardiaca[2] y el costo económico es enorme.[3]

La importancia de este trastorno, desde el punto de vista clínico y de salud pública, es incuestionable; sin embargo, en México es difícil establecer la magnitud del problema por la falta de información epidemiológica.

La información disponible deriva de estudios realizados en pequeñas comunidades, ensayos clínicos, estadísticas locales o regionales de otros países o de datos que se basan en los expedientes hospitalarios o certificados de defunción. La población estudiada es de origen anglosajón y podría no ser aplicable a la latinoamericana.[4,5] Por ello, la Sociedad Mexicana de Cardiología, a través de la clínica de insuficiencia cardiaca, diseñó un Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA) con el fin de conocer las características de los pacientes con este trastorno. Pararealizarlo se invitó a participar a todas las instituciones y asociaciones médicas del país que atienden pacientes con insuficiencia cardiaca y que cuentan con metodología estandarizada para su diagnóstico. Los objetivos fueron: 1) identificar los principales factores de riesgo y comorbilidades que se le relacionan, 2) evaluar los síntomas y signos clínicos de los pacientes y 3) identificar, en este tipo de pacientes, las formas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento más utilizadas en el país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

El registro incluyó a los pacientes con insuficiencia cardiaca confirmada como primer diagnóstico, de acuerdo con los criterios publicados en las guías estadounidenses[6] y europeas,[7] que acudieron a los hospitales, centros de salud o instituciones de segundo y tercer nivel que se consideraron, por su ubicación y número de población asistente, los más idóneos para recolectar los datos de los 28 estados del país que se incorporaron al registro. Se designó un coordinador médico por estado. Se incluyó a los pacientes, de forma consecutiva, de julio del 2002 a octubre del 2003 y se eligió a todos los individuos mayores de 17 años de edad.

Se excluyó a los sujetos que no desearon participar o que acudieron al médico por enfermedades o padecimientos comórbidos, los cuales limitan por sí mismos la expectativa de vida a un año o menos.

Definición de casos

Se consideró insuficiencia cardiaca al síndrome clínico que consiste en síntomas de intolerancia al esfuerzo, signos de retención hídrica y reacción del trastorno al tratamiento, acompañados de indicios objetivos de disfunción cardiaca en reposo, según las guías de la Asociación Médica Estadounidense, el Colegio Estadounidense de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología.[6,7] Es decir, cuando en el ecocardiograma se observa uno o más de los siguientes puntos: 1) fracción de acortamiento menor o igual a 28% y fracción de expulsión igual o menor a 45%; 2) discinesia segmentaria grave y dilatación del ventrículo izquierdo; 3) índice de masa del ventrículo izquierdo mayor a 134 g/m^2 en hombres y 110 g/m^2 en mujeres; 4) pared posterior del mismo ventrículo y grosor del septum interventricular mayor al percentil 95 del valor predicho; 5) diámetro atrial izquierdo mayor al percentil 95 del valor predicho; 6) lesión valvular de grave a moderada; 7) derrame pericárdico de grave a moderado; 8) dilatación ventricular derecha o; 9) al menos un ingreso hospitalario, en los tres años previos, con signos y síntomas de disfunción cardiaca, clase funcional II de la NYHA, y signos clínicos o radiológicos de congestión pulmonar o venosa sistémica (plétora yugular, hepatomegalia, edema periférico); sin importar la causa.[4]

Se consideró insuficiencia cardiaca sistólica cuando la fracción de acortamiento fue menor o igual a 28% y la de expulsión igual o menor a 45%, con discinesia segmentaria grave del ventrículo izquierdo o dilatación del mismo. Por otro lado, se pensó en insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada cuando la fracción de acortamiento fue mayor a 28% y la de eyección mayor a 45%, sin discinesia grave y con dila-

* En representación del grupo de investigadores del Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA).
** Clínica de insuficiencia cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
*** Vicepresidente del comité técnico del sistema de vigilancia epidemiológica de padecimientos, procedimientos diagnósticos y terapéuticos cardiovasculares. SMC-SSA. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Cardiología.
**** Departamento de cardiología del Hospital Central Norte de PEMEX, México, DF.

Correspondencia: Dr. Arturo Orea Tejeda. Director general del Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA). Director de la clínica de insuficiencia cardiaca, INCMNSZ. Providencia 1218-A 402, Col. Del Valle, México, DF, CP 03100. Tel./fax: (5255) 5484-8101. E-mail: artorea@yahoo.com.mx
Recibido: mayo, 2004. Aceptado: junio, 2004.

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

tación atrial izquierda o índice de masa del ventrículo izquierdo y grosor de la pared posterior del mismo o del septum interventricular aumentados.[4]

El comité de ética en investigación humana del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán avaló la realización de este estudio.

Recolección de datos

Los aspectos que se incluyeron en el formato de registro fueron los siguientes: información demográfica, peso y estatura, factores de riesgo y enfermedades concomitantes, exámenes de laboratorio, tratamiento farmacológico, resultados del electrocardiograma, telerradiografía de tórax, prueba de esfuerzo, ecocardiograma, estudios de perfusión miocárdica y ventriculografía, signos y síntomas, fecha de diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, número de hospitalizaciones, tratamiento farmacológico actual y complicaciones. La decisión de incluir estas variables se tomó de acuerdo con las necesidades del diagnóstico, tratamiento y seguimiento detectadas en la clínica de insuficiencia cardiaca del instituto antes mencionado, en las recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento del trastorno[6,7] y en los registros realizados en otros países.[4,5]

Análisis estadístico

Una persona capacitada ingresó los datos en una base de datos y, para evitar errores, realizó la captura por duplicado; se eliminaron las hojas que no estaban bien llenadas o que tenían inconsistencias en los datos. Se realizó un análisis para identificar valores extremos, los que se resolvieron mediante la revisión de los formatos correspondientes o al pedirle al investigador que corroborara el dato. Se eliminaron todas las observaciones con datos faltantes o valores extremos no corroborados. El análisis de los datos se hizo mediante estadísticas descriptivas. Se obtuvieron promedios ± desviaciones estándar (para las variables continuas) y en frecuencias absolutas y porcentajes (para las variables categóricas). Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS INC (versión 10.0).

RESULTADOS

Se incluyó a 967 pacientes. En el cuadro 1 se muestran las principales características de la población, donde destaca el predominio de los hombres y de sujetos mayores de 60 años de edad. Las dos causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca fueron la hipertensión arterial sistémica y la cardiopatía isquémica (figura 1). También llama la atención que 44.9% de los individuos son diabéticos y tienen porcentaje importante de daño renal (cuadro 2).

Cuadro 1. Características clínicas de la población estudiada (n = 967)

Variables	
Hombres (%)	58.4
Mujeres (%)	41.6
Edad (años)	62 ± 15.2 (18-97)
Peso (kg)	70.5 ± 15.7
IMC (kg/m^2)	26.9 ± 5.3
Colesterol total (mg/dL)	193.1 ± 54.3
Triglicéridos (mg/dL)	182.9 ± 119.1
Colesterol HDL (mg/dL)	39.5 ± 11
Colesterol LDL (mg/dL)	122.8 ± 41.5
Glucosa (mg/dL)	128.6 ± 62.4
Creatinina sérica (mg/dL)	1.9 ± 2.7

IMC: índice de masa corporal

En cuanto a los hábitos, 28% de la población fuma, 30% consume alcohol, 13% ganó peso y 18.3% perdió este último. Sólo 0.2% de los pacientes refirió realizar ejercicio físico.

Cuadro 2. Antecedentes patológicos de la población estudiada

Variables	*%*
Diabetes mellitus	40.1
Nefropatía	28.4
Hemodiálisis	13
DPAC	11.3
Trasplante renal	6.5
Neuropatía	13.2
Retinopatía	22.9
Infarto miocárdico	36.4
Trombolisis	9.9
ACTP	5.3
Operación	7.2

DPAC: diálisis peritoneal ambulatoria continua; ACTP: angioplastía coronaria transluminal percutánea.

En la figura 2 se observan los síntomas principales. Se encontró que 22.9% de los sujetos tenían síntomas mínimos clase I, 42% clase II, 26.5% clase III y 8.4% clase IV, según la NYHA.

Las válvulas afectadas se muestran en la figura 3, de ellas la más afectada fue la mitral. Entre las anormalidades electrocardiográficas se encontraron trastornos de conducción y del ritmo en 63 y 22% de la población, respectivamente. Sólo en 5.4% de los pacientes el electrocardiograma fue normal.

Los tipos de insuficiencia cardiaca y la fracción de expulsión se muestran en la figura 4. En 33% de los casos destaca la mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca sistólica (68.2%) y la gravedad de la afectación de la función sistólica (FE < 30%). Entre las causas de internamiento se observó que la mayoría fueron de origen cardiaco (74.1%) contra 25.5% en las de origen no cardiaco y el promedio de días de internamiento fue de 3.75 ± 7 días por año.

En la figura 5 se muestra el tratamiento administrado, por grupos de fármacos, y en el cuadro 3 las dosis de éstos.

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud importante que afecta casi al 4% de los mayores de 55 años e incluso al 13% de los mayores de 75 años de edad.[8] Es la principal causa de hospitalización y conduce a la muerte en cerca del 20% de los casos. Asimismo, 30% de los pacientes morirán o serán re-hospitalizados en los siguientes seis meses.[9-11]

Es el resultado de diversas afecciones subyacentes, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial, al-

Cuadro 3. Dosis administrada de tratamiento farmacológico

Medicamento	*% de pacientes*	*Dosis promedio (mg/día)*	*Dosis mínima (mg/día)*	*Dosis máxima*
IECA				
Captopril	40.1	42.3	6.25	150
Lisinopril	44.3	15	10	40
Ramipril	14.4	3.8	2.5	5
Enalapril	0	-	-	-
Betabloqueadores				
Metoprolol	55.5	89	23.5	400
Carvedilol	42.2	33.9	3.25	50
Propanolol	2.3	42.8	20	80
ARAS				
Irbesartán	4	200	150	300
Valsartán	15	86.7	80	160
Candesartan	34	12	4	32
Losartan	47	48.1	12.5	100
Calcioantagonistas				
Verapamil	12	112	60	180
Angiotrofin	13	57.3	30	60
Felodipina	37	4.8	3	5
Amilodipina	31	14	10	40
Nifedipina	7	23.3	20	30
Diuréticos				
Furosemide	82	55.5	10	320
Bumetida	20	1.75	1	4
Clorotiazida	16	24.9	0.25	100
Antiarrítmicos				
Amiodarona	85.9	213.6	100	600
Propafenona	9.9	250	150	450
Flecainida	0	-	-	-
Digital		225.7	62.5	250
Nitratos		30.1	5	180
AR Aldosterona		40	12.5	200
Espironolactona				

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAS: antagonistas de receptores de angiotensina; AR Aldosterona: antagonistas de receptores de aldosterona.

teraciones valvulares, agresiones virales, efecto tóxico de los medicamentos, etc.,[12] cuyas prevalencias varían de acuerdo con las diversas poblaciones, por lo que los resultados de los estudios epidemiológicos deben compararse con cautela.[13] Una ventaja de clasificar los tipos de insuficiencia cardiaca con criterios estandarizados, como se hizo en este estudio, es que facilita comparar los datos de distintas poblaciones siguiendo las mismas reglas.

Los estudios nacionales, a nivel poblacional, como el EPICA,[4,13] con una muestra grande y criterios estandarizados para definir casos de insuficiencia cardiaca, son pocos. En este estudio se tuvo acceso a la población de 28 estados de la República, con numerosos casos confirmados y comprobados mediante evaluaciones objetivas, como ecocardiograma, radioangiografía y angiografía. Destacan la elevada frecuencia de diabetes mellitus, obesidad, nefropatía e hipertensión arterial, todas ellas como hallazgo de daño a órgano blanco. En los casos con fondo isquémico, que se manifestó en casi la mitad de la población, en más de la tercera parte se expresó como infarto miocárdico. Sin embargo, a pesar de ser tratamientos teóricamente disponibles, el porcentaje de individuos que recibieron tratamiento trombolítico y angioplastía coronaria fue muy reducido, quizá por ello se encuentran en el grupo con daño de la función cardiaca.

También resaltan el elevado consumo de tabaco, pese a tener el trastorno, y el casi inexistente antecedente de ejercicio físico. Si bien el porcentaje de casos con consumo de drogas es bajo, llama la atención su presencia en las comorbilidades reconocidas de enfermedad cardiovascular.

En la actualidad la enfermedad valvular de moderada a grave es menos frecuente. En este estudio prácticamente 20% de los pacientes tenían valvulopatía importante. Como era de esperarse, la afectación de la válvula mitral fue la que se observó más a menudo, pero destaca, a diferencia del pasado, que la frecuencia de casos con afección trivalvular fue escasa, lo que no difiere mucho de lo encontrado en otras series (16%).[4]

Otro dato que destaca es la frecuencia de distiroidismo en esta población, que es una causa curable de insuficiencia cardiaca y que alcanza, en este estudio, proporciones no despreciables (6.1%).

Entre los síntomas y signos más frecuentes se encontraron la intolerancia al esfuerzo y los datos congestivos; en un porcentaje muy considerable de

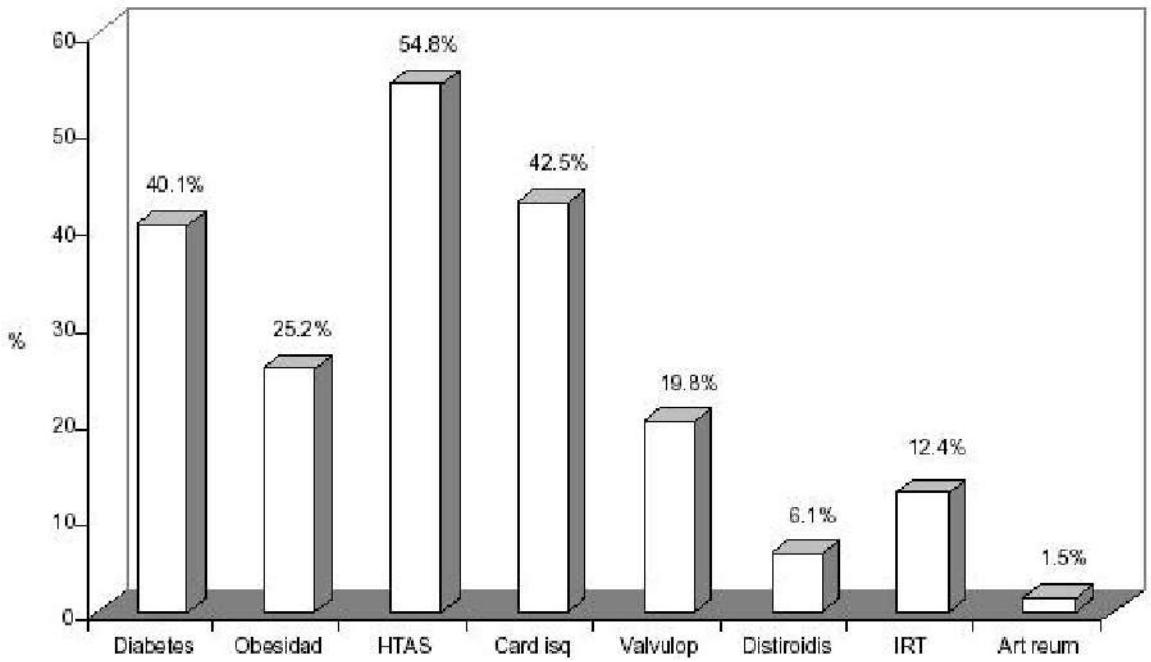


Figura 1. Principales comorbilidades de la población estudiada. HTAS: hipertensión arterial sistémica; Card isq: cardiopatía isquémica; Valvulop: valvulopatía; Distiroidis: distiroidismo; IRT: insuficiencia renal terminal; Art reum: artritis reumatoide.

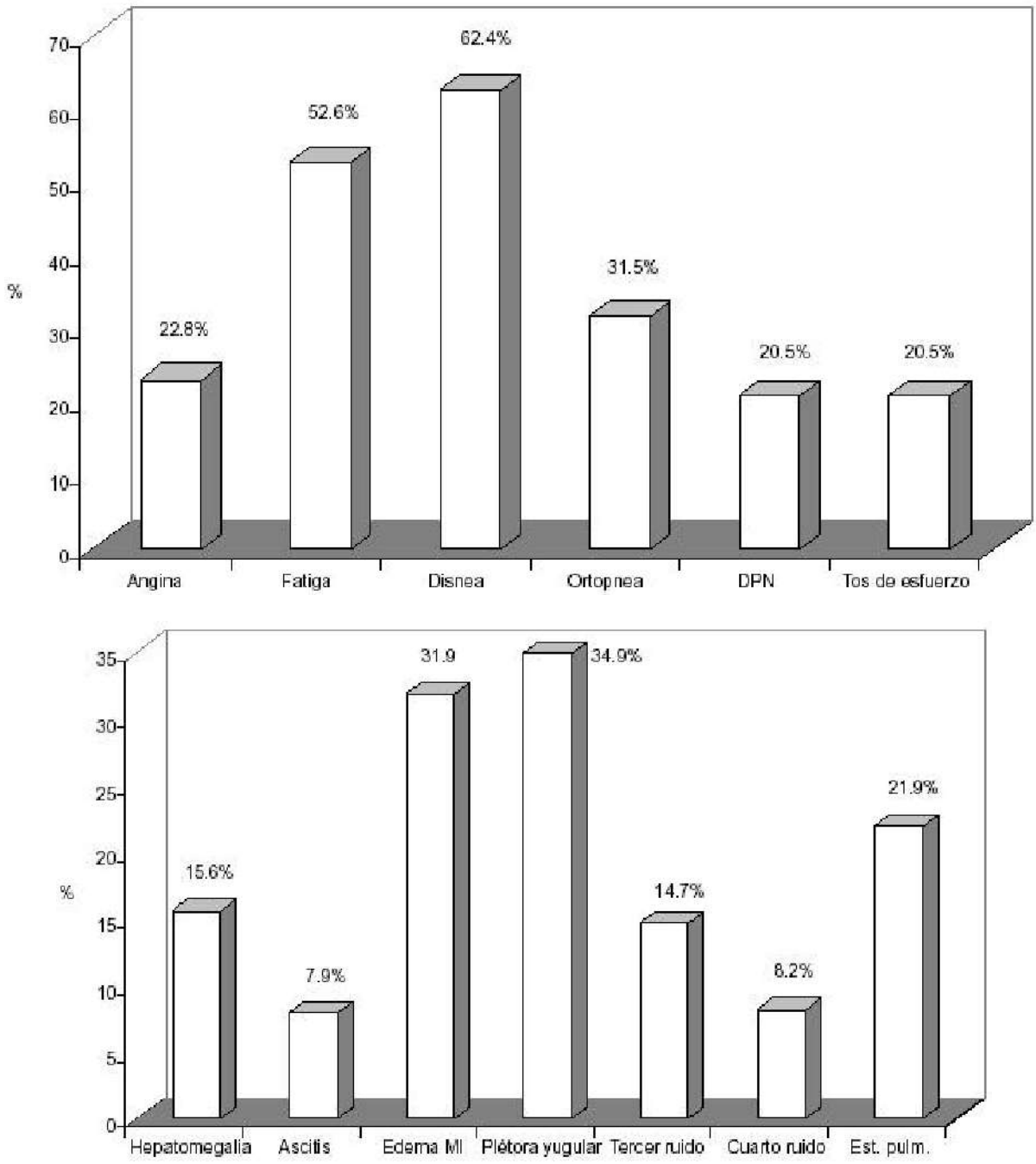


Figura 2. Principales síntomas y signos de la población estudiada. DPN: disnea paroxística nocturna; MI: miembros inferiores; Est. pulm.: estertores pulmonares.

pacientes los síntomas eran mínimos, a juzgar por la clase funcional (NYHA I = 23%). Lo anterior obliga a realizar campañas de detección temprana de la enfermedad, antes de que el deterioro funcional sea más grave. La frecuencia de los síntomas es cercana a la observada en el estudio EPICA,[13] sobre todo en los individuos con pocos síntomas y en los más comprometidos: clase I (35.4 *vs* 23), clase II (29.9 *vs* 42.2), clase

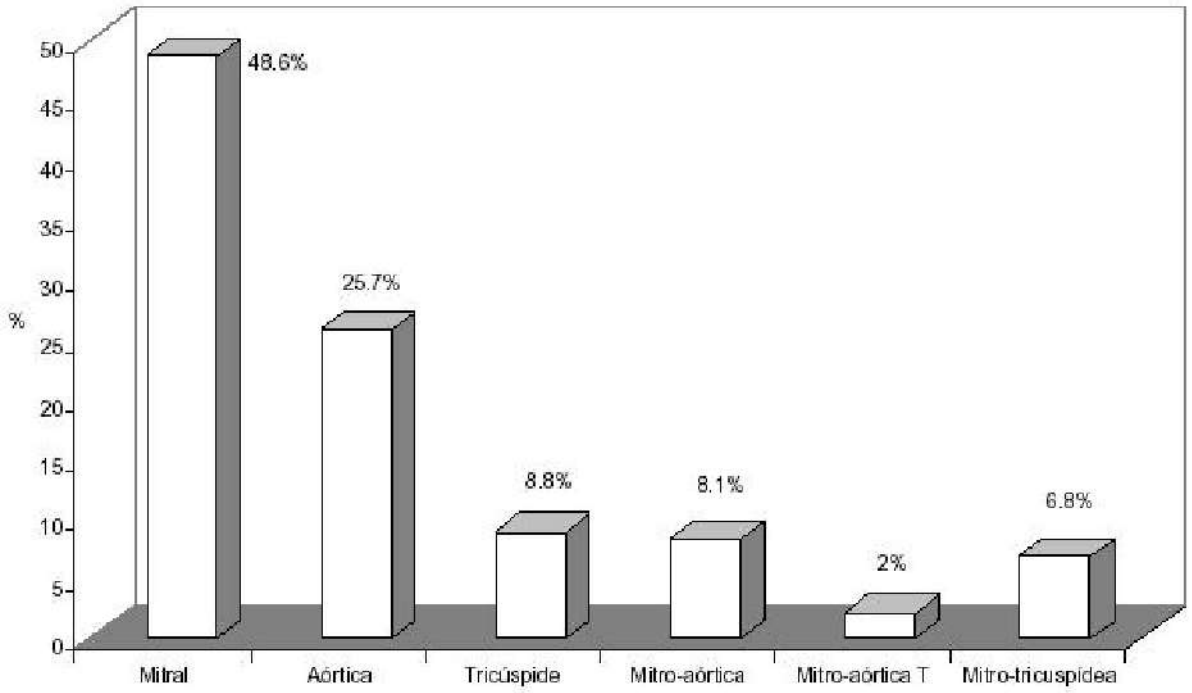


Figura 3. Válvulas más afectadas. Enfermedad valvular (19.8%). Mitro-aórtica T: mitro-aórtica-tricuspídea.

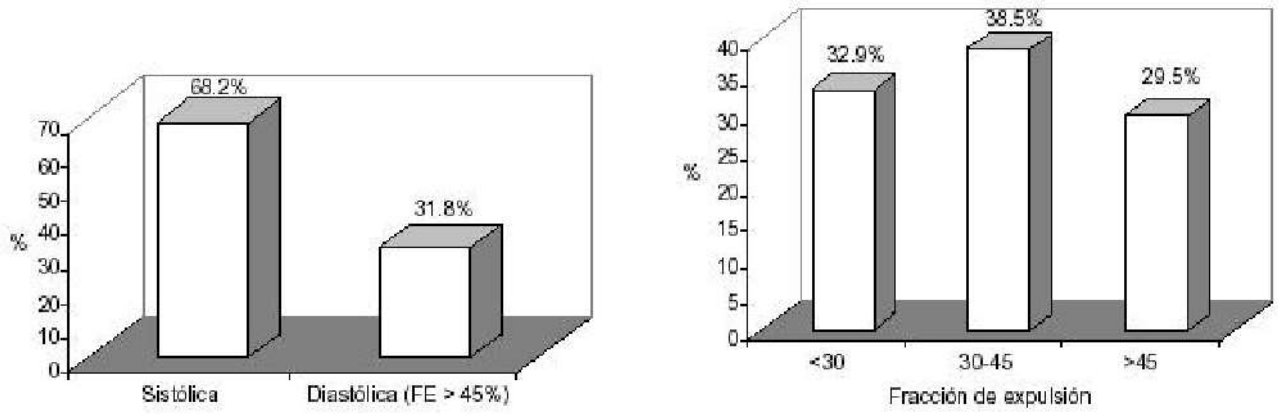


Figura 4. Tipos de insuficiencia cardiaca y categorías de fracción de expulsión.

III (23.5 *vs* 26.5) clase IV (4.9 *vs* 8.3), para los estudios EPICA y PRONARICA, respectivamente.

Sólo en una tercera parte de los casos hubo insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada (> 45%), debido, quizá, a que la población estudiada era relativamente joven y a que es más frecuente en edades más avanzadas. En contraparte, el deterioro de la función sistólica ocurrió en la mayor parte de la población, en la cual la mitad estaba demasiado afectada (FE < 30%).

La mayor parte de los estudios han demostrado que el tratamiento es eficaz con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina[14-19] y con espironolactona,[20] ya que mejoran el pronóstico; sin embargo, las dosis utilizadas no son óptimas.[16,21-23] La posthospitalización ha descendido de 60 a 40% con la digoxina. Al igual que en otros estudios, el porcentaje de pacientes que recibió el tratamiento mínimo recomendado fue de 36%,[24] excepto con los

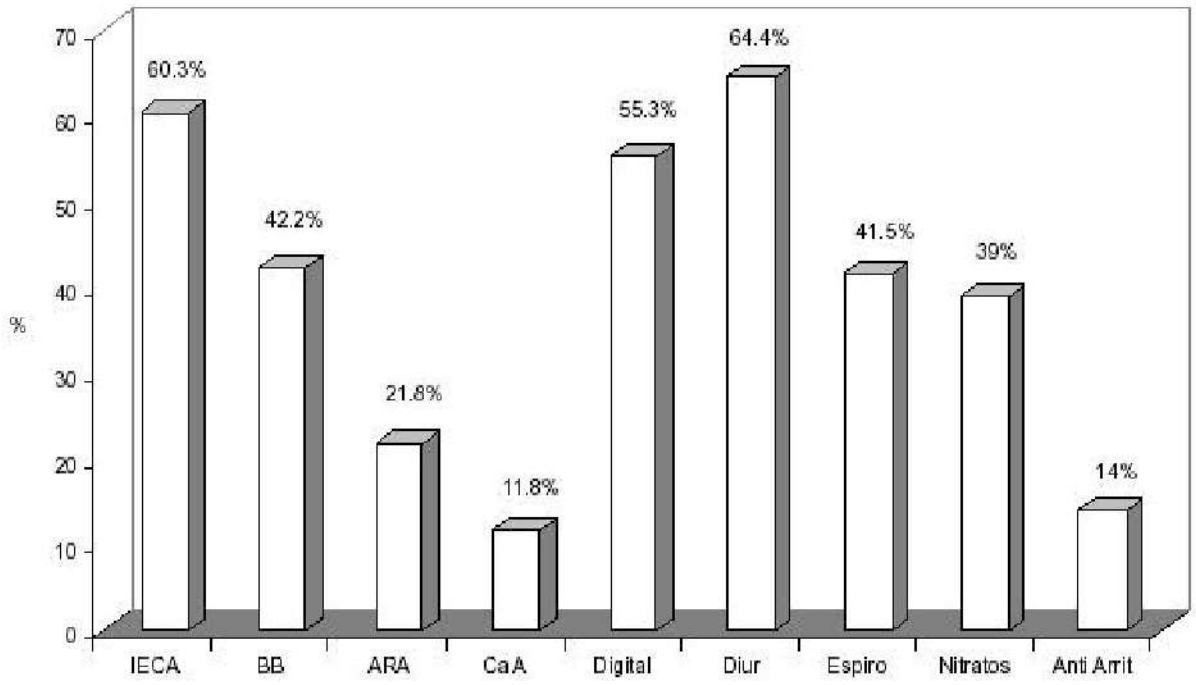


Figura 5. Tratamientos administrados por grupos de fármacos. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BB: beta bloqueadores; ARA: antagonistas de receptores de angiotensina; CaA: calcioantagonistas; Diur: diuréticos; Espiro: espironolactona; Ant Arrit: antiarrítmicos.

bloqueadores de receptores beta, donde éste osciló entre 11.3 y 28.7%.[16]

En este estudio apenas un poco más de la mitad de los pacientes recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y 42%, bloqueadores de receptores beta, en comparación con otras series.[21-24] Lo anterior pareciera favorecer, en primera instancia, a los esquemas de tratamiento del estudio; sin embargo, los promedios tienen importante sesgo, ya que el porcentaje de administración de los fármacos está "desviado" por su prescripción extrema en las clínicas de insuficiencia cardiaca y, en este sentido, no refleja propiamente la realidad nacional. Aún más, el promedio de las dosis administradas de los medicamentos está muy por debajo del que debe utilizarse; por lo tanto, mientras mayor sea la dosis, mejores serán los beneficios. En otras experiencias se incurre en lo mismo,[16,24] por lo que deben implementarse medidas para que el tratamiento farmacológico se aplique de forma adecuada.

Cuando el uso de fármacos se clasificó por grado de gravedad de la insuficiencia cardiaca (NYHA), los casos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron menores en la clase I que en la IV, contrario a lo que ocurrió con la administración de bloqueadores de receptores beta,[24] ya que a pesar del estudio Copernicus, la resistencia a usar estos últimos en clases más graves de insuficiencia cardiaca es frecuente.[24] En este medio el comportamiento es similar y, más aún, la mayor parte de los estudios investigan la administración de los medicamentos; sin embargo, el uso de éstos o sus combinaciones suele ser para otras múltiples indicaciones cardiovasculares ajenas a la insuficiencia cardiaca.

En los resultados obtenidos debe recalcarse el papel de los factores de riesgo modificables, como el hábito del tabaquismo, la obesidad y su relación con diabetes e hipertensión, el uso de alcohol (si bien éste no fue importante como principal factor causal de insuficiencia cardiaca) y muy relacionado con los anteriores, como hábito inadecuado, el sedentarismo extremo.

Ante este panorama debe reflexionarse sobre la importancia de implantar medidas preventivas que reduzcan los factores de riesgo, en especial los modificables. Asimismo, insistir, mediante campañas informativas y de educación médica continua, en el

seguimiento de las recomendaciones internacionales de acuerdo con la información disponible, en particular en lo referente a las dosis que, con frecuencia, no se consideran óptimas.

Comentario final

Al ser ésta una oportunidad importante de conocer parte de la realidad epidemiológica, hay que estar concientes de que se trata de la primera etapa de un proyecto ambicioso y no carente de enormes dificultades. Sin embargo, las instituciones participantes con su aval en los niveles de acción académico, moral, administrativo y potencial operativo permiten pensar en que el desenlace será positivo.

La participación de varias instituciones fue un ingrediente adicional y representativo de los datos obtenidos, lo cual permite suponer que el impacto de la información podrá proyectarse con mayores alcances operativos en el heterogéneo sistema de salud.

Agradecimientos

A Laboratorios AstraZeneca de México por el apoyo inicial en la realización de este programa.

Queremos expresar un especial agradecimiento a la Dra. Irma Eugenia Gutiérrez Mejía por su amistad y constante apoyo. Asimismo, nuestro más amplio reconocimiento a todos los que participaron, en particular a Graciela Flores, Celia Martínez, Teresa Pereda y Liliana Ruiz por su inapreciable labor asistencial.

REFERENCIAS

1. Johansson S, Wallander M, Ruigómez A, García LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. Eur J Heart Fail 2001;3:225-31.
2. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats A, et al. Hospitalization of patients with heart failure. A population-based study. Eur Heart J 2002;23:877-85.
3. Starling RC. The heart failure pandemic: changing patterns, costs, and treatment strategies. Cleve Clin J Med 1998;65:351-8.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531-9.
5. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. Eur Heart J 2000;21:763-9.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Ciquegrani MP, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2001;104:2996-3007.
7. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.
8. Mosterd A, Howe AW, de-Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam study. Eur Heart J 1999;20:447-55.
9. McMurray JM, McDonalgh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993;14:1158-62.
10. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999;1:229-41.
11. Brown A, Cleland JGF. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. Eur Heart J 1998;19:1063-9.
12. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992;20:248-54.
13. Ceia F, Fonseca C, Brito D, Madeira H. Tratamiento da insuficiência cardíaca em hospitais portugueses: Resultados de um Inquérito [99]. Rev Port Cardiol 2001;20(12):1259-66.
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987;316:1419-35.
15. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection functions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992;327:685-91.
16. Bouvy M, Heerdink E, Leufkens H, Hoes A. Patterns of pharmacotherapy in patients hospitalized for congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2003;5:195-200.
17. Halmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). J Am Med Assoc 2000;283:1295-302.
18. Rokstad K, Straand J. Drug prescribing during direct and indirect contacts with patients in general practice. A report from the More & Romsdal Prescription Study. Scand J Prim Health Care 1997;15:103-8.
19. Effect of metoprolol CR /XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
20. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Am J Cardiol 1996;78:902-7.
21. Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (EURO-HF). Eur Heart J 2000;21:1877-87.
22. Simko RJ, Stanek EJ. Treatment patterns for heart failure in a primary care environment. Am J Manage Care 1997;3:1669-76.

23. Philbin EF. Factors determining angiotensing-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. Clin Cardiol 1998;21:103-8.
24. Pont A, H van Gilst W, Lok D, et al. The relevance of heart failure severity for treatment with evidence-based pharmacotherapy in general practice. Eur J Heart Fail 2003;5:187-93.

Investigadores del Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA)

Dr. José Luis Aguirre Morales, Dra. Margarita Álvarez, Dra. Martha Mónica Alvarado G, Dra. Esmeralda Altamirano, Dr. Ricardo Alejos Mex, Dr. Eddi Aljas, Dr. Ricardo, Dr. Carlos A. Arean Martínez, Dr. José Luis Arenas León, Dr. Alejandro Arostegui, Dr. José Gpe. Barrera Martínez, Dr. Carlos Felipe Barrera Ramírez, Dra. Rocío Barriga Aceves, Dra. Lidia Betancourt Hernández, Dr. Héctor Briseño Ramírez, Dr. Gregorio Benítez Peralta, Dra. Elsa G. Calderón Valencia, Dr. Alfonso Carballo Hallt, Dr. Jorge Carrillo, M en C Lilia Castillo Martínez, Dr. Alejandro Rolando Castro Pozos, Dr. Luis Córdova Aleláis, Dr. Noel Delgadillo Salazar, Dr. Ernesto Díaz Hernández, Dr. José Alfredo Estrada Suárez, Dr. Julio Ivan Farjat Ruiz, Dr. José Galvan Díaz, Dr. Elías García Cantú, Dr. Enrique Gomez Álvarez, Dr. Antonio Gómez Mujica, Dr. Gilberto González Carrera, Dra. Ana María González Méndez, Dr. Javier González Pedrero, Dr. Carlos E. Guzmán Rodríguez, Dr. Jorge Octavio Guzmán Jacinto, Dr. Fernando Guillén, Dr. Edmundo Guillén Flores, Dra. Irma Eugenia Gutiérrez Mejía, Dr. Víctor Jiménez Díaz, Dr. Eduardo Herrera, Dr. Arturo Higashida Hirose, Dr. Carlos Ixcampari J, Dr. Salvador Jiménez Castellanos, Dr. José Luis Leyva Garza, Dr. José Luis Leyva Pons, Dr. Mario López Lara, Dr. David Madrigal, Dr. Gustavo Adolfo Martínez Ramírez, Dr. Ángel Martínez Suárez, Dra. Rosa Medina Ramírez, Dr. Jorge Moscos, Dr. Javier Mota Lemus, Dr. Arturo Nájera Herrera, Dr. Tomás Ontiveros Godínez, Dra. Adriana Ortega Gutiérrez, Dr. Arturo Ortega Sánchez, Dr Arturo Orea Tejeda, Dr. Eduardo Patrón Amador, Dr. Luis Ramón Pineda Pompa, Dr. Javier Rangel Rojo, Dr. Ricardo Remes Ruiz, Dr. Ángel Rafael Rivas Tapia, Dr. César Rodríguez Gilabert, Dr. Efrén A. Rodríguez Hernández, Dr. Juan Manuel Saldaña Sierra, Dr. Rigoberto Antillan, Dr. Néstor Saucedo, Dra. Lourdes Teutli, Dr. Jorge Luis Torres, Dr. Juan Alejandro Vázquez, Dra. María Reyna Vázquez Ruiz, Dr. Gildardo Vidal, Dr. Ignacio Yáñez Morales, Dr. Rubén Yong Portillo, Dr. Hugo Zavala Jaramillo.

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

Med Int Mex 2004; 20: 253-61

Original article

National Program for the Registry of Cardiac Insufficiency. Results of a Mexican multicenter study

Arturo Orea Tejeda,*,** Lilia Castillo Martínez,*,** Sergio Férez Santander,*,*** Arturo Ortega Sánchez*,****

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca es un síndrome heterogéneo de difícil diagnóstico, con incidencia y prevalencia crecientes.
Objetivo: identificar los principales factores de riesgo y comorbilidades relacionadas con insuficiencia cardiaca.
Material y métodos: se incluyeron 967 casos confirmados de insuficiencia cardiaca de la población de los 28 estados de la república que se incorporaron al Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA) en México.
Resultados: destaca la elevada frecuencia de diabetes mellitus, obesidad, nefropatía e hipertensión arterial, como hallazgo de daño a órgano blanco. La cardiopatía isquémica se manifestó en 42.5% de los casos, como infarto en 38%. También resaltan el consumo de tabaco y la mínima actividad física. Entre los signos y síntomas más frecuentes se encuentran la intolerancia al esfuerzo y los datos congestivos; sin embargo, en 22.9% de los casos fueron mínimos (clase I de la NYHA). La enfermedad valvular se manifestó en 20% de los pacientes, con afectación sobre todo de la válvula mitral, aun cuando 6.8% de ellos tenía daño plurivalvular. Se encontró que 31.8% de los sujetos tuvieron insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada (FE $\geq$ 45%). En el resto, la función sistólica se observó muy dañada (la mitad con FE >30%).
Conclusiones: la prescripción promedio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de los bloqueadores beta, así como las dosis administradas, estuvieron por debajo del recomendado en las guías internacionales.
Palabras clave: insuficiencia cardiaca, registro nacional, México.

ABSTRACT

Background: Heart failure is a heterogeneous syndrome of difficult diagnosis with increasing prevalence and incidence.
Objective: To identify the main risk factors and comorbidities related to heart failure.
Material and methods: Nine-hundred sixty-seven cases of heart failure from the population of 28 Mexican States incorporated to Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA) were included.
Results: A high frequency of diabetes mellitus, obesity, nephropathy, as well as arterial hypertension was found as evidence of target organ damage. Ischemic heart disease was present in almost half of the patients and 38% of them were expressed as myocardial infarction. Tobacco consumption and a minimum physical activity were very important. Among the symptoms and signs, exercise intolerance and congestive data were the most frequent. However in a high proportion the symptoms were almost absent, according to the functional class of the New York Heart Association (NYHA I = 22.9%). Valvular disease, especially in the mitral valve, occurred frequently but pluri-valvular damage was less observed than in previous publications. Heart failure with preserved systolic function (EF $\geq$ 45 %) was found in 31.8%. Nevertheless, in the rest of them the systolic function was severely impaired (half of these had EF < 30%).
Conclusions: The mean of the angiotensin converting enzyme inhibitors, the beta-blockers and their maximum doses were low compared to the international guidelines.
Key words: heart failure syndrome, Mexican national registry.

Cardiac insufficiency is an increasingly frequent public health problem. Population studies report an incidence of one to five cases per 1000 person-years; in people over 75, this rate increases to as high as 40 cases per 1000 person-years.[1] In developed nations, cardiac insufficiency (CI) is one of the principal causes of hospitalization. In Europe, approximately 5% of urgent hospital admissions are related to CI, and in the United States it is the most common diagnosis among hospitalized patients over 65. Hospital readmissions are too frequent in patients with CI [2] and furthermore, the economic cost is enormous.[3]

From a clinical and public health standpoint, the importance of this disorder is unquestionable; nevertheless, in Mexico it is difficult to determine the magnitude of the problem due to a lack of epidemiological information.

The only available information is derived from studies undertaken in small communities, clinical trials, from local or regional statistics of other countries, or from data based on hospital files or death certificates. Also, the population studied is of Anglo-Saxon origin, and so the findings may not be applicable to the Latin American population.[4,5]

For this reason, the Mexican Cardiology Society (Sociedad Mexicana de Cardiología), through its cardiac

insufficiency clinic, designed a National Program for the Registry of Cardiac Insufficiency (PRONARICA) in order to better understand the characteristics of patients with this disorder. All institutions and associations with CI patients, and with the standardized methodology needed for its diagnosis, were invited to participate. Study objectives were: 1) identify principal risk factors and related comorbidities, 2) evaluate patients' symptoms and clinical signs, 3) identify, in these patients, the forms of diagnosis, treatment and follow-up most often used in Mexico.

MATERIAL AND METHODS

Study population

The registry included patients with CI confirmed as first diagnosis (according to the criteria published in U.S.[6] and European[7] guides) who sought treatment at hospitals, health centers, or second- and third-level institutions that were considered, based on location and number of participants, most suitable for collecting data from the 28 states included in the registry. Each state designated a medical coordinator, and all patients older than 17 were included consecutively from July 2002 to October 2003.

The study excluded subjects who did not want to participate, or who had illnesses or comorbid disorders, which by themselves limit life expectancy to a year or less.

Definition of cases

Cardiac insufficiency was defined as a clinical syndrome marked by exercise intolerance, signs of fluid retention, and a clear response to treatment, accompanied by objective indicators of cardiac dysfunction at rest, as identified by the guides of the American Medical Association, American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology.[6,7] In other words, CI is determined when one or more of the following points is observed by echocardiogram: 1) reduction fraction less than or equal to 28% and ejection fraction equal to or less than 45%; 2) severe regional dyskinesia and dilatation of left ventricle; 3) mass index of left ventricle greater than 134g/m^2 in men and 110g/m^2 in women; 4) rear wall of same ventricle and width of interventricular septum above 95th percentile of prestated value; 5) left atrial diameter above 95th percentile of prestated value; 6) serious-to-moderate valvular lesion; 7) serious-to-moderate pericardial bleeding; 8) right ventricular dilatation or 9) at least one hospitalization in the previous three years with signs and symptoms of cardiac dysfunction, NYHA functional class II, and clinical or radiological signs of pulmonary or systemic venous congestion (jugular distention, hepatomegaly, peripheral edema); regardless of cause.[4]

Systolic cardiac insufficiency was defined as reduction fraction less than or equal to 28% and ejection fraction equal to or less than 45%, with severe regional dyskinesia, or dilatation, of the left ventricle. Cardiac insufficiency with preserved systolic function was defined as reduction fraction greater than 28% and ejection fraction greater than 45% without severe dyskinesia and with left atrial dilatation or increased left ventricle mass index, rear wall width, or increased width of interventricular septum.[4]

The committee on ethics in human investigation of the Salvador Zubirán National Institute of Medical Sciences and Nutrition approved this study.

Data collection

The following aspects were included in the registry format: demographic information, weight and height, risk factors and concomitant illnesses, laboratory tests, pharmacological treatment, electrocardiogram results, thorax teleradiography, exercise test, echocardiogram, myocardial perfusion and ventricular analyses, signs and symptoms, date of diagnosis of cardiac insufficiency, number of hospitalizations, current pharmacological treatment and complications. The decision to include these variables was made in accordance with diagnostic, treatment and follow-up needs as determined in the Institute's cardiac insufficiency clinic, in the recommendations of the diagnostic and treatment guides [6,7] and in the registries developed in other countries. [4,5]

Statistical analysis

Findings were entered in a database, and to avoid errors, these were duplicated. Forms that were not filled out correctly, or that showed data inconsistencies, were eliminated. An analysis was undertaken to identify extreme values, which were resolved through revision of corresponding formats or by requesting that the researcher who entered the findings corroborate the data. All observations with missing data or uncorroborated extreme values were eliminated. Data analysis was performed with descriptive statistics. Averages, ± standard deviations (for continuous variables) and absolute frequencies and percentages (for categorical variables) were obtained. The SPSS Inc. (Version 10.0) program was used for statistical analysis.

* Representative of investigative group of Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA).
** Clínica de insuficiencia cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
*** Vice president, comité técnico del sistema de vigilancia epidemiológica de padecimientos, procedimientos diagnósticos y terapéuticos cardiovasculares. SMC-SSA. Ex-president, Mexican Cardiology Society.
**** Departamento de cardiología, Hospital Central Norte de PEMEX, México, DF.

Correspondence: Dr. Arturo Orea Tejeda. General Director of the National Program for the Registry of Cardiac Insufficiency (PRONARICA). Director of the clínica de insuficiencia cardiaca, INCMNSZ. Providencia 1218-A 402, Col. Del Valle, México, DF, CP 03100. Tel./fax: (5255) 5484-8101. E-mail: artorea@yahoo.com.mx
Received: May, 2004. Accepted: June, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

RESULTS

967 patients were included. Table 1 shows the principal population characteristics; the predominance of males and subjects over 60 is notable. The two most frequent causes of cardiac insufficiency were systemic arterial hypertension and ischemic cardiopathy (figure 1). Also notable is that 44.9% of the individuals were diabetic and had a significant percentage of renal damage (table 2).

With respect to lifestyle habits, 28% of the population smoked, 30% consumed alcohol, 13% gained weight, and 18.3% lost weight. Only 0.2% of the patients said they performed physical exercise.

Table 1. Clinical characteristics of study population (n=967)

Variables	
Men (%)	58.4
Women (%)	41.6
Age (years)	62 ± 15.2 (18-97)
Weight (kg)	70.5 ± 15.7
BMI (kg/m^2)	26.9 ± 5.3
Total cholesterol (mg/dL)	193.1 ± 54.3
Triglycerides (mg/dL)	182.9 ± 119.1
HDL cholesterol (mg/dL)	39.5 ± 11
LDL cholesterol (mg/dL)	122.8 ± 41.5
Glucose (mg/dL)	128.6 ± 62.4
Serum creatinine (mg/dL)	1.9 ± 2.7

BMI: body mass index

Table 2. Pathological antecedents of the study population

Variables	*%*
Diabetes mellitus	40.1
Nephropathy	28.4
Hemodialysis	13
CAPD	11.3
Renal transplant	6.5
Neuropathy	13.2
Retinopathy	22.9
Myocardial infarction	36.4
Thrombolysis	9.9
PTCA	5.3
Operation	7.2

CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis; PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

Figure 2 shows the principal symptoms observed. 22.9% of the subjects had minimal class I symptoms, 42% had class II, 26.5% had class III, and 8.4% had class IV (NYHA).

Figure 3 shows the affected valves; the mitral valve was the most affected. Among electrocardiographic abnormalities were conduction and rhythm disorders in 63% and 22% of the population, respectively. Electrocardiogram was normal in only 5.4% of the patients.

Figure 4 shows the types of cardiac insufficiency and ejection fraction. 33% of the cases showed the greatest frequency of systolic cardiac insufficiency (68.2%) and the

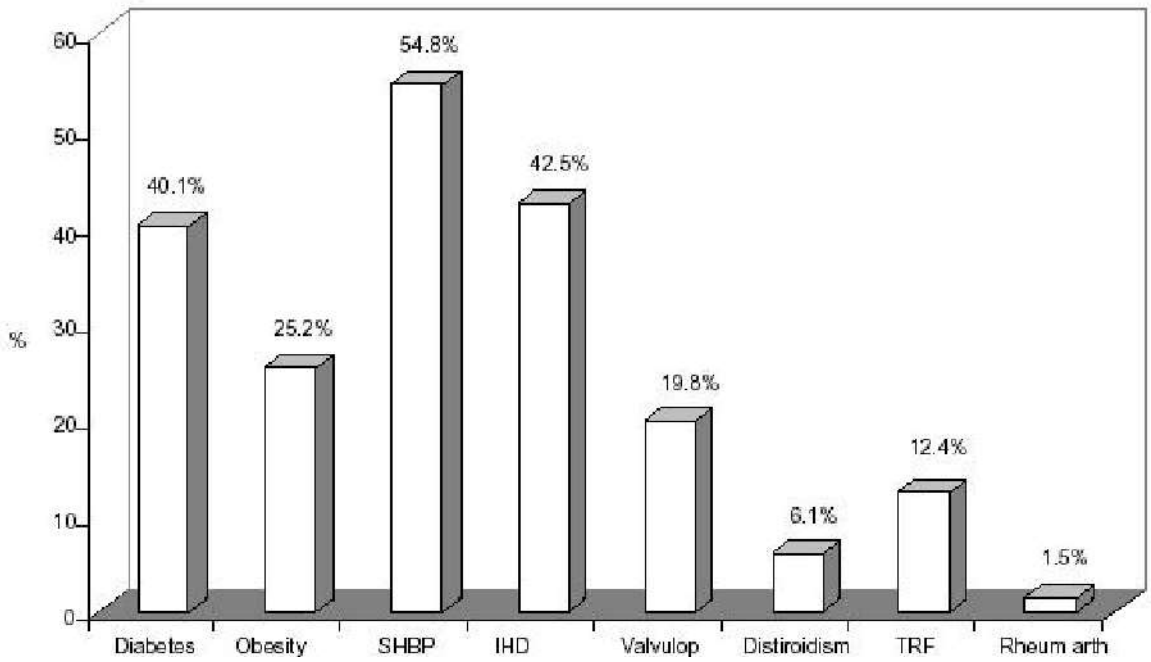


Figure 1. Principal comorbidities of the studied population. SHBP: systemic high blood pressure. IHD: ischemic heart disease; Valvulop: valvulopathy; TRF: terminal renal failure; Rheum arth: rheumatoid arthritis.

severity of affectation of systolic function (EF<30%). Among causes of hospitalization, the majority were of cardiac origin (74.1%) and average days of hospitalization was 3.75 ± 7 days per year, against 25.5% in those of non-cardiac origin.

Figure 5 shows treatment used, by pharmaceutical group, and table 3 shows the doses used.

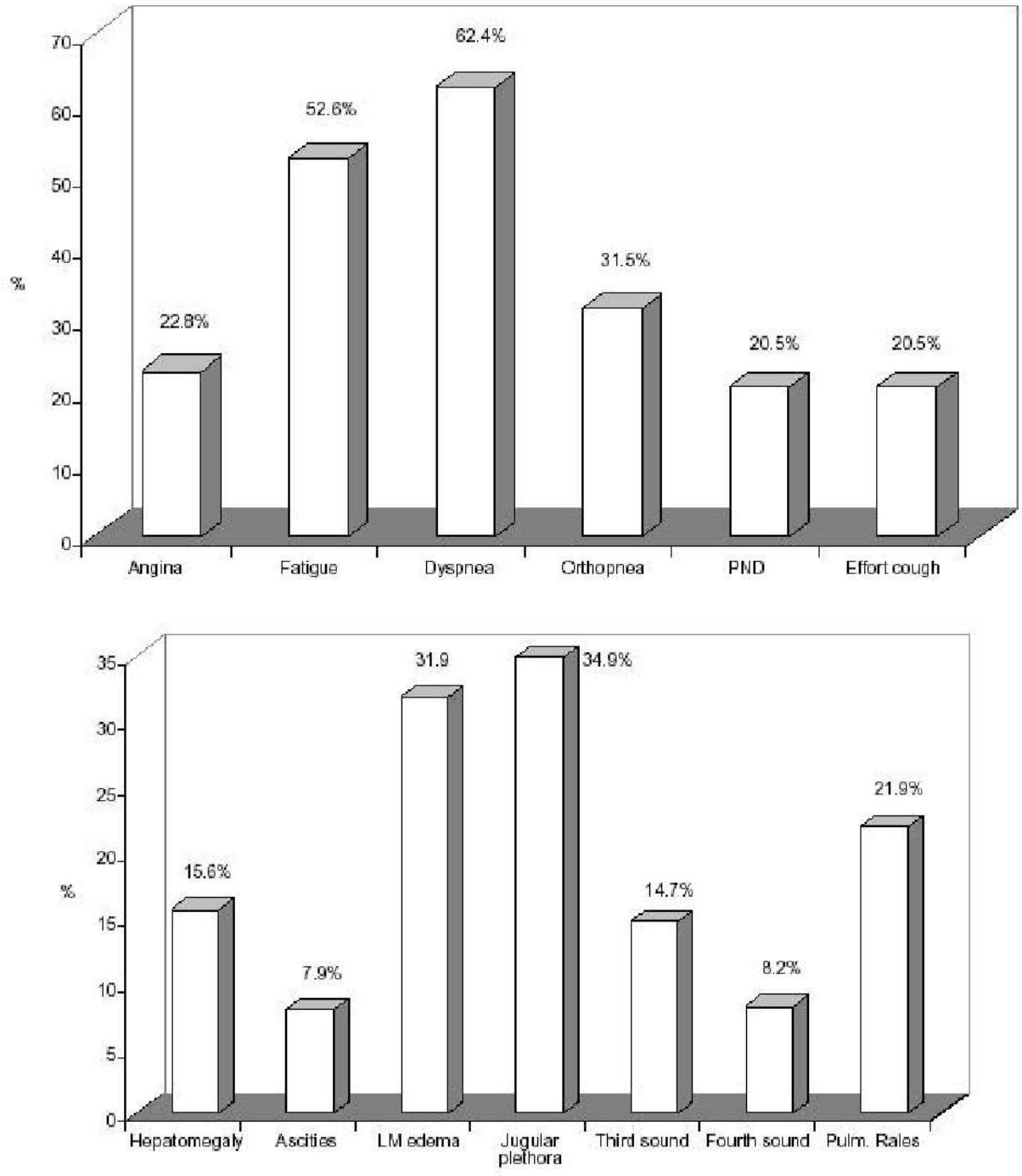


Figure 2. Principal signs and symptoms of the studied population. PND: paroxysmal nocturnal dyspnea. LM: lower members. Pulm. Rales: pulmonary rales.

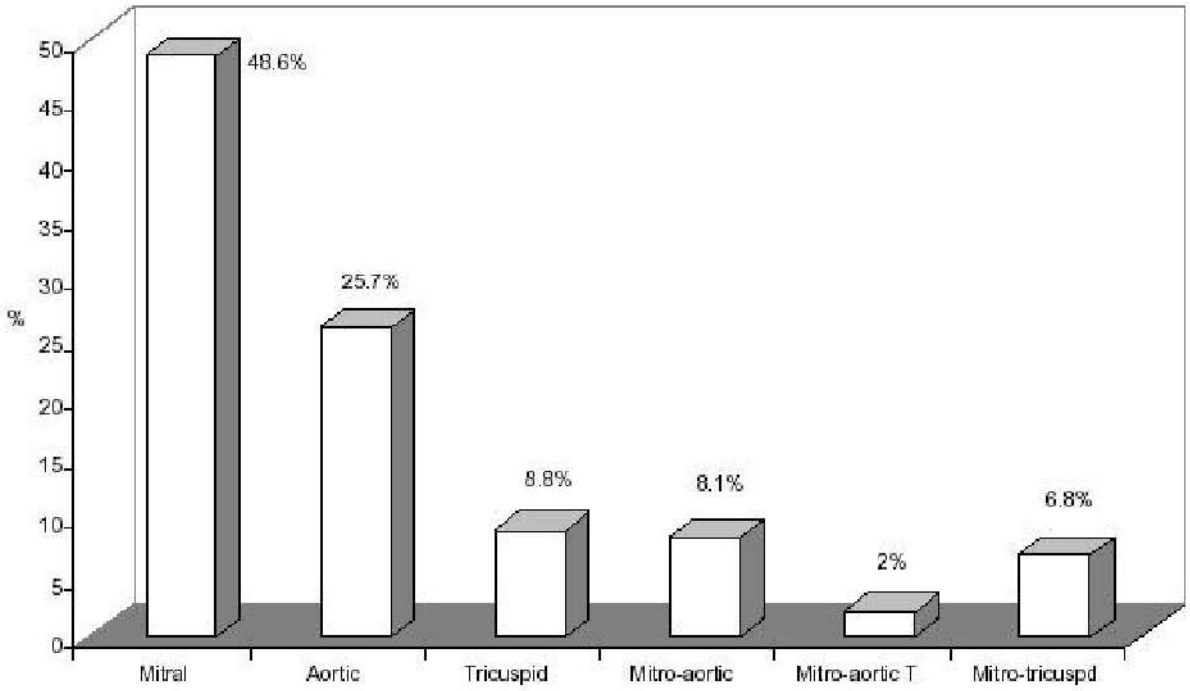


Figure 3. Most affected valves. Valvular disease (19.8%). Mitro-aortic-T: mitral-aortic-tricuspid.

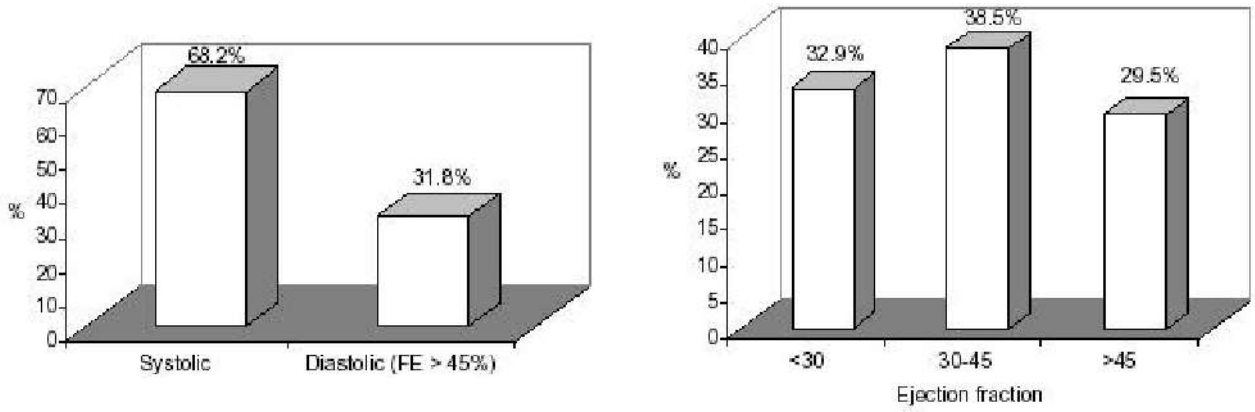


Figure 4. Types of cardiac insufficiency and categories of ejection fraction.

DISCUSSION

Cardiac insufficiency is a significant health problem affecting nearly 4% of persons over 55, and up to 13% of those over 75.[8] CI is the principal cause of hospitalization and leads to mortality in 20% of cases, and 30% of patients will die or will be rehospitalized in the following six months.[9-11]

CI is the result of diverse underlying conditions, such as coronary disease, arterial hypertension, valvular alterations, viral infections, toxic effect of medications, etc.,[12] with varying prevalence depending on diverse populations; for these reasons the results of epidemiological studies should be compared with caution.[13]

One advantage of classifying the types of cardiac insufficiency with standardized criteria, as was done in this study, is that it facilitates the comparison of data of distinct populations while following uniform guidelines.

There are few national studies at the population level, such as EPICA[4,13] with large sample size and which have standardized criteria for defining cardiac insufficiency cases. This study had access to 28 states in Mexico, with numerous cases confirmed and proved by objective

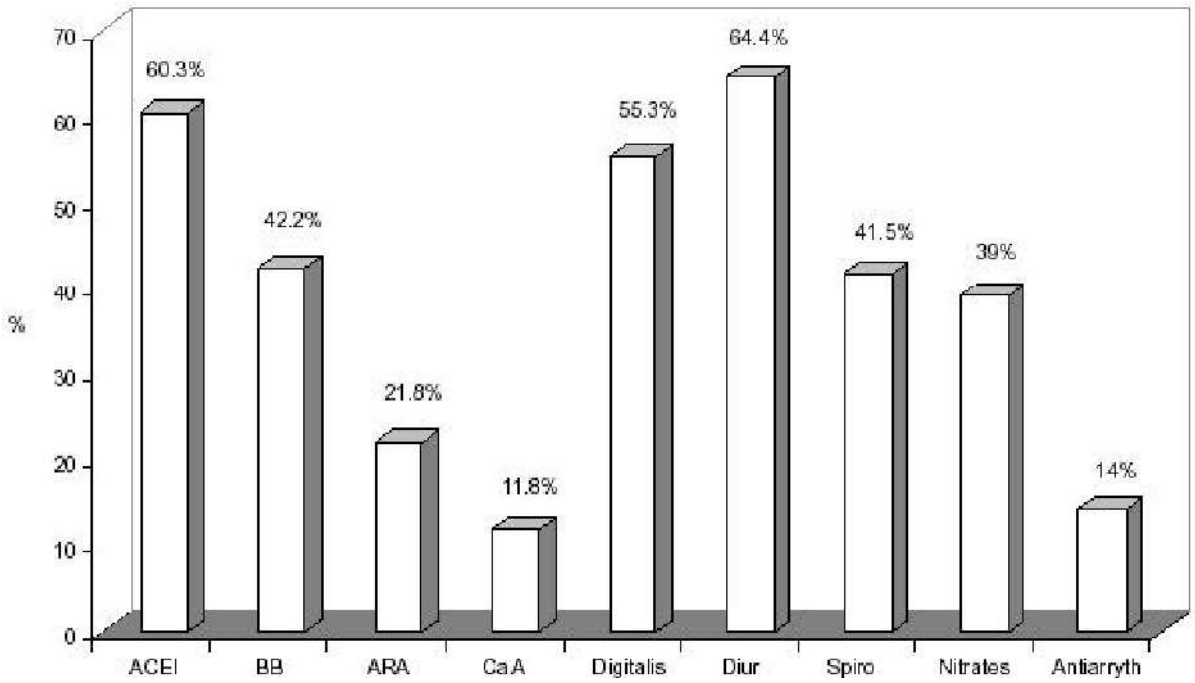


Figure 5. Treatments used, by pharmaceutical group. ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; BB: beta blockers; ARA: angiotensin-receptor antagonists; CaA: calcium antagonists; Diur: diuretics; Spiro: spironolactone; Antiarryth: antiarrhythmics.

evaluations, such as echocardiogram, radioangiography and angiography. Characteristics that stood out during the study include: elevated frequency of diabetes mellitus, obesity, nephropathy and arterial hypertension, all as findings of target organ damage. In the cases with ischemic characteristics, which manifested in nearly half the population, in more than one-third these were expressed as myocardial infarction. Nevertheless, in spite of theoretically available treatments, the percentage of individuals receiving thrombolytic therapy and angioplasty was greatly reduced, perhaps for this reason these are found in the group with damaged cardiac function.

Other notable observations include elevated tobacco consumption (in spite of having this condition), and an almost inexistent history of physical exercise. Although the overall percentage of cases with drug consumption was low, this factor was highly prevalent in recognized comorbidities of cardiovascular disease.

Presently, moderate-to-severe valvular disease is less frequent. In this study, practically 20% of patients had significant valvulopathy. As would be expected, affectation of the mitral valve was most often observed, but also notable, unlike in the past, is that the frequency of cases with trivalvular affection was low, which differs very little from the findings of other series (16%).[4]

Another notable finding is the frequency of dysthyroidism in this population, which is a curable cause of cardiac insufficiency and which in this study reaches considerable proportions (6.1%).

Among the most frequent signs and symptoms were exercise intolerance and congestive data; in one very considerable percentage of patients the symptoms were minimal, judging by functional class (NYHA I = 23%). Such findings underscore the need for early detection campaigns, before functional deterioration becomes more severe. Frequency of symptoms is close to that observed in the EPICA study,[13] above all in those individuals with few symptoms and in those most compromised: class I (35.4 *vs.* 23), class II (29.9 *vs.* 42.2), class III (23.5 *vs.* 26.5), class IV (4.9 *vs.* 8.3), for the EPICA and PRONARICA studies, respectively.

Cardiac insufficiency with conserved systolic function was found in only one-third of the cases (>45%), perhaps owing to the fact that the studied population was relatively young, given that this is more common at advanced ages. On the other hand, deterioration in systolic function occurred in the majority of the population, in which half were severely affected (EF<30%).

The majority of the studies have demonstrated that treatment is effective with angiotensin-converting enzyme inhibitors[14-19] and with spironolactone[20] because these improve prognosis; nevertheless, the doses used aren't optimal.[16,21-23] With digoxin, posthospitalization has decreased from 60% to 40%. As is the case with other studies, the percentage of patients receiving minimum recommended treatment was 36%,[24] except with beta blockers, with which this percentage oscillated between 11.3% and 28.7%.[16]

Table 3. Administered dose of pharmacological treatment

Medication	*% of patients*	*Avg. dose (mg/día)*	*Minimum dose (mg/día)*	*Maximum dose (mg/día)*
ACEI				
Captopril	40.1	42.3	6.25	150
Lisinopril	44.3	15	10	40
Ramipril	14.4	3.8	2.5	5
Enalapril	0	-	-	-
Betablockers				
Metoprolol	55.5	89	23.5	400
Carvedilol	42.2	33.9	3.25	50
Propranolol	2.3	42.8	20	80
ARAS				
Irbesartan	4	200	150	300
Valsartan	15	86.7	80	160
Candesartan	34	12	4	32
Losartan	47	48.1	12.5	100
Calcium antagonists				
Verapamil	12	112	60	180
Angiotropin	13	57.3	30	60
Felodipine	37	4.8	3	5
Amlodipine	31	14	10	40
Nifedipine	7	23.3	20	30
Diuretics				
Furosemide	82	55.5	10	320
Bumetanide	20	1.75	1	4
Chlorothiazide	16	24.9	0.25	100
Antiarrhythmics				
Amiodarone	85.9	213.6	100	600
Propafenone	9.9	250	150	450
Flecainide	0	-	-	-
Digital		225.7	62.5	250
Nitrates		30.1	5	180
Aldosterone RA		40	12.5	200
Spironolactone				

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARAS: angiotensin-receptor antagonists; Aldosterone RA: aldosterone receptor antagonists.

In this study, little more than half the patients received angiotensin-converting enzyme inhibitors and 42% received beta blockers, which is comparable with other series.[21-24] These percentages would appear to favor the treatment schemes used in the study; nevertheless, these averages have a considerable bias, given that the use percentage of the pharmaceuticals is "deviated" for their extreme use in cardiac insufficiency clinics and, in this sense, don't properly reflect the national reality. Furthermore, the average administered dose is far below that which should be used; therefore the higher the dose, the greater the benefits. Other studies have shown similar findings;[16,24] for this reason measures should be implemented that assure that pharmaceutical treatment is applied appropriately.

When pharmaceutical use was classified by grade of severity of cardiac insufficiency (NYHA), there were fewer cases treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in class I than in class IV, contrary to the results with beta blockers,[24] given that, in spite of the Copernicus Study, resistance to use of beta blockers in more severe cases of cardiac insufficiency is still frequent.[24] In this country, there is a similar tendency, and further still, the majority of the studies investigate the administration of medicines; nevertheless, use of these or their combinations is often for cardiovascular conditions other than cardiac insufficiency.

The role of modifiable risk factors should be noted, such as smoking, obesity and its relation with diabetes and hypertension, alcohol consumption (even though this was not a major causative factor for cardiac insufficiency) and, closely related with the previous factors, extreme physical inactivity.

Before this panorama, it is important to consider the importance of implementing preventive measures that re-

duce risk factors, especially modifiable ones. Likewise, it is important to insist, through informational campaigns and continuing medical education, on following international recommendations and basing decisions on the available information, especially with respect to dosage, which is frequently considered inadequate.

Final comment

As this is an important opportunity to understand a part of the epidemiological reality, we must keep in mind that this is the first phase in an ambitious project that will not be free of enormous difficulties. Nevertheless, the academic, moral, administrative and operative support of the participating institutions gives us reason to suppose that the outcome will be positive.

The participation of various institutions was an added component, and representative of the data obtained, which allows us to suppose that the impact of this information will project itself with greater operative reach in the heterogeneous health system.

Acknowledgments

To AstraZeneca Laboratories, for their initial support in the establishment of this program.

We would like to express our special gratitude to Dr. Irma Eugenia Gutiérrez Mejía for her friendship and constant support. Likewise, our utmost recognition of all who participated, in particular Graciela Flores, Celia Martínez, Teresa Pereda and Liliana Ruiz for their invaluable assistance.

REFERENCIAS

1. Johansson S, Wallander M, Ruigómez A, García LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. Eur J Heart Fail 2001;3:225-31.
2. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats A, et al. Hospitalization of patients with heart failure. A population-based study. Eur Heart J 2002;23:877-85.
3. Starling RC. The heart failure pandemic: changing patterns, costs, and treatment strategies. Cleve Clin J Med 1998;65:351-8.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531-9.
5. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. Eur Heart J 2000;21:763-9.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Ciquegrani MP, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2001;104:2996-3007.
7. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.
8. Mosterd A, Howe AW, de-Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam study. Eur Heart J 1999;20:447-55.
9. McMurray JM, McDonalgh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993;14:1158-62.
10. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999;1:229-41.
11. Brown A, Cleland JGF. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. Eur Heart J 1998;19:1063-9.
12. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992;20:248-54.
13. Ceia F, Fonseca C, Brito D, Madeira H. Tratamiento da insuficiência cardíaca em hospitais portugueses: Resultados de um Inquérito [99]. Rev Port Cardiol 2001;20(12):1259-66.
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987;316:1419-35.
15. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection functions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992;327:685-91.
16. Bouvy M, Heerdink E, Leufkens H, Hoes A. Patterns of pharmacotherapy in patients hospitalized for congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2003;5:195-200.
17. Halmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). J Am Med Assoc 2000;283:1295-302.
18. Rokstad K, Straand J. Drug prescribing during direct and indirect contacts with patients in general practice. A report from the More & Romsdal Prescription Study. Scand J Prim Health Care 1997;15:103-8.
19. Effect of metoprolol CR /XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
20. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Am J Cardiol 1996;78:902-7.
21. Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (EURO-HF). Eur Heart J 2000;21:1877-87.
22. Simko RJ, Stanek EJ. Treatment patterns for heart failure in a primary care environment. Am J Manage Care 1997;3:1669-76.
23. Philbin EF. Factors determining angiotensing-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. Clin Cardiol 1998;21:103-8.
24. Pont A, H van Gilst W, Lok D, et al. The relevance of heart

failure severity for treatment with evidence-based pharmacotherapy in general practice. Eur J Heart Fail 2003;5:187-93.

Investigadores del Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardiaca (PRONARICA)

Dr. José Luis Aguirre Morales, Dra. Margarita Álvarez, Dra. Martha Mónica Alvarado G, Dra. Esmeralda Altamirano, Dr. Ricardo Alejos Mex, Dr. Eddi Aljas, Dr. Ricardo, Dr. Carlos A. Arean Martínez, Dr. José Luis Arenas León, Dr. Alejandro Arostegui, Dr. José Gpe. Barrera Martínez, Dr. Carlos Felipe Barrera Ramírez, Dra. Rocío Barriga Aceves, Dra. Lidia Betancourt Hernández, Dr. Héctor Briseño Ramírez, Dr. Gregorio Benítez Peralta, Dra. Elsa G. Calderón Valencia, Dr. Alfonso Carballo Hallt, Dr. Jorge Carrillo, M en C Lilia Castillo Martínez, Dr. Alejandro Rolando Castro Pozos, Dr. Luis Córdova Aleláis, Dr. Noel Delgadillo Salazar, Dr. Ernesto Díaz Hernández, Dr. José Alfredo Estrada Suárez, Dr. Julio Ivan Farjat Ruiz, Dr. José Galvan Díaz, Dr. Elías García Cantú, Dr. Enrique Gomez Álvarez, Dr. Antonio Gómez Mujica, Dr. Gilberto González Carrera, Dra. Ana María González Méndez, Dr. Javier González Pedrero, Dr. Carlos E. Guzmán Rodríguez, Dr. Jorge Octavio Guzmán Jacinto, Dr. Fernando Guillén, Dr. Edmundo Guillén Flores, Dra. Irma Eugenia Gutiérrez Mejía, Dr. Víctor Jiménez Díaz, Dr. Eduardo Herrera, Dr. Arturo Higashida Hirose, Dr. Carlos Ixcampari J, Dr. Salvador Jiménez Castellanos, Dr. José Luis Leyva Garza, Dr. José Luis Leyva Pons, Dr. Mario López Lara, Dr. David Madrigal, Dr. Gustavo Adolfo Martínez Ramírez, Dr. Ángel Martínez Suárez, Dra. Rosa Medina Ramírez, Dr. Jorge Moscos, Dr. Javier Mota Lemus, Dr. Arturo Nájera Herrera, Dr. Tomás Ontiveros Godínez, Dra. Adriana Ortega Gutiérrez, Dr. Arturo Ortega Sánchez, Dr Arturo Orea Tejeda, Dr. Eduardo Patrón Amador, Dr. Luis Ramón Pineda Pompa, Dr. Javier Rangel Rojo, Dr. Ricardo Remes Ruiz, Dr. Ángel Rafael Rivas Tapia, Dr. César Rodríguez Gilabert, Dr. Efrén A. Rodríguez Hernández, Dr. Juan Manuel Saldaña Sierra, Dr. Rigoberto Antillan, Dr. Néstor Saucedo, Dra. Lourdes Teutli, Dr. Jorge Luis Torres, Dr. Juan Alejandro Vázquez, Dra. María Reyna Vázquez Ruiz, Dr. Gildardo Vidal, Dr. Ignacio Yáñez Morales, Dr. Rubén Yong Portillo, Dr. Hugo Zavala Jaramillo.

Colegio de Medicina Interna de México A.C.
Manual de Gestión de Calidad

5.3.1 Política de Calidad

Es Política de calidad del Colegio de Medicina Interna de México:

Agrupar a los Especialistas en Medicina Interna de México, con el fin de proporcionarles una Educación Médica Continua a través de cursos de actualización, conferencias, exposiciones, talleres y congresos impartidos por expositores de alto nivel académico y personal comprometido con la mejora continua como lo establece la Norma mexicana NMX-CC-9001-IMNC-2000/ISO 9001:2000 "Sistema de Gestión de Calidad" y con el resto de sus requisitos.

5.4 PLANIFICACIÓN

5.4.1 Objetivos de Calidad

• Realizar el número de eventos que sean necesarios para lograr una Educación Médica Continua que proporcione a los Especialistas de Medicina Interna por lo menos 250 puntos acreditables para su certificación ante el Consejo Mexicano de Medicina Interna de México A.C.

• Realizar cursos de actualización, conferencias, exposiciones y congresos de la Especialidad de Medicina Interna con un nivel de satisfacción de sus clientes de por lo menos el 70%, relativo a su contenido, nivel académico y nivel de exposición.

• Capacitar al personal del Colegio en lo relativo a la aplicación del Sistema de Gestión de Calidad del Colegio de Medicina Interna para lograr un nivel de conocimiento del Sistema de por lo menos el 85%.

• Evaluar Proveedores para la contratación de bienes o servicios que afecten la Prestación del Servicio, tomando como estándar mínimo de calificación del 85%.

• Coordinar de manera eficaz la operación de los eventos a través del logro de estándares de atención que van desde los 12.5 min. en eventos de 100 personas o menos, de 15 min. en eventos de 200 personas o menos, de 20 min. en eventos de 500 personas o menos hasta los de 30 min. en eventos de 500 personas o más.

El Presidente del Colegio de Medicina Interna de México,

Dr. Antonio González Chávez

Med Int Mex 2004; 20: 262-6

Artículo original

Relación entre diagnósticos, uso de medicamentos y la evaluación geriátrica

R. Salinas Martínez,* M. Valdés Dávila,* A. Vázquez García,* M. Garza Cantú*

RESUMEN

Antecedentes: el fenómeno demográfico del envejecimiento en México es innegable. Se encuentra en el séptimo lugar entre los países con envejecimiento acelerado. Este problema se agrava en áreas industrializadas con alta concentración de población, como Monterrey, Nuevo León, México. Estudiar esta población para anticipar e identificar sus necesidades es imperativo.
Objetivos: registrar los diagnósticos, cuantificar los medicamentos y establecer correlaciones con la evaluación geriátrica.
Material y métodos: se practicaron 250 valoraciones geriátricas con los instrumentos para evaluar el estado mental (MMSE Folstein), escala de depresión geriátrica (GDS Yesavage), actividades de la vida diaria (AVD Katz), actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD Lawton-Brody) y revisión del expediente clínico.
Resultados: participaron 105 hombres (42%) y 145 mujeres (58%). La edad varió entre 52 y 97 años, con un promedio de 72. Promedio de diagnósticos: 6.7. Medicamentos en la última semana 3; en el último mes 2.69. Las valoraciones promedio de los instrumentos utilizados fueron: MMSE: 26.3 puntos, GDS: 2.98, AVD: 5.8, AIVD: 6.2. En el número de medicamentos tomados y número de diagnósticos en relación con el estado mental se registraron datos significativos *p* -.03 y -.05 respectivamente, el número de diagnósticos en relación con las actividades de la vida diaria también fue significativo con *p* -.04.
Conclusiones: población con distribución de edad similar a la nacional; las características epidemiológicas reflejan lo que informa la literatura; el número de medicamentos es el esperado; la evaluación geriátrica se encuentra preferentemente intacta y permite establecer medidas preventivas. Se detectó mayor porcentaje de depresión geriátrica con respecto a otras poblaciones. Existe relación entre el número de diagnósticos y la disminución de las actividades de la vida diaria, así como del estado mental.
Palabras clave: evaluación geriátrica, diagnósticos, medicamentos.

ABSTRACT

Background: The demographic phenomenon of the aging is undeniable in Mexico, being in the seventh place among the countries of quick aging. It is increased in industrialized areas with great population concentration such as Monterrey, NL, Mexico. To study this population, advancing and identifying their necessities is imperative.
Objectives: To quantify the used medications, to document the established diagnoses and to establish correlations with the geriatric evaluation.
Material and methods: Two-hundred-fifty geriatric evaluations were done using the instruments of exam of the mental state (MMSE Folstein), scale of geriatric depression (GDS Yesavage), activities of the daily life (AVD Katz), instrumental activities of the daily life (AIVD Lawton - Brody) and revision of the clinical file.
Results: Subjects were 105 men (42%) and 145 women (58%). Age 52-97 years, average: 72 years. Average of diagnoses: 6.7. Medications used in the last week 3; in the last month 2.69. Mean MMSE: 26.3 points, mean GDS: 2.98, mean AVD: 5.8, mean AIVD: 6.2. In the number of taken medications and number of diagnoses related to MMSE data were significant, *p* -.03 and -.05, respectively. Number of diagnoses related to AVD was significant with a *p* -.04.
Conclusions: Population had a similar age distribution to the national one; the epidemic characteristics reflect that reported in the literature; the number of medication was the expected; the geriatric evaluation is preferably intact, which allows preventive measures; we detected bigger percentage of alterations in GDS regarding other populations. There is a relationship between number of diagnoses and decreased AVD, as well as MMSE.
Key words: geriatric evaluation, diagnoses, medications.

* Centro Regional para el Estudio del Adulto Mayor (CREAM). Servicio de geriatría, departamento de medicina interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dr. R. Salinas Martínez. Centro Regional para el Estudio del Adulto Mayor (CREAM), servicio de geriatría, departamento de medicina interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Av. Madero y Gonzalitos s/n., Col. Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León.
Recibido: octubre, 2003. Aceptado: febrero, 2004.

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

De acuerdo con la Conferencia sobre Envejecimiento de las Naciones Unidas de abril del 2002, la población geriátrica se incrementa de manera muy importante, ya que un millón de individuos alcanzan los 60 años de edad cada mes, principalmente en los países en desarrollo, que representan 80% de esta población. El grupo que crece más rápido es el de mayores de 80 años de edad, actualmente constituido por 70 millones de individuos; se prevé que esta cifra se quintuplicará durante los siguientes 50 años.[1]

México ocupa el séptimo lugar entre los países con envejecimiento acelerado de la población, según refiere el Programa de Acción: Envejecimiento, preparado por la Secretaría de Salud en el 2001.[2] Los datos recopilados por el INEGI en los últimos censos muestran aumentos porcentuales de la población mayor de 65 años de edad, inclusive, por arriba de los registrados en la población general. En el censo del 2000 había 97.5 millones de mexicanos, y 6.8 millones (5%) eran mayores de 65 años de edad.[3] En México este grupo de edad consume 30% de recursos para la salud y ocupa 60% de las camas de hospital.[4]

La población de jubilados también aumenta y existen poblaciones, como la estudiada, que mostrarán incrementos importantes en los próximos años, por el crecimiento en la base de empleados en las décadas de 1950, 1960 y 1970. El incremento de esta población representa un impacto serio en la capacidad de los servicios de salud por el número de trastornos y discapacidades que implica el envejecimiento. El problema se agrava en áreas industrializadas con gran concentración de población, como la zona metropolitana de Monterrey. Estudiar esta población de manera integral para anticipar e identificar sus necesidades es imperativo. La población de este estudio la conformó un grupo de jubilados de las empresas del consorcio FEMSA de Monterrey, NL, México, quienes reciben atención médica en su clínica privada donde se presta servicio a 18,536 personas.

Para el estudio de esta población específica se eligió la evaluación geriátrica.[5] Su aplicación es común en el estudio de este tipo de poblaciones, y se ha sometido a numerosas demostraciones clínicas, tal vez como ninguna otra intervención médica.[6-19] Aunque originalmente se diseñó para el estudio y tratamiento de individuos con fragilidad, esta metodología se aplicó con los siguientes propósitos: *a)* identificar individuos con fragilidad, o en riesgo de desarrollarla; *b)* identificar a la población geriátrica de esta clínica como grupo por considerar que utiliza un alto porcentaje de los recursos para la salud; *c)* optimizar el trato de los jubilados en consulta ambulatoria institucional al considerar la evaluación geriátrica más eficaz en la identificación del impacto sobre la salud y calidad de vida de los pacientes, que el solo listado tradicional de problemas; *d)* adaptar los programas de atención al jubilado a su realidad en el terreno de la salud, en particular desde la perspectiva geriátrica puntualizando en la función y no en el diagnóstico; *e)* identificar la relación entre el número de medicamentos, los diagnósticos y los instrumentos de la evaluación geriátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

La Clínica Cuauhtémoc y Famosa presta atención médica a todos los trabajadores y empleados del consorcio FEMSA, ubicado en Monterrey, Nuevo León. La Clínica proporciona atención médica integral a todos los trabajadores activos y se vuelve continua a los jubilados y sus cónyuges; así como para los padres de los trabajadores que califican al servicio por su condición de dependientes.

En vista de las necesidades especiales de esta población, en la actualidad de 1,702 individuos, y su uso de recursos para la salud, se inició un programa de atención multidimensional e interdisciplinario geriátrico conocido como Unidad Geriátrica de Evaluación y Manejo (Unagema). Esta atención especializada la proporciona un equipo de profesionales integrado por un médico geriatra, una trabajadora social y una enfermera.

Una vez conformado el equipo, iniciadas las actividades de atención primaria y revisados los instrumentos básicos de la evaluación geriátrica, se procedió a practicar valoraciones interdisciplinarias de la población. Hasta la fecha se han revisado 600 derechohabientes. En este trabajo se reportan 250 de ellos e integran un grupo intermedio de los evaluados.

Para la evaluación se hizo una revisión del expediente clínico elaborado por el médico geriatra. Se determinó el número de diagnósticos establecidos en el listado frontal del expediente y se añadieron los establecidos en consulta, no relacionados en la lista. El

número de medicamentos se estableció en la misma revisión del expediente y se confirmó en el interrogatorio directo al paciente; de quienes sufrían algún trastorno cognoscitivo la información se obtuvo del pariente más cercano, por lo general del cónyuge.

En la evaluación geriátrica se utilizaron los instrumentos MMSE (Folstein), GDS (Yesavage), Actividades de la Vida Diaria (Katz) y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (Lawton-Brody). La enfermera y la trabajadora social aplicaron los exámenes en el servicio de geriatría de la clínica, en presencia del médico geriatra.

Los resultados se almacenaron y procesaron con el sistema Statistica (Statsoft, Tulsa Oklahoma, EUA), se establecieron rangos, promedios y correlaciones.

RESULTADOS

De los 250 entrevistados, 105 eran hombres (42%) y 145 mujeres (58%). Rango de edad: 52-97 años, promedio: 72. Al distribuirlos por grupos de edad 13 individuos tenían entre 50 y 60 años (5.2%), 85 entre 60 y 70 (34%), 100 entre 70 y 80 (40%) 47 entre 80 y 90 (18.8%) y 5 eran mayores de 90 (2%).

El promedio de diagnósticos fue de 6.7, rango 0-26; 71 individuos con 0 a 4 diagnósticos (28.4%); 127 con 5 a 9 diagnósticos (50.8%), 45 con 10 a 14 (18%), 5 individuos con 15 a 19 (2%), y dos pacientes con más de 20 diagnósticos (0.8%).

En el área de distintos medicamentos consumidos en la última semana el rango fue de 0 a 14, con promedio de 3; 29.6% de 0 a 2; 35.2% de 2 a 4; 19.6% de 4 a 6; 8.4% de 6 a 8; 5.2% de 8 a 10; 0.8% de 10 a 12; 0.8% de 12 a 14 y 0.4% más de 14. Así, 70.4% de la población consume más de dos medicamentos al día.

En cuanto a medicamentos, en el último mes los resultados fueron los siguientes: rango de 0 a 14 con media de 2.69, el grupo más relevante fue el de 2 a 4 medicamentos con 96 personas, lo que equivale al 38.4% de los casos; 33.2% de 0 a 2; 16.8% de 4 a 6; 6.8% de 6 a 8; 2.8% de 8 a 10; 1.2% de 10 a 12; 0.4% de 12 a 14 y 0.4% más de 14; esto muestra que 66.8% de la población consume más de dos medicamentos por día.

En los instrumentos de evaluación geriátrica tenemos:

MMSE media de 26.3 puntos con una mínima de 0 y máxima de 30. Se ubicó 70.4% de la población entre 25 y 30 puntos y 29.6% de 0 a 24.

En la escala de depresión geriátrica el promedio fue de 2.98 con rango de 0 a 15, 85.6% (214) de los casos obtuvo un puntaje menor a 5, con puntaje de 6 a 10 10.8% (27 casos) y 3.6% (9 casos) de 11 a 15.

En relación con los puntajes en la escala de actividades de la vida diaria el promedio fue de 5.8, rango 2-6.

En las actividades instrumentales de la vida diaria el promedio fue de 6.2, rango 0-7.

Al evaluar la relación entre la edad y el número de diagnósticos de los pacientes, MMSE, GDS, AVD y AIVD no se encontraron correlaciones estadísticas significativas. Tampoco se encontraron estadísticas de correlación significativas al valorar el número de medicamentos tomados en relación con la edad y la escala de depresión geriátrica.

En cuanto al número de medicamentos tomados y el número de diagnósticos en relación con MMSE sí se encontraron datos estadísticamente significativos con p -.03 y -.05, respectivamente.

Al valorar las actividades de la vida diaria y las actividades instrumentales de la vida diaria en relación con el número de medicamentos tomados no se encontraron datos estadísticos significativos; tampoco al relacionar el número de diagnósticos con los medicamentos tomados y la escala de depresión geriátrica.

El número de diagnósticos en relación con las actividades de la vida diaria sí fue estadísticamente significativo con p -.04.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El interés por describir las condiciones de salud general de las personas mayores de 60 años de edad existe en nuestro país desde la década de 1990. De hecho, el Programa de Acción: Envejecimiento de la Secretaría de Salud[2] menciona la necesidad de estos estudios. Este trabajo sería un nuevo acercamiento a esa tarea, aunque de carácter local, y dirigido a un grupo específico de población.

La evaluación geriátrica no se considera una parte independiente de los otros elementos de un servicio de salud, ya sea institucional o privado. Debe integrarse a un proceso clínico dinámico, responsable de los cambios en el estado de salud de los individuos a lo largo del tiempo. Carecer de estos procesos conduce a la fragmentación del cuidado y deteriora la salud de los

usuarios, además de aumentar el costo operativo de cualquier sistema de salud.

La evaluación geriátrica, como una metodología multidimensional, incluye el examen a los pacientes en varias esferas, como: la física, mental, social, económica, funcional y medio ambiental. De acuerdo con la declaración de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, este tipo de evaluaciones son particularmente útiles entre la población de adultos mayores.[20]

Las metas de este proceso son:

1. Mejorar la capacidad diagnóstica de los problemas de este grupo etario.
2. Guiar la selección de intervenciones para reestablecer o preservar la salud.
3. Recomendar una situación medioambiental adecuada para el cuidado de los pacientes, en particular la doméstica.
4. Predecir los resultados del cuidado de acuerdo con los problemas particulares de cada paciente.
5. Vigilancia clínica cercana.

Ahora bien, la población de individuos jubilados aumenta en nuestro país y se vuelve un problema demográfico con innumerables consecuencias en múltiples niveles. Su atención para la salud ha seguido el método tradicional orientado a través del médico de primer contacto, ya sea el familiar o internista.

La propuesta de este estudio estriba en demostrar, a través de la identificación de las múltiples dimensiones de los problemas de salud de estos individuos, la utilidad de un tratamiento geriátrico que identifique las áreas de prevención de la enfermedad, promoción de la salud y cuidado integral no previsto por el modelo anterior.

El promedio de edad de los sujetos de nuestro estudio fue de 72 años, con rango de 52 a 97. La encuesta SABE de 1999, realizada en la Ciudad de México, como representativa de nuestro país en América Latina y el Caribe, reporta una media de 69.8 años con rango de 60 a 98, y el estudio UANL 1[21] marca una media de 65.62 años con rango de 45 a 91, lo que indica resultados bastante similares. Este estudio arrojó una proporción de 58% de mujeres y 42% de hombres, parecida a los hallazgos de la revisión de la Encuesta Nacional de Salud de 1988, revisada en 1996 por Ruíz-Arregui y Rivera-Márquez,[22] quienes reportan mayor número de mujeres independientemente del grupo de edad, a diferencia del estudio UANL 1, que registra una proporción de 60.5% de hombres y 39.5% de mujeres.

El grupo de edad encontrado con mayor número de individuos es el de 70 a 80 años con 40% de la población, lo que coincide con el análisis poblacional sobre el mayor crecimiento poblacional en los adultos mayores que es el de 80 años de edad.

En relación con el número de diagnósticos se encontró un promedio de 6.7 y más del 50% tienen cinco o más diagnósticos, comparable con la experiencia internacional y subraya el concepto de polienfermedad en el adulto mayor.

En este estudio los trastornos cardiovasculares fueron las enfermedades más frecuentes, la hipertensión arterial y enfermedad coronaria fueron las más comunes, lo que concuerda con el análisis estadístico regional (UANL 1) y mundial. Las alteraciones metabólicas, como diabetes mellitus y dislipidemias, y los factores predisponentes para problemas cardiovasculares siguen en frecuencia. Por último, entre los padecimientos más frecuentes están las alteraciones gastrointestinales del tipo enfermedad ácido péptica y los trastornos funcionales, así como los reumatológicos, de los cuales el más común es la osteoartritis.

En el grupo de estudio se identificó, en promedio, la prescripción de tres medicamentos durante la última semana o mes, lo que corrobora la polifarmacia del adulto mayor, en comparación con los resultados del estudio UANL 1 que muestran rangos similares.

La funcionalidad de esta población se demuestra en las escalas de AVD y AIVD aplicadas al grupo, sin que las afectara la edad o el número de medicamentos tomados, en cambio, el número de diagnósticos sí las afecta significativamente.

En el Programa de Acción: Envejecimiento se plantea el problema de que, en general, se sabe poco de la magnitud de las afecciones comunes que no son causa de muerte, pero sí de discapacidad, como la demencia y la depresión, pero esta investigación muestra un panorama de su población, y con el instrumento MMSE se encontró un porcentaje mayor al 70% de los rangos normales.

En cuanto a la valoración afectiva, la encuesta GDS, también utilizada por el grupo CUPA y UANL 1, registró puntuaciones sospechosas mayores de 5 en 14.4% de los individuos. Esto se compara negativamente con reportes previos de síntomas depresivos en sólo 3 al

5% de adultos mayores de la comunidad. Debe recordarse que la prueba es de tamizaje y que los individuos deberán evaluarse más de cerca.

La edad, por sí misma, no implica mayor número de enfermedades, ni mayor número de éstas significa necesariamente mayor número de medicamentos; es evidente que el uso racional de los fármacos impacta de manera positiva en la cantidad utilizada.

En esta población existe relación entre el número de diagnósticos y deterioro en la puntuación de MMSE, deberá aclararse si esto corresponde al aumento en los diagnósticos relacionados con trastornos neuropsiquiátricos.

Se demostró que la edad, por sí misma, no altera el reporte de MMSE y GDS, aunque se conoce el mayor porcentaje de demencia en relación con la edad. Sin embargo, el número de diagnósticos no impacta de manera significativa el GDS, al contrario de lo que pudiera pensarse.

El estudio de la población jubilada efectuado por este grupo de trabajo ha arrojado algunas respuestas, pero también innumerables preguntas. Es necesario determinar el impacto de la disponibilidad de servicios de salud como factor para un envejecimiento saludable en estas poblaciones, así como el papel de la nutrición y los hábitos de vida para detener el deterioro funcional por la edad y enfermedad y, lo más relevante para esta investigación, el impacto de los servicios geriátricos interdisciplinarios institucionales sobre la salud de los individuos mayores y los costos que representan.

Observaciones futuras de esta población resolverán parte de estas incógnitas.

Este estudio halló una población con frecuencias y tipos de padecimientos similares a los reportados en la literatura, así como del consumo de medicamentos; las esferas geriátricas se encuentran intactas en la mayor parte de la población y vuelven a las medidas de prevención y promoción nuestras mejores armas para evitar el incremento en la morbilidad, discapacidad y elevación en los costos de operación médica futura.

REFERENCIAS

1. Congreso Internacional sobre el Envejecimiento. Organización Mundial de la Salud. Madrid, 2002.
2. Programa de Acción: Envejecimiento. 1ª ed. 2001. Secretaría de Salud.
3. Resultados del Censo del 2002. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
4. Rubenstein LZ, Wieland D, Bernabei R. Geriatric assessment technology: the state of the art. Milán: Ed. Kurtis-Milano, 1995.
5. Campion EW. Specialized care for elderly patients. N Engl J Med 2002;346(12):874.
6. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Effects of comprehensive geriatric assessment on survival, residence, and function: a metaanalysis of controlled trials. Lancet 1993;342:1032-6.
7. Thomas DR, Brahan R, Haywood DP. Inpatient community based geriatric assessment reduces subsequent mortality. J Am Geriatr Soc 1993;41:101-4.
8. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: Overview of the evidence. J Am Geriatr Soc 1991;39(Suppl.):8S-6S.
9. Applegate WB, Deyo R, Kramer A. Geriatric evaluation and management: current status and future research directions. J Am Geriatr Soc 1991;39(Suppl):2S-7S.
10. Campion EW. The value of geriatric interventions. N Engl J Med 1995;332:1376-8.
11. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. N Engl J Med 1995;332:1338-44.
12. Epstein AM, Hall JA, Fretwell M. Consultative geriatric assessment for ambulatory patients: a randomized trial in a health maintenance organization. JAMA 1990;263:538-44.
13. Burns R, Nichols LO, Martindale-Adams J. Interdisciplinary geriatric primary care evaluation and management: two-year outcomes. J Am Geriatr Soc 2000;48:8-13.
14. Boult C, Boult LB, Morishita L. A randomized clinical trial of outpatient geriatric evaluation and management. J Am Geriatr Soc 2001;49:351-9.
15. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatrics evaluation and management. N Engl J Med 2002;346: 905-1012.
16. Salinas-Martínez R. Manual de geriatría básica para profesionales de la salud de primer y segundo nivel. DIF, Nuevo León, 1989.
17. Salinas-Martínez, et al. Asilos de ancianos en el estado de Nuevo León. Salud Publica Mex 1991;33:56-59.
18. Salinas-Martínez, et al. Nuevos problemas identificados durante la evaluación geriátrica en un asilo. Salud Publica Mex 1992;33:546-53.
19. Folstein MF, Folstein SE, Mc. Hyjh PR. Minimental state: a practical guide for grading the cognitive state of patient for clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189-98.
20. Aguirre-Pequeño E. Lecciones de gerontología y geriatría. Universidad de Nuevo León. Instituto de Investigaciones Científicas. Monterrey, México, 1953.
21. Salinas-Martínez R, Vázquez-García A, Pérez-Chávez F, Garza-Cantú M. Evaluación geriátrica de la población de jubilados de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Medicina Universitaria 2002;21:221-7.
22. Ruiz-Arregui L, Rivera-Márquez JA. Características de la morbilidad en población mexicana de edad avanzada: un análisis de la Encuesta Nacional de Salud de 1988. Salud Publica Mex 1996;38:430-7.

Med Int Mex 2004; 20: 267-71

Original article

Relation among diagnoses, drug's use and geriatric assessment

R. Salinas Martínez,* M. Valdés Dávila,* A. Vázquez García,* M. Garza Cantú*

RESUMEN

Antecedentes: el fenómeno demográfico del envejecimiento en México es innegable. Se encuentra en el séptimo lugar entre los países con envejecimiento acelerado. Este problema se agrava en áreas industrializadas con alta concentración de población, como Monterrey, Nuevo León, México. Estudiar esta población para anticipar e identificar sus necesidades es imperativo.
Objetivos: registrar los diagnósticos, cuantificar los medicamentos y establecer correlaciones con la evaluación geriátrica.
Material y métodos: se practicaron 250 valoraciones geriátricas con los instrumentos para evaluar el estado mental (MMSE Folstein), escala de depresión geriátrica (GDS Yesavage), actividades de la vida diaria (AVD Katz), actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD Lawton-Brody) y revisión del expediente clínico.
Resultados: participaron 105 hombres (42%) y 145 mujeres (58%). La edad varió entre 52 y 97 años, con un promedio de 72. Promedio de diagnósticos: 6.7. Medicamentos en la última semana 3; en el último mes 2.69. Las valoraciones promedio de los instrumentos utilizados fueron: MMSE: 26.3 puntos, GDS: 2.98, AVD: 5.8, AIVD: 6.2. En el número de medicamentos tomados y número de diagnósticos en relación con el estado mental se registraron datos significativos *p* -.03 y -.05 respectivamente, el número de diagnósticos en relación con las actividades de la vida diaria también fue significativo con *p* -.04.
Conclusiones: población con distribución de edad similar a la nacional; las características epidemiológicas reflejan lo que informa la literatura; el número de medicamentos es el esperado; la evaluación geriátrica se encuentra preferentemente intacta y permite establecer medidas preventivas. Se detectó mayor porcentaje de depresión geriátrica con respecto a otras poblaciones. Existe relación entre el número de diagnósticos y la disminución de las actividades de la vida diaria, así como del estado mental.
Palabras clave: evaluación geriátrica, diagnósticos, medicamentos.

ABSTRACT

Background: The demographic phenomenon of the aging is undeniable in Mexico, being in the seventh place among the countries of quick aging. It is increased in industrialized areas with great population concentration such as Monterrey, NL, Mexico. To study this population, advancing and identifying their necessities is imperative.
Objectives: To quantify the used medications, to document the established diagnoses and to establish correlations with the geriatric evaluation.
Material and methods: Two-hundred-fifty geriatric evaluations were done using the instruments of exam of the mental state (MMSE Folstein), scale of geriatric depression (GDS Yesavage), activities of the daily life (AVD Katz), instrumental activities of the daily life (AIVD Lawton - Brody) and revision of the clinical file.
Results: Subjects were 105 men (42%) and 145 women (58%). Age 52-97 years, average: 72 years. Average of diagnoses: 6.7. Medications used in the last week 3; in the last month 2.69. Mean MMSE: 26.3 points, mean GDS: 2.98, mean AVD: 5.8, mean AIVD: 6.2. In the number of taken medications and number of diagnoses related to MMSE data were significant, *p* -.03 and -.05, respectively. Number of diagnoses related to AVD was significant with a *p* -.04.
Conclusions: Population had a similar age distribution to the national one; the epidemic characteristics reflect that reported in the literature; the number of medication was the expected; the geriatric evaluation is preferably intact, which allows preventive measures; we detected bigger percentage of alterations in GDS regarding other populations. There is a relationship between number of diagnoses and decreased AVD, as well as MMSE.
Key words: geriatric evaluation, diagnoses, medications.

* Centro Regional para el Estudio del Adulto Mayor (CREAM). Servicio de geriatría, departamento de medicina interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

Correspondence: Dr. R. Salinas Martínez. Centro Regional para el Estudio del Adulto Mayor (CREAM), servicio de geriatría, departamento de medicina interna, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Av. Madero y Gonzalitos s/n., Col. Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León.
Received: October, 2003. Accepted: February, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

According to a report presented during the United Nations Conference on Aging, in April 2002, the worldwide geriatric population is growing rapidly. Each month, one million people reach the age of 60, the majority of whom (80%) live in developing countries. Furthermore, the population sector that is increasing more rapidly than any other is comprised of people over 80 years of age, with more than 70 million individuals at this time. It is predicted that this age group will quintuple in the next 50 years.[1]

Mexico has seventh most rapidly aging population in the world, according to a report entitled *Programa de Acción: Envejecimiento* (Action Program: Aging), published by the Mexican Secretary of Health in 2001.[2] The data gathered by Mexico's National Institute of Geographic Statistics and Information Technology (INEGI) during the most recent censuses show that the percentage growth in population of people aged 65 and over is more rapid than that of the general population. According to the 2000 Census, Mexico's overall population was 97.5 million, with 6.8 million (5%) in the over-65 age group.[3] In Mexico, this age group accounts for 30% of all health care expenditures, and occupies 60% of hospital beds.[4]

The population of individuals receiving retirement benefits, as well as the population analyzed in this study, will experience significant numerical increases in the coming years, a long-term result of the upsurge in the national employee base during the 1950's,1960's and 1970's. This variation will have a serious impact on demand for health services, given that the incidence of health problems and incapacities rises with aging. The increased demand for services will be even more pronounced in industrialized areas, which of course contain a higher concentration of the overall population. In consideration of these factors, we emphasize the need for a thorough analysis which anticipates and identifies the needs of this population group.

The subjects of our study are retirees of the FEMSA Company, in Monterrey, NL, Mexico, who receive medical attention in the corporation's private clinic, which administers care to 18,536 persons.

The Geriatric Assessment was elected for the study of this particular group of subjects.[5] The use of this assessment is common in analyses of this population type, and its effectiveness has been shown in numerous clinical demonstrations, perhaps more than any other medical intervention.[6-19]

Although originally designed for the study and treatment of individuals suffering from fragility, its methodology was applied with the following objectives:

- Identify individuals with fragility, or with risk of developing it.
- Classify the members of the geriatric population of this clinic as a distinct group based on the consideration that they utilize a high percentage of healthcare resources.
- Optimize treatment of retirees in the institution's ambulatory consultation, considering that the geriatric evaluation is more effective for identifying problems that impact health and quality of life, than is the traditional listing of impairments.
- Adapt programs of retiree care based on real-life circumstances with respect to health, in particular from the geriatric perspective, emphasizing function over diagnosis.
- Finally, identify the relation between number of medications, diagnoses and instruments of geriatric evaluation.

MATERIAL AND METHODS

The Cuauhtemoc and Famosa Clinic provides care to all employees of the FEMSA Company, located in Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. The clinic directs integral medical care not only to all active workers, but also to its retirees and their spouses, as well as to the parents of workers who qualify based on their status as dependents.

In view of the special needs of this population (currently 1,702 individuals) and their demand for health resources, a multidimensional, interdisciplinary care program was established, known as Unidad Geriátrica de Evaluación y Manejo (Unagema) (Unit for Geriatric Evaluation and Care). A feature of this specialized care program is the assignment of a multidisciplinary team of attendants, comprised of a geriatrician, social worker, and nurse.

Once the team is assigned, primary care activities are initiated, and basic instruments of geriatric evaluation are reviewed, interdisciplinary evaluations of the study population are carried out. Thus far, 600 members have been evaluated. In this particular analysis, 250 members reported to form an intermediary group of evaluation subjects. For the evaluation, patient clinical records were revised, and from these the number of established diagnoses was determined. Later, any unrelated diagnoses established during consultation were added. Number of medications was also determined through clinical record review, and confirmed during direct patient questioning. For those who had suffered any form of cognitive disorder, information was obtained from the most closely related family member, generally the spouse.

For the geriatric evaluation, the following instruments were used: MMSE (Folstein), GDS (Yesavage), Katz Index of Activities of Daily Living (ADL) and Lawton-Brady Instrumental Activities of Daily Living (IADL). The nurse and social worker administered the exams in the clinic's geriatric service, in the presence of the geriatrician.

The results were stored and processed by Statistica system (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA), and ranges, averages and correlations were established.

RESULTS

Of the 250 interviewees, 105 (42%) were men, and 145 (58%) were women. Age range was 52-97 years, with ave-

rage of 72 years. Dividing groups by age, 13 individuals were between 50 and 60 years old (5.2%), 85 were between 60 and 70 (34%), 100 were between 70 and 80 (40%), 47 were between 80 and 90 (18.8%), and 5 were older than 90 (2%).

Average number of diagnoses was 6.1, with range of 0-26. 71 individuals had 0 to 4 diagnoses (28.4%); 127 had 5 to 9 diagnoses (50.8%); 45 had 10 to 14 (18%); 5 had 15 to 19 (2%); and two had more than 20 diagnoses (0.8%).

With respect to different medications received during the final week, the range was 0 to 14, with an average of 3 medications. 29.6% received 0 to 2; 35.2% received 2 to 4; 19.6% received 4 to 6; 8.4% received 6 to 8; 5.2% received 8 to 10; 0.8% received 10 to 12; 0.8 received 12 to 14; and 0.4% received more than 14. 70.2% of the population received more than two medications daily.

With respect to medications received during the final month, the range was 0 to 14 with median of 2.69. The most relevant group was that which received 2 to 4 medications daily, with 96 persons, which equates to 38.4% of the cases; 33.2% received 0 to 2 daily; 16.8% received 4 to 6; 6.8% received 6 to 8; 2.8% received 8 to 10; 1.2% received 10 to 12; 0.4% received 12 to 14; and 0.4% received more than 14. This demonstrates that 66.8% of the population received more than two medications daily.

With respect to instruments of geriatric evaluation, we obtained the following results: MMSE median of 26.3 points with a minimum of 0 and maximum of 30. 70.4% of the population had between 25 and 30 points, and 29.6% had 0 to 24.

In the geriatric depression scale, the average was 2.98 with range of 0 to 15; 85.6% (214) of the cases received a grade of less than 5, with grades of 6 to 10 comprising 10.8% (27 cases); and 3.6% (9 cases) with grades of 11 to 15.

Average grade in the scale of activities of daily living was 5.8, with a range of 2 to 6.

In instrumental activities of daily living, the average was 6.2, with a range of 0 to 7.

Upon evaluation of relation between patient age and number of diagnoses, the MMSE, GDS, ADL, and IADL tests revealed no statistically-significant correlations. Nor were any statistically-significant correlations found during evaluation of number of medications received in relation to age and GDS.

On the other hand, statistically-significant data were found with respect to number of medications received and number of diagnoses, as determined by MMSE, with p=.03 and p=.05, respectively.

Upon evaluation of activities of daily living/instrumental activities of daily living, as affected by number of medications received, we did not encounter statistically-significant data. We did not find statistically-significant data when we compared number of diagnoses with medications received and GDS.

Number of diagnoses in relation with activities of daily living was statistically significant, with p=.04.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Since the 1990's, if not earlier, a need has existed for an analysis of the general health conditions of persons older than 60 in Mexico. *Action Program: Aging*, published by the Secretary of Health[2] addresses this need, and our study, although conducted on a local scale and directed towards a specific population group, represents a new approach to this urgent task.

At this time, the geriatric evaluation is not considered an element independent from other components of health care services, whether institutional or private. This evaluation should be integrated as part of a dynamic clinical progress, and relied upon for the identification of changes in a patient's state of health. The lack of such processes leads to the fragmentation of care, which not only jeopardizes the health of patients, but also increases operating costs for any health system.

Geriatric evaluation, as a multidimensional methodology, includes the examination of patients with respect to various life spheres, such as physical, mental, social, economic, functional and environmental. In accordance with the declaration of the National Institutes of Health of the United States, these types of evaluations are particularly useful among populations of older adults.[20]

The goals of this process are:

1. Improve capacity for diagnosis of problems in this age group.
2. Guide the choice of interventions to restore or preserve health.
3. Recommend an adequate environment, particularly with respect to the domestic situation, for the care of patients.
4. Improve capacity to predict treatment outcome, considering the particular problems of each patient.
5. Close clinical monitoring.

At this time, the retiree population in Mexico is increasing rapidly, and as such the resulting demographic change could have innumerable consequences on multiple levels. Health care for this age group has been based on traditional methods administered by the physician visited during the initial consultation, whether a family doctor or internist.

The proposal of this study is rooted in the need to demonstrate, by way of identification of the multi-dimensional health problems of these individuals, the usefulness of a geriatric treatment program that recommends strategies for disease prevention, health promotion and integral care, all of which were not addressed by the previous model.

In our study, the average age was 72 years, with a range of 52 to 97. The 1999 SABE Survey, conducted in Mexico City, as a representation of our country in Latin America and the Caribbean, reported a median of 69.8 years with a range of 60 to 98 years, and the UANL Study 1[21] noted a median of 65.62 years with a range of 45 to 91 years, both of which represent sufficiently similar results. Our study had a proportion of 58% women, and 42% men, similar to the

findings of the *Revision of the 1988 National Health Survey*, undertaken in 1996 by L. Ruiz-Arregui and Rivera-Márquez,[22] who reported a greater number of women independent of age group, as opposed to the UANL Study 1, which registered a proportion of 60.5% men and 39.5% women.

The age group with the greatest number of individuals, 70 to 80 years, represented 40% of the study population, which coincides with the observation that the most rapidly growing population group is comprised of adults aged 80 or over.

The average number of diagnoses was 6.7; more than 50% had five or more diagnoses, a number generally comparable to international findings, and which supports the assertion of multi-illness in older adults.

In this study group, cardiovascular disorders were the most frequent illness, especially arterial hypertension and coronary disease, a finding which coincides with regional (UANL 1) and worldwide statistical analyses. Metabolic alterations, such as diabetes mellitus and dyslipidemias, both predisposing factors for cardiovascular problems, were frequent. Among other frequently noted conditions were gastrointestinal alterations (peptic acid disease type) and functional disorders, as well as rheumatologies, most commonly osteoarthritis.

In the study group, on average, we noted prescription of three medications during the final week or month, which is similar to the observations of the UANL 1 study, and which corroborates the concept of "polypharmacy" of the older adult.

Function was evaluated in the ADL and IADL scales, and although not affected by age and number of medications received, it was significantly impacted by number of diagnoses.

Action Program: Aging calls attention to an overall limitation in the understanding of the magnitude of common afflictions, such as dementia and depression, which although not a direct cause of death, are undoubtedly associated with incapacities. However, this investigation shows a wide range of incapacities of its specific population, and with MMSE, a percentage greater than normal ranges by up to 70% was observed.

With respect to affective evaluation, the GDS survey, also used by the CUPA Group and UANL 1, registered scores greater than 5 in 14.4% of the individuals. This finding is inconsistent with previous reports, which detected depressive symptoms in only 3% to 5% of older adults. It should be noted, however, that GDS is a screening test, and as such, individuals should be evaluated more closely.

Age in and of itself does not imply a greater number of illnesses, nor does a greater number of illnesses suggest a higher number of medications. It is evident that a rational use of pharmaceuticals has a positive impact on quantity used.

In this population there was a relation between number of diagnoses and deterioration of MMSE scores. Whether this corresponds to the increase of diagnoses related to neuropsychiatric disorders or not, must be clarified at a later time.

It was demonstrated that age in itself did not alter MMSE or GDS reports, although it is known that age is associated with a higher incidence of dementia. Number of diagnoses does not have a statistically-significant impact on GDS, contrary to what one might assume.

Although the study of the retiree population by this research group has produced some answers, innumerable questions remain unresolved. It is necessary to determine the importance of the availability of health services as a factor for healthy aging in these populations, as well as the role of nutrition and lifestyle habits in prevention of functional deterioration associated with aging and illness. Most relevant for this investigation is the need to determine the impact of interdisciplinary, institutional geriatric services on the health of older individuals, and the cost they represent.

Future observations of this population will resolve parts of these heretofore unresolved questions.

This study observed a population with the types and frequencies of illnesses, and intake of medications, similar to those generally reported in the medical literature. Geriatric life spheres were found intact in the majority of the population, and as such, measures of prevention and promotion are our most effective tools for the avoidance of an increase in morbidity, incapacity and elevation of future medical operative costs.

REFERENCES

1. Congreso Internacional sobre el Envejecimiento. Organización Mundial de la Salud. Madrid, 2002.
2. Programa de Acción: Envejecimiento. 1ª ed. 2001. Secretaría de Salud.
3. Resultados del Censo del 2002. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
4. Rubenstein LZ, Wieland D, Bernabei R. Geriatric assessment technology: the state of the art. Milán: Ed. Kurtis-Milano, 1995.
5. Campion EW. Specialized care for elderly patients. N Engl J Med 2002;346(12):874.
6. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Effects of comprehensive geriatric assessment on survival, residence, and function: a metaanalysis of controlled trials. Lancet 1993;342:1032-6.
7. Thomas DR, Brahan R, Haywood DP. Inpatient community based geriatric assessment reduces subsequent mortality. J Am Geriatr Soc 1993;41:101-4.
8. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: Overview of the evidence. J Am Geriatr Soc 1991;39(Suppl.):8S-6S.
9. Applegate WB, Deyo R, Kramer A. Geriatric evaluation and management: current status and future research directions. J Am Geriatr Soc 1991;39(Suppl):2S-7S.

10. Campion EW. The value of geriatric interventions. N Engl J Med 1995;332:1376-8.
11. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. N Engl J Med 1995;332:1338-44.
12. Epstein AM, Hall JA, Fretwell M. Consultative geriatric assessment for ambulatory patients: a randomized trial in a health maintenance organization. JAMA 1990;263:538-44.
13. Burns R, Nichols LO, Martindale-Adams J. Interdisciplinary geriatric primary care evaluation and management: two-year outcomes. J Am Geriatr Soc 2000;48:8-13.
14. Boult C, Boult LB, Morishita L. A randomized clinical trial of outpatient geriatric evaluation and management. J Am Geriatr Soc 2001;49:351-9.
15. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatrics evaluation and management. N Engl J Med 2002;346: 905-1012.
16. Salinas-Martínez R. Manual de geriatría básica para profesionales de la salud de primer y segundo nivel. DIF, Nuevo León, 1989.
17. Salinas-Martínez, et al. Asilos de ancianos en el estado de Nuevo León. Salud Publica Mex 1991;33:56-59.
18. Salinas-Martínez, et al. Nuevos problemas identificados durante la evaluación geriátrica en un asilo. Salud Publica Mex 1992;33:546-53.
19. Folstein MF, Folstein SE, Mc. Hyjh PR. Minimental state: a practical guide for grading the cognitive state of patient for clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189-98.
20. Aguirre-Pequeño E. Lecciones de gerontología y geriatría. Universidad de Nuevo León. Instituto de Investigaciones Científicas. Monterrey, México, 1953.
21. Salinas-Martínez R, Vázquez-García A, Pérez-Chávez F, Garza-Cantú M. Evaluación geriátrica de la población de jubilados de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Medicina Universitaria 2002;21:221-7.
22. Ruiz-Arregui L, Rivera-Márquez JA. Características de la morbilidad en población mexicana de edad avanzada: un análisis de la Encuesta Nacional de Salud de 1988. Salud Publica Mex 1996;38:430-7.

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**

Med Int Mex 2004; 20: 272-9

Artículo original

Eficacia del lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes multiexperimentados con infección por VIH. Importancia del genotipo basal

Juan Jacobo Ayala Gaytán,* Eduardo Roger Zapata de la Garza,** Salvador Bruno Valdovinos Chávez,** Pedro Mario González Martínez**

RESUMEN

Antecedentes: de los inhibidores de proteasa disponibles, la co-formulación fija lopinavir/ritonavir es el agente más potente y el que ha demostrado eficacia en los pacientes en quienes han fallado esquemas que incluían otros inhibidores de proteasa.
Material y método: durante el periodo de acceso ampliado a lopinavir/ritonavir se incluyeron 22 pacientes de un hospital ubicado en el noreste de México. Los enfermos mostraban insuficiencia viral recurrente, incluso, al régimen que recibían.
Resultados: en el análisis de intención de tratar 59% de los pacientes (13/22) se mantenían con carga viral no detectable al final de las 48 semanas. La respuesta virológica no se relacionó con la carga viral ni con la cuenta de linfocitos CD4+ basales. Los aislamientos de los pacientes mostraron una mediana de cuatro mutaciones (0-7), 41% tenía entre 4 y 7 mutaciones relacionadas con el lopinavir, las más frecuentes fueron: L10F/I/R/V, L63P, L90M y A71I/L/V/T, pero en el análisis estratificado ninguna predijo la insuficiencia virológica de manera específica. De los 13 pacientes con menos de 6 mutaciones al inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir, 12 obtuvieron supresión viral efectiva, respuesta que sólo ocurrió en 44% de los pacientes con 6 o más mutaciones. No ocurrieron efectos adversos con lopinavir/ritonavir que impidieran continuar el tratamiento. Un paciente cursó con linfoma no Hodking concomitante con SIDA, pese a que obtuvo supresión viral y mejoría inmunológica. No se registró alguna defunción en este grupo.
Conclusiones: casi dos terceras partes de los pacientes multi-experimentados respondieron al esquema de rescate basado en lopinavir/ritonavir durante la vigilancia de 48 semanas. Se considera que el genotipo tiene importancia cuantitativa antes del inicio del rescate con esta formulación, debido a que más del 90% de los pacientes respondieron cuando la cifra de mutaciones para el lopinavir no excedió de 5. El lopinavir/ritonavir es un medicamento bien tolerado y, aunque hubo elevación importante de los triglicéridos, no se justificó suspender el tratamiento
Palabras clave: resistencia a antirretrovirales, infección por VIH, inhibidores de proteasa, lopinavir, genotipo.

ABSTRACT

Background: Among the available protease inhibitor (PI) agents, the co-formulation lopinavir/ritonavir (LPV/r) is the most potent, and has proved efficacy for salvage therapy in patients previously failing to other protease inhibitors.
Material and methods: In our hospital, at Northeastern Mexico, during LPV/r expanded access program, 22 heavily treated patients who were consistently failing even to current regime were included in the study.
Results: On week 48, viremia steadily remained suppressed in 13 patients (59%). Virologic outcomes were unrelated to baseline viral load (VL) or CD4+ values. At baseline, isolates evidenced a median of 4 mutations (0-7); 41% harbored 4-7 LPV associated mutations. Mutations most often observed were: L10F/I/R/V, L63P, L90M and A71I/L/V/T, the stepped logistic regression failed to address specific LPV/r associated mutations. Twelve out of thirteen patients harboring baseline < 6 mutations obtained effective suppression, this was only observed in 44% patients whose baseline isolates evidenced 6 or more LPV associated mutations. Adverse events associated to LPV/r did not warrant discontinuation. One otherwise responding patient developed a non-Hodgkin lymphoma as AIDS related condition. All 22 patients survived.
Conclusion: Almost two thirds of patients effectively responded to LPV/r based salvage therapy until week 48. In more than 90% of patients effective viral suppression was predicted with the presence of less than 6 PI-associated mutations at baseline genotype. LPV/r co-formulation was well tolerated; hypertriglyceridemia did not deserve discontinuation of treatment.
Key words: drug resistance, HIV infection, lopinavir, protease inhibitors, genotype.

El espectro de la resistencia a los inhibidores de proteasa es uno de los principales retos que el clínico enfrenta al seleccionar un nuevo esquema de tratamiento antirretroviral para los pacientes multiexperimentados. Esta resistencia surge por la selección de mutaciones primarias localizadas en las posiciones próximas al sitio activo de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, lo que origina cambios significativos en la afinidad de la unión del inhibidor de proteasa al sitio activo mutante. Estos cambios suceden con frecuencia durante las fases tempranas del rebote virológico, posteriormente se seleccionan las mutaciones de resistencia secundaria, que tienden a ser comunes a todos los inhibidores de proteasa, lo que facilita la resistencia a toda la clase o grupo.[1,2]

De los inhibidores de proteasa más potentes disponibles, la combinación fija lopinavir/ritonavir se constituye como su representante. La mayor actividad del lopinavir/ritonavir frente a virus mutantes parece ser consecuencia de las altas concentraciones plasmáticas que obtiene. El lopinavir/ritonavir alcanza concentraciones 50 a 100 veces mayores al 50% de la concentración inhibitoria (CI_{50}) del virus silvestre;[3] esto permite, al menos en teoría, que el lopinavir supere las cifras de resistencia en los pacientes en quienes han fallado esquemas de tratamiento antirretroviral previos, que incluyen otros inhibidores de proteasa; lo que se confirma en la práctica con estudios que reportan hasta 70% de respuesta en estos pacientes.[4,5]

No se han determinado los patrones de las mutaciones seleccionadas por el lopinavir/ritonavir durante el tratamiento de pacientes sin terapéutica previa; sin embargo, se han identificado correlaciones genéticas de menor sensibilidad *in vitro* al lopinavir en los aislamientos virales de sujetos en quienes había fracasado el tratamiento con otros inhibidores de proteasa.[6] Este análisis reveló mutaciones en 11 posiciones de aminoácidos del gen de la proteasa del VIH (L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M), que probablemente contribuyan a la menor sensibilidad al lopinavir. Al número de proteasas se le denomina nivel de mutaciones de resistencia al lopinavir y se integra como un método que permite evaluar la respuesta virológica al lopinavir/ritonavir en función del genotipo basal.

En este trabajo se informa sobre la eficacia durante 48 semanas de seguimiento de un tratamiento antirretroviral de rescate basado en lopinavir/ritonavir como inhibidor de proteasa, en un grupo de pacientes altamente experimentados, y se evaluó el genotipo basal en relación con la respuesta obtenida.

PACIENTES Y MÉTODOS

En mayo del 2001 se incluyó al hospital de este estudio en el programa nacional de acceso ampliado a lopinavir/ritonavir. El medicamento se administró a pacientes con infección por VIH que mostraban insuficiencia virológica a dos o más esquemas que incluyeran un inhibidor de proteasa (ARN plasmático de VIH-1 de 1,000 a 100,000 copias/mL).[4] Antes de iniciar el nuevo tratamiento antirretroviral se registraron los datos demográficos y los tratamientos recibidos de todos los pacientes elegibles, que aceptaron participar y que firmaron el consentimiento informado, además de haberse tomado muestras para cuenta de linfocitos T CD4+ por citometría de flujo, carga viral (Amplicor HIV Monitor Test, Roche Molecular Systems), con concentración de detección en plasma de hasta 400 copias/mL (2.6 $\log_{10}$ copias/mL); esas pruebas se repitieron cada 12 semanas durante las 48 del estudio. Para las pruebas basales se tomaron muestras para genotipificación (HIV-1 GenotypR Plus 2001, Laboratorios Specialty de Santa Mónica, California, USA).

El lopinavir/ritonavir se administró a dosis estándar de 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir (tres cápsulas blandas vía oral dos veces al día) y en los pacientes cuyo esquema incluyó inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRnAN) se dieron cuatro cápsulas dos veces al día.

* Servicio de enfermedades infecciosas.
** División de medicina.
Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. IMSS Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25. Av. Fidel Velázquez y Lincoln, Col. N. Morelos, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel.: (52-81) 8346-3860, fax: (52-81) 8347-5217. E-mail: jjag@hsj.com.mx
Recibido: marzo, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

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

El régimen de todos los pacientes se complementó con dos inhibidores de transcriptasa reversa.

Las características basales de los pacientes se concentraron en valores porcentuales, medianas, medias aritméticas y desviación estándar.

Se analizó el genotipo basal para identificar el nivel de mutaciones de resistencia asociada al lopinavir,[6] y también los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN) y de los ITRnAN.

La respuesta se evaluó mediante análisis de intención de tratar. Se revisaron los aspectos demográficos, clínicos, tiempo de saberse VIH positivo, tratamientos antirretrovirales previos, tiempo de administración, tiempo de haber iniciado con el inhibidor de proteasa, número de medicamentos recibidos, características virológicas e inmunológicas. Se consideró respuesta virológica efectiva cuando los pacientes alcanzaron la carga viral no detectable < 400 copias/mL (< 2.6 $\log_{10}$ copias/mL) o mostraron reducción en la carga viral mayor de 1 $\log_{10}$. El análisis estadístico se realizó mediante las siguientes pruebas: para las variables categóricas, coeficiente de correlación de Pearson, ji al cuadrado y prueba exacta de Fisher y, para las variables cuantitativas, prueba *T* de Student. El efecto de las mutaciones específicas en la respuesta virológica se analizó mediante regresión logística paso a paso con selección progresiva. Las diferencias entre las observaciones se consideraron significativas con una $p< 0.05$. En todos los valores informados la *p* se consideró de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS v. 12.0.

El registro de este estudio consideró todos los efectos adversos relacionados con los medicamentos, así como episodios definitorios de SIDA[7] y muerte.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes (21 hombres) cuya media de edad fue de 41 años (cuadro 1). El promedio de tiempo durante el que habían recibido terapia antirretroviral fue de 4.7 ± 1.97 años e inhibidores de proteasas de 3.6 ± 0.85 años. El 59% de los pacientes tenían experiencia con tres o más inhibidores de proteasas; saquinavir e indinavir fueron los usados con más frecuencia (91 y 82%). Aunque la exposición a los ITRAN fue universal, sólo uno había utilizado abacavir. El 68% de los pacientes se habían expuesto a ITRnAN, principalmente nevirapina.

La media aritmética de la carga viral plasmática basal en nuestros pacientes fue de 4.80 ± 0.48 $\log_{10}$ copias/mL y la mediana de CD4+ de 162 (6-435 cel/mm^3). El 86.4% cursaba con una condición previa definitoria de SIDA y 68.2% con cuenta de linfocitos CD4+ < 200 cel/mm^3.

La combinación lopinavir/ritonavir se relacionó con dos ITRAN en todos los pacientes, el abacavir está en 46% de estas combinaciones. Ninguno recibió otro inhibidor de proteasa con lopinavir/ritonavir. A ocho pacientes se les agregó un ITRnAN (36.4%), a siete de ellos efavirenz.

A las 12, 24, 36 y 48 semanas de tratamiento se observó una respuesta virológica significativa: en 86.4% (IC 95% 72.1-100), 81.8% (IC 95% 65.7-97.9), 77.3% (IC 95% 59.8-94.8) y 72.7% (IC 95% 54.1-91.3) de los pacientes, respectivamente. En el análisis de la intención de tratar en los mismos periodos de evaluación se obtuvo carga viral no detectable en 63.6% (IC 95% 43.5-83.7), 68.8% (IC 95% 49.4-88.1), 54.4% (IC 95% 33.6-75.2) y 59% (IC 95% 38.4-59.5). El 59% (13/22) de los pacientes en tratamiento se mantuvieron con carga viral no detectable al término del seguimiento. La media del incremento en la cuenta de CD4+ fue de 91 (IC 95% de 10-154), 103 (IC 95% de 55-152), 91 (IC 95% de 34-142) y 143 (IC 95% de 76-182) cel/mm^3 a las mismas semanas, respectivamente. En la figura 1 se muestra el descenso promedio de la carga viral $\log_{10}$ y el incremento de CD4 en los 22 pacientes del estudio.

La respuesta virológica no se relacionó con la carga viral ni con la cuenta de CD4+ basales.

En el análisis de correlación la carga viral basal no resultó significativa con respecto a las cargas virales subsecuentes.

La carga viral observada a las 12 semanas tuvo una correlación de Pearson significativa (r=0.707 y r=0.692, $p< 0.001$) con respecto a las obtenidas a las 24 y 36 semanas, pero a las 48 semanas la tendencia no fue significativa.

La respuesta virológica efectiva que se observó en pacientes con exposición previa a dos inhibidores de proteasa fue de 77.7% (7/9), en cambio en aquellos que habían recibido tres o más inhibidores de proteasa fue de 46% (6/13), diferencia no significativa (p= 0.149).

Cuadro 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes al inicio del estudio *(n* = 22)

Parámetro	*Valor*
Edad media años (DE)	41 (8.4)
Número de hombres (%)	21 (95.5)
Número (%) en cada etapa del CDC	
A	5 (23)
B	6 (27)
C	11 (50)
Pacientes con CD4 < 200 cel/mm^3 n (%)	15 (68)
Cuenta de CD4 (cuenta de cel/mm^3)	
Media (DS)	160 (106)
Mediana	162
Rango	429
Media plasmática de ARN de VIH-1 RNA (log_{10} copias/mL)	
Media (DS)	4.79 (0.47)
Mediana	4.75
Rango	2.04
Número de pacientes con tratamiento antirretroviral previo	
ITRAN	22 (100)
Zidovudina	22 (100)
Didanosina	21 (96)
Zalcitabina	14 (64)
Lamivudina	22 (100)
Estavudina	22 (100)
Abacavir	1 (4.5)
ITRnAN	15 (68)
Nevirapina	14 (64)
Efavirenz	1 (4.5)
Inhibidores de proteasa	22 (100)
Saquinavir	20 (91)
Ritonavir	12 (55)
Indinavir	18 (82)
Nelfinavir	2 (9)
Número de inhibidores de proteasa previos (DE)	2.5 (0.67)
Número de tratamientos antirretrovirales previos (DE)	3.5 (0.91)
Duración de tratamiento antirretroviral previo meses (DE)	56 (23.8)

ITRAN: inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.
ITRnAN: inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.

La exposición previa a ITRnAN se relacionó con menor proporción de éxito virológico a las 24 semanas (46 *vs* 100%, p= 0.038); sin embargo, a las 48 no fue significativa (51.3 *vs* 71.4%, p= 0.372).

Con la clasificación de mutaciones propuesta por Kempf y sus colaboradores,[5] los pacientes mostraron entre 0 y 7 mutaciones con lopinavir en el estudio basal, con una mediana de 4. El 41% de los pacientes tenía

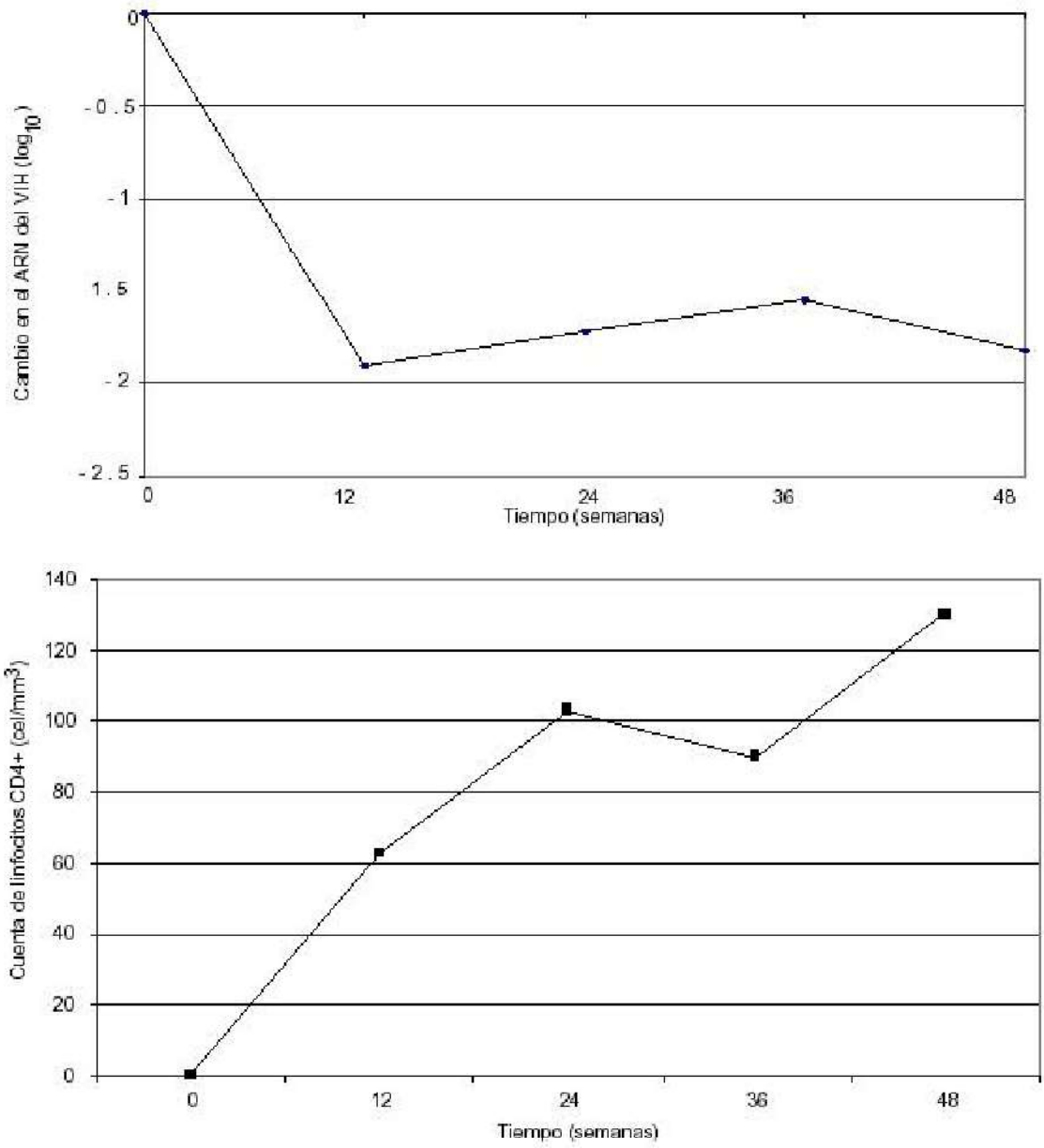


Figura 1. La gráfica (parte superior) muestra las diferencias en el promedio a partir de la carga viral basal (log_{10}) en los 22 pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir durante las 48 semanas de observación en este estudio. La parte inferior muestra la media aritmética de las diferencias en la cuenta de CD4+ a partir de la basal en el mismo grupo de pacientes.

entre 4 y 7 mutaciones. Las más frecuentes fueron: L10F/I/R/V, L63P, L90M y A71I/L/V/T (figura 2). El análisis estratificado con el modelo de regresión logística no señaló mutaciones específicas que predijeran la falla.

Se obtuvo respuesta virológica efectiva en 48 semanas en 92% (12/13) cuando los pacientes tenían < 6 mutaciones y en 44.4% cuando tenían ≥ 6 mutaciones (p= 0.023). No obstante se obtuvo carga viral no detectable en 69.2 *vs* 44.4%, respectivamente con diferencia no significativa (p= 0.235).

Cuando se compararon los aspectos demográficos, clínicos, tiempo de saberse VIH positivo, tiempo de

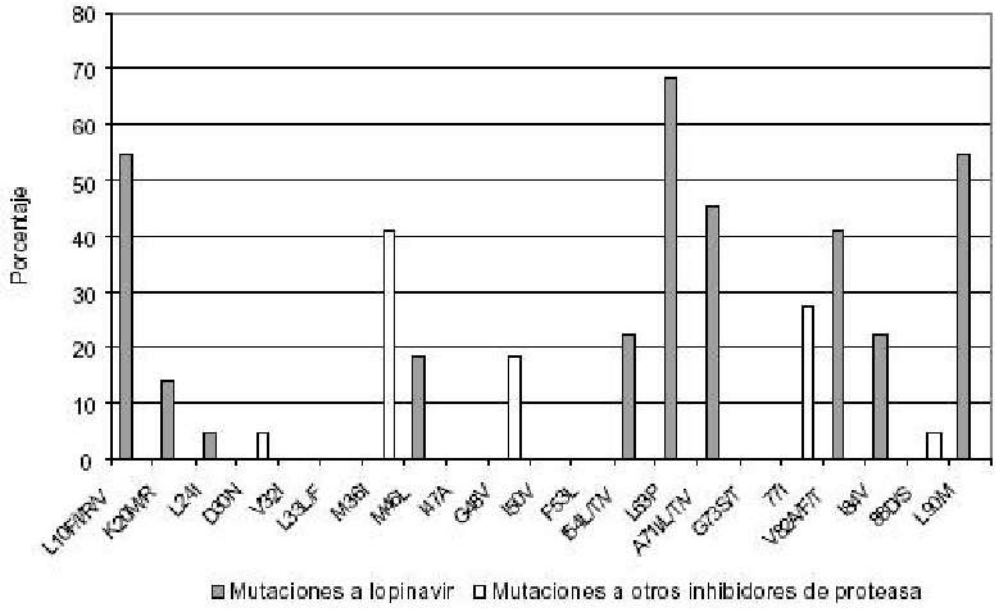


Figura 2. Prevalencia de las mutaciones a inhibidores de proteasa identificadas en el genotipo basal de los 22 pacientes de la presente serie. Las barras (sombreadas) representan diez de las once mutaciones descritas por Kempf,[6] la mutación F53L no se identificó en los aislamientos basales de estos pacientes; las barras vacías corresponden a la distribución de las demás mutaciones con otros inhibidores de proteasa.

administración, tiempo de haber iniciado con inhibidor de proteasa, número de medicamentos recibidos, características virológicas e inmunológicas de los pacientes con carga viral no detectable, o que mostraron una reducción efectiva, y de los enfermos que no lo hicieron, las diferencias no fueron significativas.

En cuanto a efectos adversos y episodios relacionados con SIDA, un paciente sufrió erupción atribuida al abacavir, que se sustituyó por didanosina. En otro se cambió efavirenz por nevirapina por manifestaciones neuropsiquiátricas.

Un paciente cursó con linfoma no Hodking a las 48 semanas, pero sus respuestas inmunológica y virológica fueron adecuadas. No hubo muertes durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

En este estudio se comunica la eficacia obtenida con el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes multiexperimentados con inhibidores de proteasa y se describen las determinantes de la respuesta virológica, así como su buena tolerancia.

Los resultados del tratamiento en este estudio al utilizar el criterio de reducción virológica significativa y el de la carga viral no detectable fueron superiores que los informados por Masquelier y sus colaboradores,[1] 86.4 *vs* 55% en relación con el primer criterio, y 63.6 *vs* 34%, al usar el segundo criterio a las 12 semanas de seguimiento de 81.8 *vs* 46% a las 24 y de 68.8 *vs* 28% a las 48 semanas. Las series son semejantes en las variables estudiadas; sin embargo, el número de pacientes en este estudio es menor (22 *vs* 66), lo mismo que el uso previo de ITRnAN (68 *vs* 90%). Estos últimos podrían explicar los resultados obtenidos hasta las 24 semanas de seguimiento, ya que los pacientes que no habían recibido ITRnAN tuvieron mayor proporción de carga viral no detectable (100 *vs* 46%); sin embargo, a las 48 semanas no se encontraron diferencias estadísticas (51.5 *vs* 71.4%). Kempf[5] informó en su serie de 52 pacientes seguidos durante 72 semanas que la contribución de los ITRnAN en la respuesta sólo es parcial, observación que confirman otros autores en series de pacientes seguidos durante 48 semanas,[8] lo que sugiere que la mayor actividad del lopinavir/ritonavir frente a virus mutantes es cuantitativa debido a las altas concentraciones plasmáticas que se obtienen, y no a un perfil específico

(cualitativo) de resistencia en el genotipo. En la serie de Masquelier al ingresar al estudio los pacientes mostraban una media de 5 mutaciones a lopinavir y en la serie de Kempf y en la de este estudio la media fue de 4.

La respuesta virológica efectiva obtenida en estos pacientes de casi 82% a las 24 semanas es mayor que el 61 ó 63% reportados por Barreiro y sus colaboradores,[9] o De Mendoza y su equipo;[10] sin embargo, es muy semejante cuando se divide a los pacientes en grupos de hasta 5 mutaciones o con ≥ 6 mutaciones, lo que vuelve a poner de relieve el carácter cuantitativo en la tasa de respuesta esperada y la cifra de mutaciones de resistencia al lopinavir, por lo que se considera de importancia clave la determinación del genotipo basal.

La proporción de pacientes con carga viral no detectable de 59% a las 48 semanas en el análisis de intención de tratar es muy semejante a lo reportado en otras series.[4,11]

La mejoría inmunológica que se obtuvo con un incremento en el número de CD4+ de 103 cel/mm^3 a las 24 semanas y de 143 a las 48, es mayor que lo informado por Benson o por De Mendoza,[4,10] pero representa casi la mitad de la recuperación referida en otras series,[13] probablemente debido a que al ingreso los pacientes de este estudio sufrían mayor deterioro inmunológico.

A diferencia de otras series[12,13] en que se describen factores predictores de respuesta independientes (haber recibido indinavir, mutaciones asociadas a lopinavir en las posiciones 10, 54, 82 y 84, edad, género, etc.), en este estudio, menos de 6 mutaciones a lopinavir pareció representar un factor de pronóstico favorable, aunque también pareció influir el número de inhibidores de proteasa utilizados.

En la mayor parte de los estudios se informa que del 5 al 15% de los pacientes discontinúa el tratamiento,[10-14] unos por abandono, otros por muerte o, bien, por episodios relacionados con SIDA. En esta serie, aunque más pequeña, no se registraron abandonos o muertes, sólo un episodio definitorio de SIDA en un paciente que a pesar de mostrar supresión viral y buen control inmunológico, sufrió linfoma no Hodking. Los únicos efectos secundarios serios que justificaron el cambio de medicamentos ocurrieron en quienes recibieron ITRnAN al mismo tiempo.

El lopinavir/ritonavir fue bien tolerado, aunque existió elevación importante en los triglicéridos en algunos pacientes, esto no condicionó suspender el medicamento.

La resistencia a los antirretrovirales es una preocupación creciente que complica los esfuerzos para controlar la replicación viral.[15]

CONCLUSIONES

Casi dos terceras partes de los pacientes altamente experimentados (59%) alcanzaron y mantuvieron carga viral no detectable con el esquema de rescate basado en lopinavir/ritonavir durante el seguimiento de 48 semanas, en el que se observó incremento significativo en la cuenta de linfocitos CD4+.

El genotipo basal fue útil como predictor de la respuesta virológica de acuerdo con el número de mutaciones asociadas a lopinavir; sin embargo, no se identificó ninguna mutación asociada a lopinavir que, en forma individual o en grupo, predijera resistencia en forma significativa. Se obtuvo respuesta favorable en más de las dos terceras partes de los pacientes, cuando la cifra de mutaciones no excedió de 5 y sólo en casi 40% cuando existen más de 6 mutaciones.

La mayor actividad del lopinavir/ritonavir frente a virus mutantes parece ser consecuencia de las altas concentraciones plasmáticas que se obtienen de lopinavir.

REFERENCIAS

1. Masquelier B, Breilh D, Neaus D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Regnaud JM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(9):2926-32.
2. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. AIDS 2003;17(7):955-61.
3. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. AIDS 2001;15:F1-F9.
4. Benson CA, Deeks S, Brun SC, Gulick R, Eron JJ, Kessler HA, et al. 48 week safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and two nuceloside analogs in human immunodeficiency virus proteasa inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002;185:599-607.
5. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Sylte J, Richards

B, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1 infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. Antiv Ther 2002;73:165-74.
6. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K, et al. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus proteasa that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitors-experienced patients. J Virol 2001;75:7462-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:1-19.
8. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. AIDS 2002;16:2081-3.
9. Barreiro P, Camino N, de Mendoza C, Valer L, Nuñez M, Martin-Carbonero L, et al. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2002;20:438-43.
10. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Diaz B, Valencia E, Jimenez-Nacher I, et al. Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antirretroviral drug families. HIV Clin Trials 2002;3:304-9.
11. Bongiovanni M, Bini T, Tordato F, Cicconi P, Melzi S, Repetto D, et al. Immunovirological outcomes in 70 HIV-1-infected patients who switched to lopinavir/ritonavir alter failing at least one protease inhibitor-containing regimen: a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2003;51:171-4.
12. Monno L, Saracino A, Scudeller L, Pastore G, Bonora S, Cargnel A, et al. HIV-1 Phenotypic susceptibility to lopinavir (LPV) and genotypic analysis in LPV/r-naive subjects with prior protease inhibitor experience. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33:439-47.
13. Voigt E, Wasmuth JC, Vogel M, Mauss S, Schmutz G, Kaiser R, et al. Safety, efficacy and development of resistance under the new protease inhibitor lopinavir/ritonavir: 48-week results. Infection 2004;32:82-88.
14. Bongiovanni M, Bini T, Adorni F, Meraviglia P, Capetti A, Tordato F, et al. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir related mutations. Antivir Ther 2003;8:209-14.
15. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004;350:1023-35.

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

Med Int Mex 2004; 20: 280-5

Original article

Efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of multi-experienced patients with HIV infection: importance of baseline genotype

Juan Jacobo Ayala Gaytán,* Eduardo Roger Zapata de la Garza,** Salvador Bruno Valdovinos Chávez,** Pedro Mario González Martínez**

RESUMEN

Antecedentes: de los inhibidores de proteasa disponibles, la co-formulación fija lopinavir/ritonavir es el agente más potente y el que ha demostrado eficacia en los pacientes en quienes han fallado esquemas que incluían otros inhibidores de proteasa.
Material y método: durante el periodo de acceso ampliado a lopinavir/ritonavir se incluyeron 22 pacientes de un hospital ubicado en el noreste de México. Los enfermos mostraban insuficiencia viral recurrente, incluso, al régimen que recibían.
Resultados: en el análisis de intención de tratar 59% de los pacientes (13/22) se mantenían con carga viral no detectable al final de las 48 semanas. La respuesta virológica no se relacionó con la carga viral ni con la cuenta de linfocitos CD4+ basales. Los aislamientos de los pacientes mostraron una mediana de 4 mutaciones (0-7), 41% tenía entre 4 y 7 mutaciones relacionadas con el lopinavir, las más frecuentes fueron: L10F/I/R/V, L63P, L90M y A71I/L/V/T, pero en el análisis estratificado ninguna predijo la insuficiencia virológica de manera específica. De los 13 pacientes con menos de 6 mutaciones al inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir, 12 obtuvieron supresión viral efectiva, respuesta que sólo ocurrió en 44% de los pacientes con 6 o más mutaciones. No ocurrieron efectos adversos con lopinavir/ritonavir que impidieran continuar el tratamiento. Un paciente cursó con linfoma no Hodking concomitante con SIDA, pese a que obtuvo supresión viral y mejoría inmunológica. No se registró alguna defunción en este grupo.
Conclusiones: casi dos terceras partes de los pacientes multi-experimentados respondieron al esquema de rescate basado en lopinavir/ritonavir durante la vigilancia de 48 semanas. Se considera que el genotipo tiene importancia cuantitativa antes del inicio del rescate con esta formulación, debido a que más del 90% de los pacientes respondieron cuando la cifra de mutaciones para el lopinavir no excedió de 5. El lopinavir/ritonavir es un medicamento bien tolerado y, aunque hubo elevación importante de los triglicéridos, no se justificó suspender el tratamiento
Palabras clave: resistencia a antirretrovirales, infección por VIH, inhibidores de proteasa, lopinavir, genotipo.

ABSTRACT

Background: Among the available protease inhibitor (PI) agents, the co-formulation lopinavir/ritonavir (LPV/r) is the most potent, and has proved efficacy for salvage therapy in patients previously failing to other protease inhibitors.
Material and methods: In our hospital, at Northeastern Mexico, during LPV/r expanded access program, 22 heavily treated patients who were consistently failing even to current regime were included in the study.
Results: On week 48, viremia steadily remained suppressed in 13 patients (59%). Virologic outcomes were unrelated to baseline viral load (VL) or CD4+ values. At baseline, isolates evidenced a median of 4 mutations (0-7); 41% harbored 4-7 LPV associated mutations. Mutations most often observed were: L10F/I/R/V, L63P, L90M and A71I/L/V/T, the stepped logistic regression failed to address specific LPV/r associated mutations. Twelve out of thirteen patients harboring baseline < 6 mutations obtained effective suppression, this was only observed in 44% patients whose baseline isolates evidenced 6 or more LPV associated mutations. Adverse events associated to LPV/r did not warrant discontinuation. One otherwise responding patient developed a non-Hodgkin lymphoma as AIDS related condition. All 22 patients survived.
Conclusion: Almost two thirds of patients effectively responded to LPV/r based salvage therapy until week 48. In more than 90% of patients effective viral suppression was predicted with the presence of less than 6 PI-associated mutations at baseline genotype. LPV/r co-formulation was well tolerated; hypertriglyceridemia did not deserve discontinuation of treatment.
Key words: drug resistance, HIV infection, lopinavir, protease inhibitors, genotype.

The spectrum of resistance to protease inhibitors is one of the principal challenges the clinician faces in selecting a new antiretroviral treatment scheme for multi-experienced patients. This resistance surges from the selection of primary mutations at positions surrounding the human immunodeficiency virus protease active site, which causes significant changes in the binding affinity of the protease inhibitor to the mutant active site. These changes occur frequently during the early phases of virologic rebound, afterwards secondary resistance mutations are selected, which tend to be common to all protease inhibitors, which facilitates resistance to all classes or groups.[1,2]

The fixed combination of lopinavir/ritonavir is representative of the most potent available protease inhibitors. The higher activity of lopinavir/ritonavir against mutating viruses appears to be the result of the high plasmatic concentrations it obtains. Lopinavir/ritonavir reaches concentrations 50 to 100 times higher than the 50% of the inhibitory concentration (CI_{50}) of the wild-type virus;[3] which allows, at least in theory, for lopinavir to surpass the resistance rates in patients in whom previous antiretroviral treatment schemes have failed, which include other protease inhibitors; which is confirmed by studies that report a response of up to 70% of these in patients.[4,5]

Patterns have not been determined for mutations selected by lopinavir/ritonavir during treatment of patients without previous therapy; nevertheless, genetic correlations of lower in vitro sensitivity to lopinavir have been identified in viral isolates of subjects in whom treatment with other protease inhibitors had failed.[6] This analysis revealed mutations in 11 positions of amino acids of the HIV protease gene (L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V and L90M), which probably contribute to the lower sensitivity to lopinavir. Number of proteases was denominated as level of mutations resistant to lopinavir and was integrated as a method that permits evaluation of the virologic response to lopinavir/ritonavir in basal genotype function.

This study addresses the 48-week monitoring of efficacy of antiretroviral rescue therapy based in lopinavir/ritonavir as protease inhibitor, in a group of highly-experienced patients, and evaluates baseline genotype in relation with response obtained.

PATIENTS AND METHODS

In May 2001 the hospital which conducted this study was included in the national program for increased access to lopinavir/ritonavir. The medication was administered to HIV patients with virologic insufficiency to two or more schemes which included protease inhibitors (plasma HIV-1 RNA of 1,000 to 100,000 copies/mL).[4] Before initiating the new antiretroviral treatment, demographic data and treatments received were registered for all eligible patients, who agreed to participate and signed the informed consent form, as well as taking samples for CD4+ T-lymphocyte count by flow cytometry, viral load (Amplicor HIV Monitor Test, Roche Molecular Systems), with plasma detection concentration of up to 400 copies/mL (2.6 $\log_{10}$ copies/mL); these tests were repeated every 12 weeks during the 48-week study. As baseline tests, samples were taken for genotype (HIV-1 GenotypR Plus 2001, Specialty Laboratories of Santa Monica, Calif., USA).

Lopinavir/ritonavir was administered at a standard dose of 400 mg lopinavir and 100 mg of ritonavir (three soft capsules by oral dose, twice daily) and patients whose scheme included non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors were given four capsules, twice daily. The regimen for all patients was complemented with two reverse transcriptase inhibitors.

Baseline characteristics of the patients were concentrated in percentage values, medians, arithmetical means and standard deviation.

Baseline genotype was analyzed to detect the level of resistance mutations associated with lopinavir,[6] and also analogue reverse transcriptase inhibitors of the nucleosides (NRTI and NNRTI).

Response was evaluated by intention-to-treat analysis. The following were reviewed: demographic and clinical aspects; duration of time during which patient was aware of having HIV; previous antiretroviral treatments; time of administration; time since initiation with protease inhibitor; number of medications received; and virologic and immunologic characteristics. Virologic response was considered effective when patients reached nondetectable viral load <400 copies/mL (<2.6 $\log_{10}$ copies/mL) or showed reduction in viral load greater than 1 $\log_{10}$. Statistical analysis was performed with the following tests: for categorical variables, Pearson correlation coefficient, Chi-squared and Fisher exact Test; for quantitative variables, Student T Test. The effect of specific mutations in virologic response was analyzed with logistical regression step-by-step with progressive selection. Differences between observations were considered significant with $p<0.05$. In all informed values, p was considered two tailed. The SPSS v.12.0 packet was used for statistical analysis.

The registry of this study considered all medication-related adverse effects, as well as defining episodes of AIDS[7] and death.

RESULTS

22 patients were included (21 men) with a mean age of 41 (table 1). Average time of antiretroviral treatment was 4.7 ± 1.97 years; of protease inhibitors, 3.6 ± 0.85 years. 59% of patients had experience with three or more protease inhibitors: saquinavir and indinavir were used most frequently (91% and 82%). Although exposure to NRTI was universal, only one had used abacavir. 68% had been exposed

* Servicio de enfermedades infecciosas.
** División de medicina.
Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, NL, México.

Correspondence: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. IMSS Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25. Av. Fidel Velázquez y Lincoln, Col. N. Morelos, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel.: (52-81) 8346-3860, fax: (52-81) 8347-5217. E-mail: jjag@hsj.com.mx
Received: March, 2004. Accepted: May, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

to non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, principally nevirapine.

Arithmetic mean of baseline plasma viral load was 4.80 ± 0.48 $\log_{10}$ copies/mL and CD4+ mean of 162 (6-435 cell/mm^3). 86.4% entered with a previous AIDS-defining condition and 68.2% with CD4+ lymphocyte count < 200 cell/mm^3.

Lopinavir/ritonavir was related with two NRTI in all patients, abacavir is in 46% of these combinations. No patient received any other protease inhibitor with lopinavir/ritonavir. For eight patients, NNRTI was added (36.4%); for seven, efavirenz was added.

At 12, 24, 36 and 48 weeks of treatment, a significant virologic response was observed: in 86.4% (CI 95% 72.1-

Table 1. Clinical and biological characteristics of patients at onset of study *(n* =22)

Parameter	*Value*
Average age years (SD)	41 (8.4)
Number of men (%)	21 (95.5)
Number (%) in each stage of CDC	
A	5 (23)
B	6 (27)
C	11 (50)
Patients with CD4 < 200 cell/mm^3 N (%)	15 (68)
CD4 count (cell/mm^3 count)	
Mean (SD)	160 (106)
Median	162
Range	429
Mean plasma VIH-1 RNA ($\log_{10}$ copies/mL)	
Mean (SD)	4.79 (0.47)
Median	4.75
Range	2.04
Number of patients with previous antiretroviral treatment	
NRTI	22 (100)
Zidovudine	22 (100)
Didanosine	21 (96)
Zalcitabine	14 (64)
Lamivudine	22 (100)
Stavudine	22 (100)
Abacavir	1 (4.5)
NNRTI	15 (68)
Nevirapine	14 (64)
Efavirenz	1 (4.5)
Protease inhibitors	22 (100)
Saquinavir	20 (91)
Ritonavir	12 (55)
Indinavir	18 (82)
Nelfinavir	2 (9)
Number of previous protease inhibitors (SD)	2.5 (0.67)
Number of previous antiretroviral treatments (SD)	3.5 (0.91)
Duration of previous antiretroviral treatment, months (SD)	56 (23.8)

NRTI: nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors.
NNRTI: non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors.

100), 81.8% (CI 95% 65.7-97.9), 77.3% (CI 95% 59.8-94.8) and 72.7% (CI 95% 54.1-91.3) of the patients. In intention-to-treat analysis during the same evaluation periods, nondetectable viral load was obtained in 63.6% (CI 95% 43.5-83.7), 68.8% (CI 95% 49.4-88.1), 54.4% (CI 95% 33.6-75.2) and 59% (CI 95% 38.4-59.5). 59% (13/22) of patients in treatment maintained nondetectable viral load at the completion of the study. The mean increase in CD4+ count was 91 (CI 95% 10-154), 103 (CI 95% 55-152), 91 (CI 95% 34-142) and 143 (CI 95% 76-182) cell/mm^3 at the same weeks, respectively. Figure 1 shows the average decrease in viral load $\log_{10}$ and CD4 increase in the 22 study patients.

Virologic response was not related with viral load nor baseline CD4+ count.

Correlation analysis of baseline viral load was not significant with respect to subsequent viral loads.

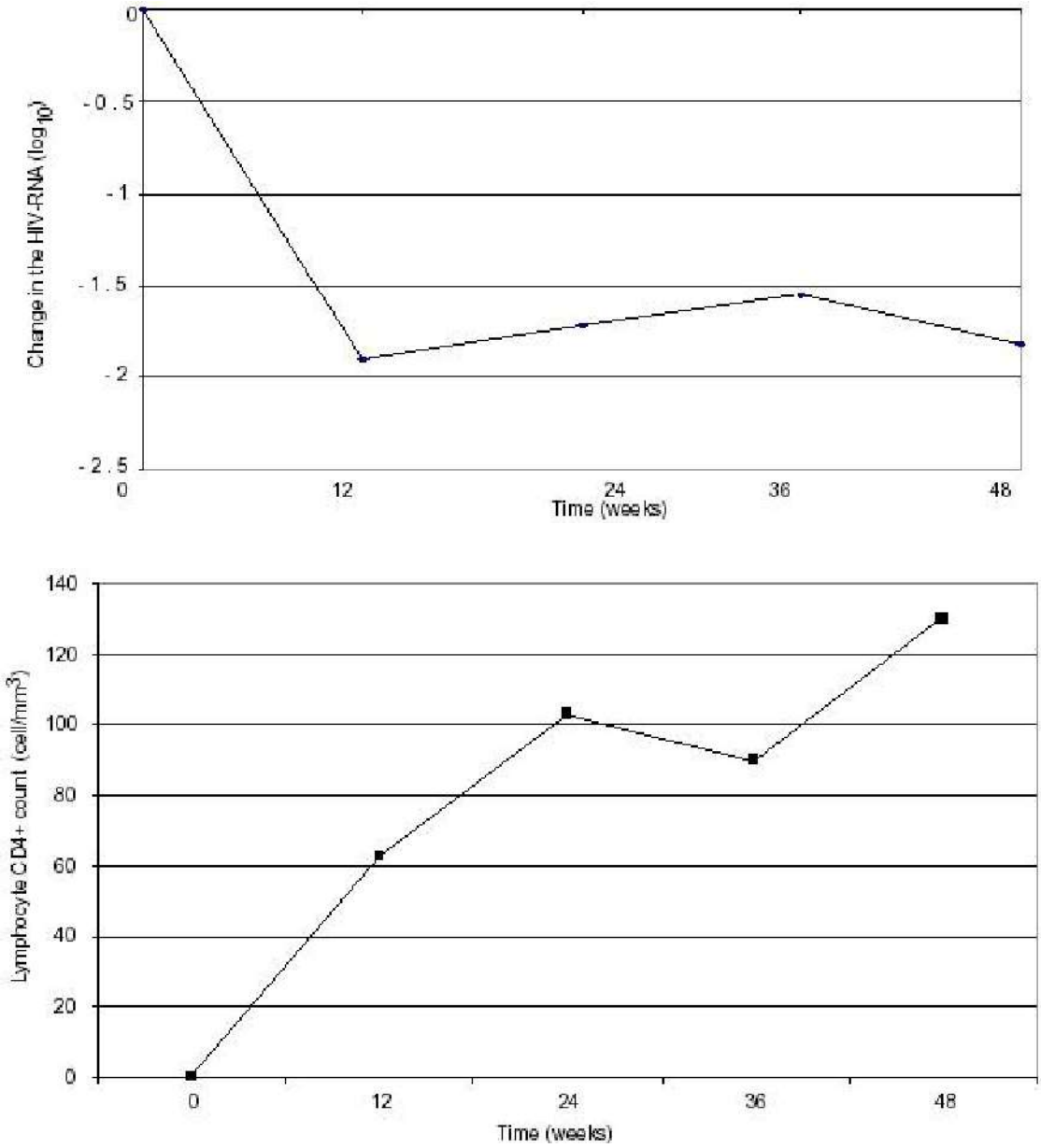


Figure 1. The graphic (upper part) shows average differences in baseline viral load ($\log_{10}$) in the 22 patients who received lopinavir/ritonavir during the 48 weeks of observation. The lower part shows arithmetic mean of differences in baseline CD4+ count in the same group of patients.

Viral load observed at 12 weeks had significant Pearson correlation (r=0.707 and r=0.692, p<0.001) with respect to those obtained at 24 and 36 weeks, but at 48 weeks the tendency was not significant.

Effective virologic response observed in patients with previous exposure to two protease inhibitors was 77.7% (7/9), while those who had received three or more protease inhibitors, this was 46% (6/13), a nonsignificant difference (p=0.149).

Previous exposure to NNRTI was related to a lower proportion of virologic success at 24 weeks, (46% *vs.* 100%, p=0.038); nevertheless, at 48 weeks this was not significant (51.3% *vs.* 71.4%, p=0.372).

With the mutation classification proposed by Kempf and Collaborators,[5] patients showed between 0 and 7 mutations with lopinavir in the baseline study, with a median of 4. 41% of patients had between 4 and 7 mutations. The most frequent were: L10F/I/R/V, L63L63P, L90M and A71I/L/V/T (figure 2). Multivariate analysis with logistical regression model showed no specific mutations which predicted the failure.

An effective virologic response was obtained at 48 weeks in 92% (12/13) when patients had <6 mutations and in 44.4% when they had 6 or more mutations (p=0.023). Nevertheless nondetectable viral load was obtained in 69.2% *vs.* 44.4% respectively with nonsignificant difference (p=0.235).

Upon comparing demographic and clinical aspects, time during which patient was aware of HIV-positive status, time of administration, time since beginning protease inhibitor treatment, number of medications received; virologic and immunologic characteristics of patients with nondetectable viral load with an effective reduction, and sick patients who did not, the differences were not significant.

With respect to adverse effects and AIDS-related episodes, one patient suffered an eruption attributed to abacavir, which was substituted with didanosine. In another patient, efavirenz was replaced by nevirapine because of neuropsychiatric manifestations.

One patient presented non-Hodgkins lymphoma at 48 weeks, but immunologic and virologic responses were adequate. There were no deaths during the study.

DISCUSSION

This study examines the efficacy of lopinavir/ritonavir in multiexperienced patients with protease inhibitors, describes the determinants of virologic response and its favorable tolerance.

The treatment results of this study, using as criteria significant virologic reduction and nondetectable viral load, were superior to those reported by Masquelier and collaborators;[1] 86.4% *vs.* 55% with relation to the first criterion, and 63.6% *vs.* 34% using the second criterion at 12 weeks, 81.8% *vs.* 46% at 24 weeks, and 68.8% *vs.* 28% at 48 weeks. These series are similar with regard to variables studied, but the number of patients in this study is lower (22 *vs.* 66), as is previous use of NNRTI (68% *vs.* 90%). The latter figure could explain the results obtained until 24 weeks of follow-up, given that the patients who hadn't received

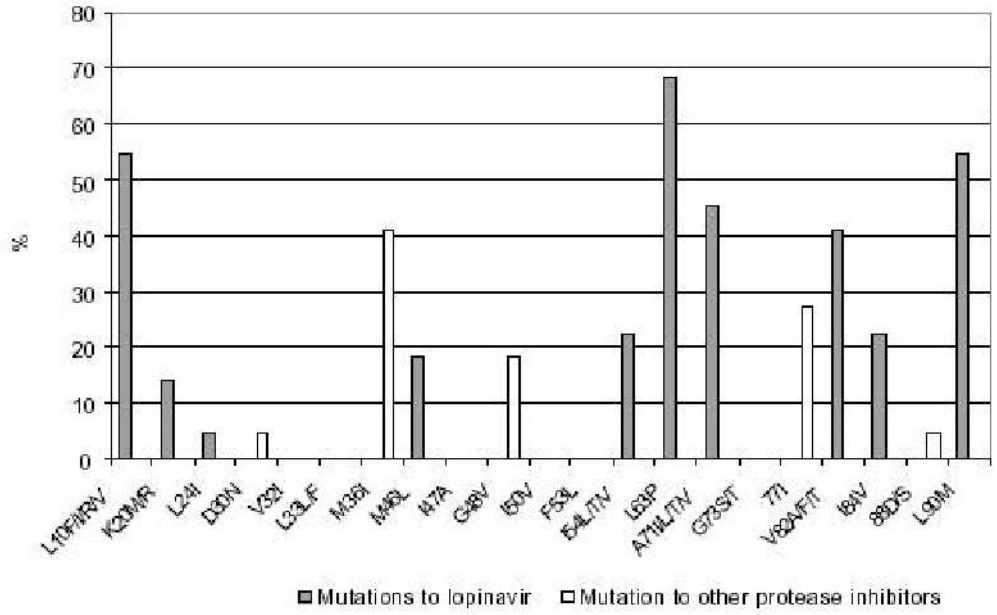


Figure 2. Prevalence of mutations to protease inhibitors indentified in baseline genotype of the 22 patients in this study. The bars (shaded) represent ten of the eleven mutations described by Kempf,[6] the F53L mutation was not identified in the isolated baselines of these patients; the empty bars correspond to distribution of the remaining mutations with other protease inhibitors.

NNRTI had a greater proportion of nondetectable viral load (100% *vs.* 46%), nevertheless, at 48 weeks no statistical differences were found (51.5% *vs.* 71.4%). In a study of 52 patients observed for 72 weeks, Kempf[5] reported that the contribution of NNRTI in the response is only partial, an observation confirmed by other studies of patients observed at 48 weeks,[8] which suggests that the greater activity of lopinavir/ritonavir against mutant viruses is quantitative, owing to the high plasma concentrations obtained, and not to any specific profile (qualitative) of genotype resistance. It is important to note that in the Masquelier study, patients at entry showed a mean of 5 mutations to lopinavir; in the Kempf study, as well as in this one, the mean was 4.

The effective virologic response obtained in these patients of almost 82% at 24 weeks is again greater than the 61% or 63% reported by Barreiro and Collaborators,[9] or De Mendoza and his team;[10] however, it is very similar when the patients are divided into groups of up to 5 mutations, and > or = 6 mutations, which underscores once again the quantitative character in the expected rate of response and the rate of resistance mutations to lopinavir, for which reason the determination of baseline genotype was considered to be of utmost importance.

The proportion of patients with nondetectable viral load of 59% at 48 weeks in intention-to-treat is similar to the findings reported in other series. [4,11]

The immunological improvement obtained with an increase in the number of CD4+ of 103 cell/mm^3 at 24 weeks, and of 143 at 48 weeks, is greater than that reported by Benson or de Mendoza,[4,10] but represents almost half of the recuperation reported in other series,[13] probably because the patients of this study were suffering greater immunologic deterioration at entry.

As opposed to other series[12,13] in which independent predictors of response are described (having received indinavir, lopinavir mutations at positions 10, 54, 82, 84; age, gender, etc.) in this study, less than 6 mutations to lopinavir appeared to represent a favorable prognosis factor, although the number of protease inhibitors used also appeared to have an influence.

It is important to mention that in the majority of the studies, 5% to 15% of patients discontinue treatment,[10-14] some for abandonment, others because of death, or for AIDS-related episodes, etc. In this series, although smaller, no abandonments nor deaths were registered, and only one definitive AIDS-related episode occurred, in one patient in whom, in spite of showing viral suppression and good immunological control, non-Hodgkin's lymphoma was detected. The only serious secondary effects that justified the change of medications occurred in those who received NNRTI at the same time.

Lopinavir/ritonavir was well tolerated, and although there was significant elevation in triglycerides in some patients, this did not lead to cessation of medication.

Antiretroviral resistance is an increasing concern that complicates efforts to control viral replication.[15]

CONCLUSIONS

Almost two thirds of highly-experienced patients (59%) reached and maintained nondetectable viral load with the rescue scheme based on lopinavir/ritonavir during the 48-week follow-up, in which a significant increase was observed in CD4+ lymphocyte count.

Baseline genotype was useful as a predictor of virologic response with respect to number of mutations associated with lopinavir; nevertheless no mutations were identified with lopinavir, which in individual or group form, significantly predicted resistance. A favorable response was obtained in more than two-thirds of the patients, when the mutation rate did not exceed 5 and only in nearly 40% exist more than 6 mutations. The greatest activity of lopinavir/ritonavir against mutant viruses appears to be the result of high plasma concentrations obtained from lopinavir.

REFERENCIAS

1. Masquelier B, Breilh D, Neaus D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Regnaud JM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(9):2926-32.
2. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. AIDS 2003;17(7):955-61.
3. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. AIDS 2001;15:F1-F9.
4. Benson CA, Deeks S, Brun SC, Gulick R, Eron JJ, Kessler HA, et al. 48 week safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and two nucleoside analogs in human immunodeficiency virus proteasa inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002;185:599-607.
5. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Sylte J, Richards B, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1 infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. Antiv Ther 2002;73:165-74.
6. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K, et al. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus proteasa that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitors-experienced patients. J Virol 2001;75:7462-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:1-19.

8. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. AIDS 2002;16:2081-3.
9. Barreiro P, Camino N, de Mendoza C, Valer L, Nuñez M, Martin-Carbonero L, et al. Comparison of the efficacy, safety and predictive value of HIV genotyping using distinct ritonavir-boosted protease inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2002;20:438-43.
10. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Diaz B, Valencia E, Jimenez-Nacher I, et al. Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antirretroviral drug families. HIV Clin Trials 2002;3:304-9.
11. Bongiovanni M, Bini T, Tordato F, Cicconi P, Melzi S, Repetto D, et al. Immunovirological outcomes in 70 HIV-1-infected patients who switched to lopinavir/ritonavir alter failing at least one protease inhibitor-containing regimen: a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2003;51:171-4.
12. Monno L, Saracino A, Scudeller L, Pastore G, Bonora S, Cargnel A, et al. HIV-1 Phenotypic susceptibility to lopinavir (LPV) and genotypic analysis in LPV/r-naive subjects with prior protease inhibitor experience. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33:439-47.
13. Voigt E, Wasmuth JC, Vogel M, Mauss S, Schmutz G, Kaiser R, et al. Safety, efficacy and development of resistance under the new protease inhibitor lopinavir/ritonavir: 48-week results. Infection 2004;32:82-88.
14. Bongiovanni M, Bini T, Adorni F, Meraviglia P, Capetti A, Tordato F, et al. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir related mutations. Antivir Ther 2003;8:209-14.
15. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004;350:1023-35.

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

Actividades del Colegio para el 2004

Sesiones mensuales

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

Med Int Mex 2004; 20: 287-95

Artículo de revisión

Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito

José Gutiérrez Salinas,* José Antonio Morales González**

RESUMEN

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón desapareado en su orbital exterior. Los más importantes son los derivados del oxígeno que se producen normalmente dentro de las células por diversas reacciones metabólicas. Existen diversos sistemas para la eliminación de los radicales libres, entre los se encuentran las enzimas, las más importantes son la catalasa, la superóxido dismutasa y el sistema del glutatión. La administración de varios xenobióticos ha demostrado el aumento en la producción de estos radicales, la disminución de los sistemas antioxidantes o ambos. Los radicales libres producidos por diversas sustancias xenobióticas se han estudiado como causantes de diversas enfermedades. Varios órganos del cuerpo producen gran cantidad de radicales libres, por ejemplo, el cerebro, el riñón y el hígado, este último órgano se ha estudiado mucho por las enfermedades relacionadas con los radicales libres.

Palabras clave: enzimas antioxidantes, hígado, hepatocito, radical libre.

ABSTRACT

Free radical is an atom or molecule that contains an unpaired electron at external orbital. Free radicals derived from oxygen are most important. These later are regularly produced in the cell as a result of the metabolic pathways activity. A variety of anti-oxidant defense are in the cell, the most important are the enzymatic defense. The most important anti-oxidant defense are catalase, superoxyde dismutase and glutathione system. It is showed that a xenobiotic administration produces an increase in free radicals production, a decrease in anti-oxidant defense, or both. Free radicals produced by xenobiotic intoxication are related to several pathological manifestation of disease. Some body organs such as brain, kidney and liver are important free radicals producers. The liver is an important source of investigation due to free radicals production is a pathological manifestation of disease.

Key words: antioxidant enzymes, liver, hepatocytes, free radical.

El daño celular debido al estrés oxidativo, provocado por la generación de radicales libres derivados del oxígeno, desempeña una función muy importante en la patogénesis de muchas enfermedades hepáticas.[1-3] El impacto de los radicales libres derivados del oxígeno puede ser especialmente importante en el hígado debido a su gran exposición a concentraciones altas de oxígeno, ya que posee una tasa metabólica tal, que lo hace un consumidor muy importante de esta molécula con gran capacidad oxidativa.[4-7] La producción de radicales libres ocurre como un subproducto del metabolismo oxidativo celular y en el hígado, este metabolismo aumenta con la ingestión de alimentos, tóxicos o cualquier otro agente externo capaz de provocar estrés oxidativo (como un agente xenobiótico).[1-3,6,8] Los agentes exógenos, como el tetracloruro de carbono (CCl_4) y el consumo de etanol (alcohol) se consideran xenobióticos y se ha demostrado su capacidad de aumentar la generación de radicales libres en las células.[9-13] Las pruebas indirectas experimentales y clínicas sugieren que existe un papel central de los radicales libres en la patogénesis de muchas enfermedades hepáticas, como

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

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

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de bioquímica y medicina experimental. Unidad de investigación biomédica. División de investigación Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. San Lorenzo núm. 502, 2º piso, Col. Del Valle, CP 03100, México DF. E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com.

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

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

cirrosis hepática alcohólica, fibrosis necrosante, hepatitis aguda y crónica, ya sea por virus o tóxicos, entre otras.[6,8,10-15] Los mecanismos que contribuyen a lesionar los tejidos incluyen la generación de radicales libres por células del estroma hepático (hepatocitos) y por las células inflamatorias.[16-19] Los hepatocitos no son víctimas pasivas cuando existe un ataque de los radicales libres; por el contrario, el hepatocito tiene mecanismos de defensa antioxidantes muy eficaces que le ayudan a contener dicho ataque. Los diversos tipos de células que componen el hígado se diferencian entre sí en su resistencia contra los radicales libres. Dicha distinción se puede explicar por diferencias en los mecanismos de defensa antioxidantes o el equilibrio de antioxidante-oxidante que cada tipo celular posee. Muchas clases específicas de células que están en el hígado se han investigado recientemente, incluyendo las células del tipo hito, los macrófagos tisulares y las células de Kupffer, las células endoteliales vasculares y las células inflamatorias, como neutrófilos, macrófagos y eosinófilos.[18-21]

GENERACIÓN Y DETERMINACIÓN DE LOS RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO

Un radical libre es un átomo o molécula que contiene un electrón desapareado en su orbital exterior. Dicho electrón confiere alta reactividad oxidante por ser muy inestable, por lo que reacciona de inmediato ante otras sustancias que estén cercanas. La principal molécula generadora de radicales libres es la del oxígeno, los principales radicales libres derivados de éste, así como moléculas pro-radicales se describen en el cuadro 1. De todos ellos, los radicales libres primarios que se forman *in vivo* son el superóxido (O_2), el radical hidroxilo (OH) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que, si bien no es un radical libre en sí, tiene la facilidad de formarlos cuando las condiciones le son favorables.[22,23] Aunque se ha demostrado que el superóxido y el H_2O_2 son tóxicos en varios sistemas *in vitro*, el radical más reactivo y potencialmente más dañino es el del hidroxilo (OH).[22,23] Los radicales del hidroxilo se pueden generar por dos reacciones catalizadas por un metal de transición a partir del H_2O_2 en una reacción llamada de tipo Fenton o generarse a partir del H_2O_2 y del superóxido en una reacción llamada de tipo Haber-Weiss.[17,19,24]

Los radicales libres derivados del oxígeno se generan experimentalmente *in vitro,* al agregar productos químicos a la célula, como los xenobióticos paraquat, las quinonas, el tetracloruro de carbono y el etanol. Dichos productos se transforman dentro de la célula y generan estrés oxidativo, que se distingue por aumento importante en la tasa de producción de radicales libres.[21-24] También se han utilizado los sistemas generadores de superóxido extracelulares, como el sistema de la xantina-oxidasa y sus sustratos, así como al agregar directamente H_2O_2.[25-27] La interpretación de los resultados experimentales mediante estas manipulaciones de laboratorio no necesariamente es el reflejo fiel de lo que ocurre en la realidad del entorno celular. Sin embargo, se sabe que las distintas fracciones del hepatocito producen su propia cuota de radicales libres, autocontrolados por los distintos mecanismos antioxidantes que poseen.[15-18] Sin embargo, dos radicales libres derivados del oxígeno parecen ser los producidos con más frecuencia dentro de la célula, ya sea en forma natural o por acción de agentes xenobióticos. Estos radicales libres son el radical superóxido y el radical hidroxilo, que han demostrado ser los más reactivos hacia las moléculas biológicas que componen a un organismo y, en particular, a un hepatocito.[21-27]

Cuadro 1. Principales radicales libres derivados de la molécula de oxígeno y principales moléculas prorradicales

Radical	*Prorradical*
Superóxido (O_2)	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
Hidroxilo (OH)	Ácido hipocloroso (HOCl)
Peroxilo (RO_2)	Ácido hipobromoso (HOBr)
Alcoxilo (RO)	Ozono (O_3)
Hidroperóxido (HO_2)	

PRODUCCIÓN DEL RADICAL SUPERÓXIDO

Desde la década de 1960 se demostró que la mitocondria es un importante orgánulo intracelular del hepatocito que genera cantidades importantes del radical superóxido.[1] Dicho radical libre se genera básicamente por la acción catalítica de la deshidrogenasa del NADH y por los complejos del citocromo-ubiquinona, que se encuentran en el com-

plejo enzimático de la cadena respiratoria.[1] El radical superóxido se genera en grandes cantidades en las mitocondrias cuando la cadena respiratoria tiene un aporte importante de sustratos oxidables, como el succinato, el ADP y los ligandos de oxígeno, además de que la formación del radical superóxido puede ocurrir como un subproducto de la respiración mitocondrial del hepatocito, sin ninguna manipulación artificial.[11,28] Se ha descrito una enzima llamada superóxido dismutasa de magnesio dentro de la mitocondria, que es la encargada de eliminar los radicales superóxido que se convierten por esta enzima en peróxido de hidrógeno que, a su vez, se transforma en agua por la acción de la catalasa.[11,28]

Además de la mitocondria, el superóxido puede formarse en los microsomas (sistemas del retículo endoplásmico liso) por vía de la acción de la oxidorreductasa del citocromo P-450 dependiente de NADPH, así como del citocromo b reductasa.[6,15,29] La generación mitocondrial y microsomal del superóxido la pueden estimular los compuestos como los xenobióticos, que son metabolizados por vía de estos dos sistemas dependientes del NAD+ y el NADP+. De esta forma, los radicales libres se producen por la reducción o la oxidación del xenobiótico a través de una reducción-oxidación de una coenzima oxidada-reducida.[30]

Un sistema intracelular que se encuentra en el citosol y que también es productor de radicales libres superóxido, es el sistema de la xantina deshidrogenasa.[31] Esta enzima, en condiciones normales, se encarga de convertir a la hipoxantina oxidándola a xantina con intervención de una molécula de NAD+. La xantina deshidrogenasa puede cambiar su función deshidrogenasa a una función de oxidasa por la oxidación reversible de sus sulfidrilos durante la hipoxia y la hiperoxia. En esas situaciones extremas esta enzima es capaz de producir el radical libre superóxido por intervención de una molécula de peróxido de hidrógeno.[31,32] Dicha enzima se ha localizado en el tejido endotelial de los capilares hepáticos y se cree que desempeña un papel determinante en la lesión hepática al producir radicales libres altamente tóxicos para el hepatocito.

El hígado no sólo está compuesto de hepatocitos sino que, además, ante la llegada de un factor xenobiótico proinflamatorio, puede tener una cantidad relativamente alta de macrófagos y neutrófilos. Estas células producen gran cantidad de radicales libres al ser comitadas a un estallamiento oxidativo, que consiste en que el macrófago libera repentinamente gran cantidad de radicales libres, sobre todo, superóxido e hidroxilo, además de agentes prooxidantes como el peróxido de hidrógeno. Este estallamiento oxidativo puede dañar células vecinas y producir alteraciones en sus lípidos o en cualquier otra molécula susceptible.[31-33]

PRODUCCIÓN DE PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Desde el punto de vista químico, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es más estable que el superóxido y, por lo tanto, puede ser un agente causal muy importante en el daño al hepatocito. El peróxido de hidrógeno se difunde con más facilidad a través de la membrana celular, pero también se elimina por los sistemas intracelulares mucho más fácilmente, ya que la catalasa, enzima encargada de metabolizarlo, posee alta afinidad para dicho compuesto.[34] Además, los mecanismos que producen superóxido en el citoplasma, en la mitocondria o en el retículo endoplásmico, también generan H_2O_2; ya que estos compartimientos poseen la enzima superóxido dismutasa que convierte el radical superóxido en peróxido de hidrógeno.[34] Además de los sistemas descritos, el peróxido de hidrógeno también puede generarse a partir de enzimas como las oxidas, que usan una molécula de oxígeno como agente oxidante de los peroxisomas.[34]

PRODUCCIÓN DEL RADICAL HIDROXILO

El radical hidroxilo es altamente tóxico para el hepatocito y cualquier otro tipo celular y la célula no posee un sistema directo de eliminación. El radical hidroxilo se produce intracelularmente por medio de dos reacciones que ocurren de manera espontánea catalizadas por un metal de transición (hierro) llamadas reacción de Fenton y reacción de Haber-Weiss. El agente alimentador de la reacción es el peróxido de hidrógeno, el cual puede formarse por la generación de radicales superóxido.[24-26] Este tipo de reacciones (Fenton o Haber-Weiss) ocurren dentro de las células

del hígado, principalmente en donde se encuentren depósitos de hierro o moléculas que contengan ese metal. Como ejemplo están los citocromos y, en general, todas las proteínas que contengan un grupo funcional tipo hemo. De hecho, el radical hidroxilo se ha detectado en todos los sitios en donde se forman también los radicales libres superóxido y peróxido de hidrógeno.[24-26]

RADICALES LIBRES E HÍGADO

Desde la década de 1960 se ha sugerido que los xenobióticos, como el alcohol, afectan el equilibrio antioxidante del hepatocito y se demostró que el hígado graso inducido en ratas que se trataron agudamente con etanol puede prevenirse con la administración de algunos antioxidantes.[1-4] También se demostró que la toma de una sola dosis de etanol aumenta la concentración de dienos conjugados en los lípidos mitocondriales y microsomales del hígado.[2-6] Así, una variedad de datos experimentales, como los anteriores, han sugerido que el etanol o sus metabolitos puede alterar el equilibrio oxidativo en el hígado hacia la autooxidación al actuar como prooxidantes, al reducir la concentración de antioxidantes o por ambos mecanismos. Se ha demostrado con claridad que la administración de etanol aumenta o produce más radicales libres en el hígado en ciertas condiciones experimentales. Además, que los radicales libres así producidos no sólo alteran los ácidos grasos poliinsaturados de la célula, sino que también afectan las proteínas, los carbohidratos e, incluso, los ácidos nucleicos.[21,28,30,35]

GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO EN EL MICROSOMA DEL HEPATOCITO

La ingestión crónica de alcohol y algunos otros xenobióticos aumenta de manera significativa la producción de especies reactivas del oxígeno (es decir, superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo) en los microsomas hepáticos. Estos radicales pueden generarlos la reductasa del citocromo P-450 dependiente de NADPH, que es una flavoenzima que puede producir radical superóxido y, a su vez, conducir a la producción de un radical hidroxilo en una reacción catalizada por hierro del tipo Haber-Weiss.[24,27-29] Se ha demostrado que esta flavoenzima aumenta de manera importante su actividad en ratas tratadas crónicamente con etanol, paraquat y cicloeximida.[16-18,24,27-29] Al respecto, se ha reportado que el exceso en la producción de radicales libres por los microsomas de ratas tratadas crónicamente con estas sustancias se debe a la existencia de un sistema que los oxida y en el caso específico del etanol, está implicada la participación de una flavoproteína (citocromo P-4502EI, CYP2EI).[6,16-18] Este sistema de oxidación de etanol se induce por el alcoholismo crónico y desempeña un papel importante en la producción de radicales libres en los microsomas, así como en la producción de metabolitos prooxidantes, como el peróxido de hidrógeno que puede difundir hacia otros espacios intracelulares y generar más radicales libres.[16] Se ha descrito que los microsomas con inducción de la actividad del CYP2EI producen un radical libre derivado del etanol llamado hidroxietílico, que tiene una vida media más grande que cualquier otro radical libre y, por tanto, puede ser mucho más dañino para la célula.[24,27-29] Dicho radical hidroxietílico se genera por medio de dos reacciones: una de ellas es la catalizada por hierro en una reacción tipo Fenton, en la que el etanol reacciona con el hidroxilo; la otra vía de formación del radical hidroxietílico es una reacción catalizada por el citocromo P-450, en el que el grupo hemo del citocromo actúa como catalizador y dador de hidrógenos.[24,27-29]

FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES EN LA MITOCONDRIA DEL HEPATOCITO

La cadena respiratoria mitocondrial es una de las fuentes fisiológicas principales del anión del superóxido. Puesto que las mitocondrias contienen la enzima superóxido dismutasa, el anión del superóxido es convertido a peróxido de hidrógeno que a su vez se destruye a través de la enzima glutatión peroxidasa (figura 1). Sin embargo, con hierro, una parte del peróxido de hidrógeno escapa a esta destrucción y genera radicales libres derivados del oxígeno tan agresivos que pueden provocar cambios o trastornos estructurales y funcionales en la mitocondria.[1,5,6,26] Se ha demostrado que la administración de xenobióticos aumenta la generación del radical superóxido en las mitocondrias del hígado o los hepatocitos aislados. Este radical disminuye el

cociente de NAD+/NADH con lo que se altera el balance redox intramitocondrial, lo que a su vez aumenta el flujo del electrón a lo largo de la cadena respiratoria.[1,5,6,26] La generación creciente del superóxido produce la generación del radical hidroxilo y, en conjunto, contribuyen a la producción de la lipoperoxidación dentro de la mitocondria.[2,4,5,28] El cambio en la mitocondria en el potencial redox, aunado al daño por la lipoperoxidación de los lípidos de la membrana interna, produce alteraciones en la síntesis de energía mitocondrial, ya que el potencial de membrana se abate.[2,4,5,10,16,28] La ingestión crónica de etanol induce alteraciones morfológicas y estructurales en las mitocondrias hepáticas, que son las manifestaciones más tempranas de daño por el consumo de etanol.[5]

PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES EN EL CITOSOL DEL HEPATOCITO

Cuando se ingiere etanol, éste se convierte a acetaldehído en el citosol por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa con intervención de una molécula de NAD+. Se ha comprobado que el acetaldehído así formado aumenta la producción de alcanos y causa desequilibrio en el potencial redox citosólico al alterar la relación NAD+/NADH, como sucede en la mitocondria. Dicha alteración redox favorece la producción de lipoperóxidos, con lo que aumenta el grado de daño a la célula.[1,5,6,36]

La administración de acetaldehído a hepatocitos aislados de rata aumenta la lipoperoxidación de los lípidos, principalmente de la membrana celular, además de disminuir las concentraciones de glutatión reducido (destoxificador muy eficaz). Estos cambios bioquímicos los inhibe la 4-metilpirazola, que es un inhibidor específico de la enzima alcohol deshidrogenasa, lo que demuestra la importancia del metabolismo oxidativo del etanol en la generación de radicales libres.[7,9,37-39]

La capacidad del acetaldehído para generar radicales libres se ha atribuido también a su oxidación metabólica por parte de la xantina oxidasa, que es una enzima que genera el anión superóxido durante una exposición aguda a los xenobióticos. Además, la xantina oxidasa activa, por sustrato, a la xantina deshidrogenasa, la cual a su vez altera el balance redox al utilizar NADH- como cofactor.[8,10,14,28,30-32] Se ha planteado la hipótesis de que la xantina deshidrogenasa y la xantina oxidasa intervienen en el daño por hipoxia en el hepatocito, sobre todo en la región centrolobulillar, ya que en ese lugar se encuentra la mayor concentración de estas enzimas. La hipoxia la causa el acetaldehído que puede reaccionar en forma química

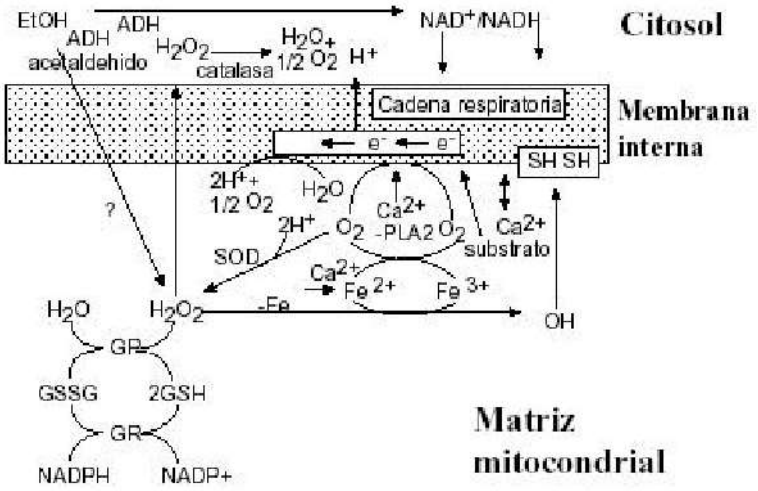


Figura 1. Producción de radicales libres derivados del oxígeno en la mitocondria. En presencia de un xenobiótico (etanol) se desata la producción masiva de radicales derivados del oxígeno ($O_2^{\cdot}$ OH), así como sustancias proactivas (H_2O_2) producto del trabajo metabólico de la cadena respiratoria de la mitocondria. ADH: alcohol deshidrogenasa; EtOH: etanol; GP: glutatión peroxidasa; GR: glutatión reductasa; GSSG: glutatión oxidado: GSH: glutatión reducido; PLA2: fosfolipasa A2; SOD: superóxido dismutasa; SHSH: grupos sulfidrilo de las proteínas.

con grupos sulfidrilo libres, como el glutatión, de tal manera que altera la relación de este metabolito que activa a las enzimas xantina oxidasa y xantina deshidrogenasa para, finalmente, disminuir el balance NAD+/NADH.[8,28,30-32]

Por último, otra enzima que contribuye especialmente a la alteración del potencial redox y aumenta el estrés oxidativo en el citosol, es la enzima aldehído deshidrogenasa. El Km de esta enzima para el acetaldehído (producto primario de la oxidación del etanol por la alcohol deshidrogenasa) es de cerca de 1 mM, que es muy bajo en comparación con el de la xantina oxidasa, por lo que le es más fácil tomar el acetaldehído y en su transformación a acetato altere el potencial redox, ya que utiliza el NAD+ en su proceso catalítico.[8,18,20]

RADICALES LIBRES EN LOS PEROXISOMAS DEL HEPATOCITO

La producción del peróxido de hidrógeno en el hígado de ratas en ayuno aumenta de manera importante al aplicarles ácidos grasos libres, que son sustratos para la generación del peróxido de hidrógeno vía los peroxisomas (contienen el sistema b-oxidativo). De igual forma, la oxidación de algunos xenobióticos, como el etanol, participa de la catalasa del peroxisoma, ya que durante la intoxicación etílica se elevan en forma importante los ácidos grasos circulantes y, en especial, en el hígado.[4,6,7,34] Este aumento en la actividad de la catalasa por oxidación de los ácidos grasos hace que se eleve la producción del peróxido de hidrógeno en el peroxisoma por vía del sistema b-oxidativo; a su vez, el peróxido de hidrógeno puede reaccionar ante el hierro (sistema tipo Fenton o Haber-Weiss) y contribuir a la generación de radicales libres altamente tóxicos para la célula.[4,6,7,34]

ENZIMAS ANTIOXIDANTES DEL HEPATOCITO

La administración crónica de etanol (o algún otro xenobiótico) disminuye la actividad de la catalasa extra-peroxisomal que precede la reducción en la actividad citosólica de la Cu-Zn-SOD. Debido a que los radicales del superóxido pueden inactivar a la catalasa y, a su vez, el peróxido de hidrógeno puede inactivar a la Cu-Zn-SOD, una superproducción del anión superóxido puede iniciar grandes alteraciones en la actividad de ambas enzimas.[19,20,28-30,34,40,41]

También se ha informado que algunos xenobióticos administrados en forma aguda a animales de investigación producen disminución en la actividad de la enzima glutatión-S-transferasa, pero no de la glutatión peroxidasa, ambas localizadas en el citosol del hepatocito; sin embargo, también se ha reportado aumento en la actividad específica de dichas enzimas cuando los xenobióticos se administran en forma crónica. Estos resultados se han interpretado como un proceso de adaptación del hígado al xenobiótico que, a su vez, lo protege contra los daños de los radicales libres. En este sentido, se ha postulado que los aldehídos citotóxicos, así como los hidroperóxidos, son conjugados por vía de estas enzimas para formar derivados oxidados o reducidos, menos tóxicos para el hepatocito.

OTROS COMPONENTES INTRACELULARES DEL HEPATOCITO DAÑADOS POR LOS RADICALES LIBRES

El daño al ADN puede contribuir en algo a la lesión y a la carcinogénesis inducida por xenobióticos.[2,20,28,35,36] Se ha demostrado que se produce un daño considerable al ADN en hepatocitos aislados de rata por la generación de radicales libres durante el metabolismo de los xenobióticos. Otro mecanismo de daño por los radicales libres derivados del oxígeno consiste en disminuir sensiblemente las concentraciones de ácido fólico y sus derivados, lo que contribuye al daño general al hígado.[42]

La cadena respiratoria mitocondrial es otro blanco importante de los radicales libres derivados del oxígeno generados en los hepatocitos expuestos a los xenobióticos. Así, por ejemplo, se señala que el radical hidroperóxido procedente de la lipoperoxidación produce alteraciones en la función mitocondrial en ratas expuestas a intoxicación aguda con etanol.[2,4,7] Estos estudios describen que se genera un aumento importante en la oxidación del glutatión reducido intramitocondrial durante la fase aguda de la intoxicación, y se genera una disminución importante en el potencial de la membrana mitocondrial, lo que provoca, en conjunto, que se altere la síntesis mitocondrial de energía metabólica.[2,4,7,10] Estos resultados sugieren que el estrés oxidativo generado por la administración

aguda de un xenobiótico daña la cadena respiratoria mitocondrial y también la síntesis de la energía en los hepatocitos.

Una característica del estrés oxidativo en el hepatocito es que existe aumento importante en la peroxidación lipídica (lipoperoxidación). La peroxidación exagerada de los lípidos es resultado de la intoxicación aguda y crónica con algún xenobiótico. En el caso del etanol (xenobiótico de importancia médica), su administración crónica induce al CYP2EI y aumenta la generación microsomal de los radicales libres derivados del oxígeno.[43] Éstos, en conjunto, generan grandes cantidades de radicales libres derivados del oxígeno que producen alteraciones en diversas partes dentro del hepatocito; la generación de la lipoperoxidación de las membranas, la disminución del glutatión y las alteraciones a otros sistemas intracelulares son los resultados "metabólicos" de los daños causados al hepatocito y al hígado.

CONCLUSIONES

El proceso de inducción del estrés oxidativo generado en el hígado por los xenobióticos implica la conjugación de varios factores. La función de estos factores en el estrés oxidativo depende, en parte, de si se trata de una intoxicación aguda o crónica. Los factores implicados en el estrés oxidativo producen desequilibrio entre los factores prooxidantes y antioxidantes. Puede suceder estrés oxidativo si el xenobiótico aumenta los factores prooxidantes (generación de radicales libres derivados del oxígeno) o disminuye los factores antioxidantes intracelulares. En cualquiera de los dos casos, el resultado general es daño importante al hepatocito que puede llegar a daño general al ADN que, a su vez, puede ser un factor determinante en la inducción del sistema apoptótico (muerte celular programada) de la célula y, con ello, acelerar su muerte y destrucción (figura 2).[43,44]

El estudio de los factores que determinan el aumento en la generación de los radicales libres derivados del oxígeno en el hígado, originados por intoxicación aguda o crónica con un xenobiótico, es de gran importancia, ya que permitirá disminuir los daños que estas especies reactivas producen en el hepatocito. El uso de nuevos procedimientos experimentales que determinen el grado de daño provocado por los xenobióticos y, en particular, los radicales libres, son de gran importancia en el tratamiento de enfermedades provocadas por este tipo de sustancias, en especial, si dañan al hígado,

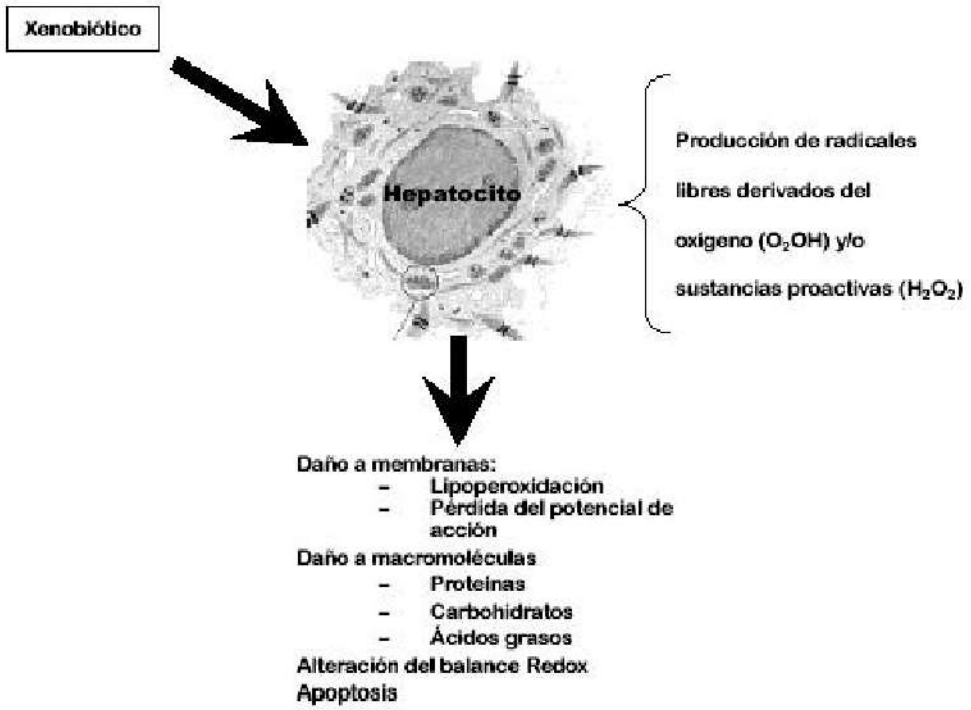


Figura 2. Producción de radicales libres derivados del oxígeno por un xenobiótico en el hepatocito.

ya que es una parte vital de la fisiología al tener a su cargo el soporte metabólico del organismo.

REFERENCIAS

1. Cunningham CC, Coleman WB, Spach PI. The effects of chronic ethanol consumption on hepatic mitochondrial energy metabolism alcohol. Alcohol 1990;25:127-36.
2. DiLuzio NR, Hartman AD. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of ethanol-induced fatty liver. Fed Proc 1967;26:1436-42.
3. DiLuzio NR. Prevention of the acute ethanol-induced fatty liver by antioxidants. Physiologist 1963;6:169-73.
4. Kawase T, Kato S, Lieber CS. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat liver alter chronic ethanol feeding. Hepatology 1989;10:815-21.
5. Kiessling KH, Tobe U. Degeneration of liver mitochondria in rats after prolonged alcohol consumption. Exp Cell Res 1964;33:350-4.
6. Lieber CS, DeCarli LM. Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. *In vitro* characteristics and adaptive properties *in vivo*. J Biol Chem 1970;245:2505-12.
7. Müller A, Sies H. Alcohol, aldehydes and lipid peroxidation: current notions. Alcohol 1987;1(Suppl):67-74,
8. Oei HHH, Zoganas C, McCord JM, Schaffer SW. Role of acetaldehyde and xanthine oxidase in ethanol-induced oxidative stress. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1986;51:195-203.
9. Gutiérrez-Salinas J, Zentella de Piña M, Piña E. Acute ethanol intake produces lipid peroxidation in rat red blood cells membranes. Biochem Mol Biol Int 1993;29:263-70.
10. Reid AMB, Slater TF. Some effects of ethanol *in vivo* and *in vitro* on lipid peroxidation. Biochem Soc Trans 1977;5:1292-4.
11. Reinke LA, Lai EK, DuBose CM, MacCay PB. Reactive free radical generation *in vivo* in heart and liver of ethanol-fed rats: correlation with radical formation *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 198784:9223-7.
12. Gutiérrez-Salinas J, Hernández-Muñoz R. Sucrose intake partially reverts the ethanol-induced damage during liver regeneration. Hepatology 1996;20:224A.
13. Gutiérrez-Salinas J, Aranda-Fraustro A, Paredes-Díaz R, Hernández-Muñoz R. Sucrose administration to partially hepatectomized rats: a possible model to study ethanol-induced inhibition of liver regeneration. Int J Biochem Cell Biol 1996;28:1007-16.
14. Schisler NJ, Singh SM. Effect of ethanol *in vivo* on enzymes which detoxify oxygen free radicals. Free Radic Biol Med 1989;7:117-23.
15. Shaw S, Jayatilleke E, Lieber CS. Lipid peroxidation as a mechanism of alcoholic liver injury: role of iron mobilization and microsomal induction. Alcohol 1988;5:135-40.
16. Antébi H, Ribiere C, Sinaceur J, Abu-Murad C, Nordmann R. Involvement of oxygen radicals in ethanol oxidation and in the ethanol-induced decrease in liver glutathione. In: Bors W, Saran M, Tait D, editors. Oxygen radicals in chemistry and biology. Berlin: Walter de Gruyter and Co, 1984;pp:757-60.
17. Ekström O, Cronholm T, Ingelman-Sundberg M. Hydroxyl-radical production and ethanol oxidation by liver microsomes isolated from ethanol-treated rats. Biochem J 1986;233:755-61.
18. Eriksson CJP. Ethanol and acetaldehyde metabolism in rat strains genetically selected for their ethanol preference. Biochem Pharmacol 1973;22:2283-92.
19. Fridovich I. The mechanism of the enzymatic oxidation of aldehydes. J Biol Chem 1966;241:3126-8.
20. Videla LA, Valenzuela A. Alcohol ingestion, liver glutathione and lipoperoxidation: metabolic interrelations and pathological implications. Life Sci 1982;31:2395-407.
21. Torrielli MV, Gabriel L, Dianzani MU. Ethanol-induced hepatotoxicity; experimental observations on the role of lipid peroxidation. J Pathol 1978;126:11-25.
22. Bautista AP, Spitzer JJ. Acute ethanol intoxication stimulates superoxide anion production by *in situ* perfused rat liver. Hepatology 1992;15:892-8.
23. Boveris A, Fraga CO, Varsavsky AI, Koch OR. Increased chemiluminescence and superoxide production in the liver of chronically ethanol-treated rats. Arch Biochem Biophys 1983:227:534-41.
24. Dicker E, Cederbaum AI. Hydroxyl radical generation by microsomes after chronic ethanol consumption. Alcohol Clin Exp Res 1987;11:309-14.
25. Cederbaum AI, Dicker E. Inhibition of microsomal oxidation of alcohols and of hydroxyl-radical-scavenging agents by the iron-chelating agent desferrioxamine. Biochem J 1983;210:107-13.
26. Cederbaum AI, Rubin E. Protective effect of cysteine on the inhibition of mitochondrial functions by acetaldehyde. Biochem Pharmacol 1976;25:963-73.
27. Dicker E, Cederbaum AI. Generation of reactive oxygen species and reduction of ferric chelaters by microsomes in the presence of a reconstituted system containing ethanol, NAD+ and alcohol dehydrogenase. Alcohol Clin Exp Res 1990;14:238-44.
28. Porta EA, Hartroit WS, de la Iglesia FA. Hepatic changes associated with chronic alcoholism in rats. Lab Invest 1965;14:1437-55.
29. Joly JO, Ishii H, Teschke R, Hasamura Y, Lieber CS. Effect of chronic alcohol feeding on the activities and submicrosomal distribution of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome P-450 reductase and demethylase for aminopyrine and ethylmorphine. Biochem Pharmacol 1973;22:1532-5.
30. Kukielka E, Dicker E, Cederbaum AI. Increased production of reactive oxygen species by rat liver mitochondria alter chronic ethanol treatment. Arch Biochem Biophys 1994;309:377-86.
31. Oei HHH, Stroo WE, Burton KP, Schaffer SW. A possible role of xanthine oxidase in producing oxidative stress in the heart of chronically ethanol-treated rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1982;38:453-61.
32. Sultatos LG. Effects of acute ethanol administration on the hepatic xanthine dehydrogenase/oxidase system in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1988;246:946-9.
33. Kato S, Kawase T, Alderman J, Inatori N, Lieber CS. Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation. Gastroenterology 1990;98:203-10.
34. Ribere C, Sinaceur J, Nordmann J, Nordmann R. Discrepancy between the different subcellular activities of rat liver catalase and superoxide dismutases in response to acute ethanol administration. Alcohol 1985;20:13-18.

35. Rajasinghe H, Jayatilleke E, Shaw S. DNA cleavage during ethanol metabolism: role of superoxide radicals and catalytic iron. Life Sci 1990;47:807-14.
36. Purg JG, Fox IH. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. J Clin Invest 1984;74:936-41.
37. Speisky H, Kera Y, Penttila KE, Israel Y, Lindros KO. Depletion of hepatic glutathione by ethanol occurs independently of ethanol metabolism. Alcohol Clin Exp Res 1988;12:224-7.
38. Stege TE. Acetaldehyde-induced lipid peroxidation in isolated hepatocytes. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1982;36:287-92.
39. Cederbaum AI, Berl L. Pyrazole and 4-methylpyrazole inhibit oxidation of ethanol and dimethyl sulfoxide by hydroxyl radicals generated from ascorbate, xanthine oxidase, and rat liver microsomes. Arch Biochem Biophys 1982;216:530-43.
40. Handler JA, Thurman RG. Redox interactions between catalase and alcohol dehydrogenase pathways of ethanol metabolism in the perfused rat liver. J Biol Chem 1990;265:1510-5.
41. Kono Y, Fridovich I. Superoxide inhibits catalase. J Biol Chem 1982;257:5751-4.
42. Shaw S, Jayatilleke E, Herbert V, Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism: role acetaldehyde/xanthine-oxidase generated superoxide. Biochem J 1989;257:277-80.
43. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. Mol Aspects Med 2000;21:49-98.
44. Magno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death. Am J Pathol 1995;146:3-15.

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

Estimados colegiados:

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

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

Servicios jurídicos:

Laboral (todo tipo de demandas o emplazamientos).
Civil (representación de diversos tribunales, revisión de contratos, obligaciones en general).
Mercantil (cartera vencida, cobranzas en general, judicial o extrajudicial).
Administrativo (todo tipo de revisión o verificación de empresas, multas impuestas o cobros indebidos).
Penal (asesoría y atención en toda averiguación previa y representación en juicios penales ante juzgados).
Arrendamiento (elaboración y revisión de contratos de arrendamiento y representación en juzgados).
Familiar (cualquier problema familiar, divorcios, intestados, pensiones alimenticias, etc.).

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

Informes :

Lic. David López Moreno
Tel.: 10421948, cel.: 044-55-1279-1857.
Nextel: ID 54363*12
E-mail: dlmius@terra.com.mx

Med Int Mex 2004; 20: 296-305

Artículo de revisión

Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión en adultos

Salvador Fonseca Reyes,* José Z. Parra Carrillo*

RESUMEN

Se estima que 50% de las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la presión arterial alta. Existe acuerdo en que el concepto de que el control de la presión arterial debe ser un componente holístico del cuidado del paciente con hipertensión, ya que un alto porcentaje de enfermos hipertensos tiene otros factores de riesgo cardiovascular. Como respuesta al reto del control de la hipertensión y la enfermedad cardiovascular concomitante, diferentes organizaciones internacionales han publicado algunas guías. Durante la primera mitad del año 2003, el Programa Nacional de Educación para la Presión Arterial, coordinado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, publicó el séptimo reporte del Comité Nacional Conjunto y casi en forma simultánea la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología publicaron las Guías 2003 para el Manejo de la Hipertensión. Hacia finales de ese año, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión actualizaron su última edición. El objetivo de esta revisión es reiterar los componentes clave de las tres guías para un óptimo tratamiento de la hipertensión.

Palabras clave: hipertensión, tratamiento.

ABSTRACT

It is estimated that 50% of cardiovascular disease is attributable to high blood pressure. There is an increasing appreciation that blood pressure control must be viewed as only one component of a holistic approach to the care of the patient with hypertension, for the reason that a high percentage of hypertensive patients have other cardiovascular risk factors. As a response to the challenge of controlling hypertension and hypertension-related cardiovascular disease, some guidelines have been published for different international organizations. During the first half of 2003, the National High Blood Pressure Education Program, coordinated by the National Heart, Lung, and Blood Institute, released the Joint National Committee seventh report and almost simultaneously the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology issued their 2003 Guidelines for the Management of Hypertension. Toward the end of the year the World Health Organization/International Society of Hypertension updated previous editions. The goal of this review is to reiterate the key components of the three guidelines for an optimal treatment in hypertension.

Key words: hypertension, treatment.

Cerca del 50% de la enfermedad cardiovascular se relaciona con hipertensión.[1] La cardiopatía isquémica y su principal causa, la aterosclerosis, están estrechamente vinculadas con el estilo de vida que, en conjunto, se denominan factores de riesgo cardiovascular. Entre los más importantes se encuentran: hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, sedentarismo, obesidad e hipercolesterolemia. Por su constante aumento y sus efectos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la hipertensión arterial es, en la actualidad, un problema de salud pública en casi todo el mundo. Una peculiaridad importante de la hipertensión arterial es que en ocasiones es un trastorno solitario, pero de manera particular forma parte de un síndrome de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que parecen seguir un patrón familiar.[2] Con frecuencia, en un paciente coexisten varios factores de riesgo cardiovascular. Este fenómeno ha llevado al consenso de que no sólo debe reducirse la presión arterial alta en un paciente hipertenso, sino que también deben identificarse y tratarse cada uno de los factores de riesgo para mejorar su pronóstico y calidad de vida.

La prevalencia de hipertensión en muchos países en desarrollo, principalmente sociedades urbanas, es en la actualidad tan alta como en algunos países desa-

* Instituto de Investigación Cardiovascular y departamento de medicina interna OPD, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Universidad de Guadalajara.

Correspondencia: M en C Salvador Fonseca Reyes. José Enrique Rodó núm. 2921, Prados Providencia, CP 44690, Guadalajara, Jalisco. E-mail: salvadorf@mail.hcg.udg.mx. Tel./fax: 01-33-3654-3304.
Recibido: marzo, 2004. Aceptado: abril, 2004.

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

rrollados.[3-5] En México se calcula que existen al menos 15 millones de hipertensos y mueren anualmente cerca de 200,000 personas por causas relacionadas directamente con la enfermedad.[5] A pesar de este fenómeno, su tratamiento y control es aún subóptimo. De todos los hipertensos identificados por las encuestas de salud, sólo una mínima parte están bien controlados. En Estados Unidos el grado de control de la población hipertensa apenas alcanza 34%,[4] mientras que en México menos del 15% tienen presión arterial menor de 140/90 mmHg.[5] La situación es muy similar en muchos países de Latinoamérica (cuadro 1).[6] Son numerosos los factores que dificultan alcanzar valores apropiados de presión arterial en pacientes hipertensos; sin embargo, ensayos clínicos recientes han confirmado que una alta proporción de individuos (entre 80 y 90%) logran el control adecuado de la presión arterial (HOT,[7] CONVINCE,[8] ALLHAT[9]). Esta realidad contradictoria entre los resultados de los ensayos clínicos y la práctica clínica habitual podría explicarse por la renuencia de los clínicos a indicar medidas terapéuticas suficientes para controlar la presión alta de sus pacientes y, al mismo tiempo, tratar los demás factores de riesgo cardiovascular. Este entorno, denominado recientemente como "inercia clínica", puede mejorar cuando se tiene al alcance información concisa y estructurada, guías que sirvan de orientación a los médicos para el enfoque de sus pacientes.[10] Esta situación ha obligado a que diferentes organismos internacionales efectúen reuniones con expertos en distintas áreas de la hipertensión para diseñar y publicar recomendaciones clínicas accesibles y de utilidad, optimizar el tratamiento del paciente hipertenso, encaminado a mejorar su calidad de vida y reducir su morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La emisión de pautas se inició en 1977 en Estados Unidos, cuando se publicó el primer informe diseñado por el Comité Nacional Conjunto para la detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial, denominado JNC I[11] (por sus siglas en inglés), coordinado por el Instituto Nacional del Pulmón, Corazón y Sangre, como un intento de proporcionar a los médicos un algoritmo derivado de la información científica más reciente y basado en pruebas, a fin de alcanzar con más éxito el control del paciente hipertenso, ya que hasta ese momento sólo 10% de la población hipertensa tenía la presión arterial bien controlada. En la actualidad existen siete reportes, el publicado más recientemente, como una versión urgente y resumida, en mayo del 2003,[4] y después la versión completa en diciembre del mismo año.[12] Estos informes se distinguen por incluir la información principal derivada de las investigaciones más importantes, generadas en todo el mundo, de estudios clínicos aleatorizados, la mayor parte controlados, muchos multinacionales, numerosos metaanálisis y, cuando es necesario, también de la experiencia personal de los expertos participantes. En el cuadro 2 se muestra la evolución que han tenido los diferentes reportes. Aunque ha sido motivo de numerosas críticas, continúa siendo uno de los informes más esperados por los clínicos de este continente, para conocer el rumbo del diagnóstico y tratamiento antihipertensivo. Existen muchos otros consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión

Cuadro 1. Valores estimados de prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial en algunos países latinoamericanos

País	*Prevalencia (%)*	*Conocidos (%)*	*Tratados (%)*	*Controlados (%)*
Argentina	28.1	54	42	14.3
Brasil	26.8	50	30	10
Chile	22.8	43	26.1	8.2
Ecuador	28.7	41	23	6.7
México*	30.1	39	46.9	14.7
Paraguay	30	33.5	18.3	7.8
Perú	22	40	20	10
Uruguay	33	68	42	11
Venezuela	32.4	47	37	8.5

*Modificado del Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial.

arterial, los más recientes e importantes son: las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH) publicadas en 1993[13] y la segunda versión en 1999.[14] Ambas publicaciones fueron avaladas en su momento por la Sociedad Europea de Hipertensión; sin embargo, cinco meses previos a la tercera y más reciente publicación de las recomendaciones de la OMS/SIH,[15] se publicó, por primera vez, el Consenso de la Sociedad Europea de Hipertensión en conjunto con la Sociedad Europea de Cardiología en junio del 2003,[16] en el que se anota que la información acumulada desde la última publicación de las recomendaciones de la OMS/SIH[13] hasta ese momento, requería actualización. Otra justificación de los miembros del comité europeo para la publicación independiente de sus pautas, fue que se considera una región más homogénea en recursos para la salud con la necesidad de recomendaciones *ad hoc* para su población. La última versión de las recomendaciones emitidas por la OMS/SIH se publicó en noviembre del 2003.[15] Otros consensos de publicación reciente, pero quizá de impacto más bien regional, son: la Guía Británica sobre el Tratamiento de la Hipertensión (2004),[17] de la que también se publicó una versión resumida para una lectura rápida;[18] las Guías canadienses que se actualizan anualmente desde 1999,[19] su última versión impresa es la del 2001,[20] la versión 2004 está disponible en internet;[21,22] las Recomendaciones para la Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión y Factores de Riesgo Cardiovascular en África Subsahariana, 2003;[23] el Consenso para el Tratamiento de la Hipertensión en Afroamericanos 2003[24] y, por último, la Guía 2004 publicada por la Asociación del Corazón en Australia.[25]

Como resultado del estímulo de algunos de los consensos internacionales, sobre todo del JNC 6 y los de la OMS/SIH, 1993 y 1999, en México se han publicado dos Consensos Nacionales para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión Arterial, el primero en 1995[26] y el último en el año 2001,[27] en ambos reportes se consideraron los aspectos más sobresalientes de la experiencia internacional y nacional para redactar guías congruentes con nuestra realidad. Sin embargo, no existe información en la literatura que mencione el

Cuadro 2. Evolución de las recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión por los diferentes Comités Nacionales Conjuntos 1977-1997

JNC 1977[10] *Tratamiento escalonado*	*JNC 2 1980*[30] *Tratamiento escalonado*	*JNC 3 1984*[31] *Tratamiento escalonado*	*JNC 4 1988*[32] *Individualizado/ tratamiento escalonado*	*JNC 5 1993*[33] *Modificado/ tratamiento escalonado*	*JNC 6 1997*[34]
Paso 1					
Diuréticos	Diuréticos	Dosis bajas de diuréticos y BB	Diuréticos, BB, AC o IECA	Diuréticos, BB Alternativa: IECA, AC, bloqueadores α-β, o bloqueadores α-1	Hipertensión no complicada: diuréticos, BB Indicaciones específicas: ARA II, IECA, bloqueadores α-β, AC y diuréticos
Paso 2					
Agregar: metildopa reserpina o propanolol	Inhibidores adrenérgicos, clonidina, metildopa, BB, bloqueadores α-1 derivados de la rauwolfia	Agregar dosis bajas de: inhibidores adrenérgicos o diuréticos tipo tiazida	Agregar un segundo fármaco de clase diferente, o aumentar la dosis de la primera o sustituir la primera elección por una segunda de clase distinta	Agregar un segundo fármaco de clase diferente, o aumentar la dosis de la primera o sustituir la primera elección por una segunda de clase distinta	Agregar un segundo fármaco de clase diferente o sustituir la primera elección por una segunda de clase distinta o combinación de dosis bajas de dos fármacos

BB: betabloqueadores; AC: antagonistas del calcio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II.

impacto de la aplicación de estas recomendaciones, así como la aceptación de las mismas por los médicos mexicanos. También, durante el año 2000, con base en las normas internacionales ya publicadas, representantes de 10 países latinoamericanos redactaron el primer Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial que se publicó en el 2001.[6]

El estudio ALLHAT[9] *(Antihypertensive and Lipid Lowering to protect against Heart Attacks Trial),* el estudio LIFE[28] *(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)* y el estudio ANBP2[29] *(Second Australian National Blood Pressure Study)* son algunos de los ensayos clínicos recientes más importantes y que influyeron para acelerar la revisión y posterior publicación de las recomendaciones del JNC, de la OMS y de la Sociedad Europea. En opinión de los expertos, por su gran relevancia para la práctica diaria, los resultados de estos estudios deberían aplicarse de inmediato en el tratamiento del paciente hipertenso.

Por lo extenso del tema, en esta revisión sólo se referirán algunos de los aspectos más importantes relacionados con la toma de decisiones para el tratamiento antihipertensivo, tomados de las Pautas del Comité Nacional Conjunto 7, las Recomendaciones de la OMS/SIH y el Consenso Europeo de Hipertensión, que son las que más impacto tendrán en numerosos países, incluyendo el nuestro y, tal vez, con esto se estimule la publicación del Tercer Consenso Mexicano en los próximos meses. No se incluye lo relacionado con los sistemas de medición de la presión arterial o metodología de estudio del paciente hipertenso.

GUÍAS DEL COMITÉ NACIONAL CONJUNTO 7. RECOMENDACIONES DE LA OMS/SIH Y EL CONSENSO EUROPEO DE HIPERTENSIÓN

En el cuadro 3 se muestran las diferencias entre las tres guías en cuanto a la clasificación de la hipertensión en adultos mayores de 18 años de edad.

Principales características del JNC 7

- Las pruebas demuestran que después de los 55 años de edad casi 90% de los individuos padecerán hipertensión arterial en algún momento de su vida.
- Para pacientes mayores de 50 años de edad la presión arterial sistólica alta es el factor de riesgo cardiovascular más importante.
- Con cada aumento de 20/10 mmHg en el rango de 115/75 a 185/115 mmHg se duplica el riesgo cardiovascular.
- Nuevas categorías de presión arterial. Se introduce el término de "pre-hipertensión" (sistólica de 120-139 y diastólica de 80-89 mmHg).
- Los pacientes con pre-hipertensión deberán recibir asesoría para modificar el estilo de vida (dieta baja en sal, actividad física regular, reducción de peso, etc.), lo cual es muy importante como medida preventiva que tiende a reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Diferentes valores de presión arterial a partir de los cuales se deberán tomar nuevas medidas de prevención y tratamiento.
- En general, para todos los pacientes hipertensos el objetivo de la presión arterial deberá ser menos de

Cuadro 3. Clasificación de la presión arterial para adultos mayores de 18 años de edad

JNC 7 2003 Categoría	*OMS/SHI 2003 Guía Europea 2003 Categoría*	*Sistólica (mmHg)*	*y/o*	*Diastólica (mmHg)*
Normal	Óptima	< 120	y	< 80
Prehipertensión		120-139	o	80-89
-	Normal	120-129	y	80-84
-	Normal alta	130-139	o	85-89
Hipertensión	Hipertensión			
Etapa 1	Etapa 1	140-159	o	90-99
Etapa 2		≥ 160	o	≥ 100
-	Etapa 2	160-179	o	100-109
-	Etapa 3	≥ 180	o	≥ 110
	Sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

140/90 mmHg, pero en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica será de menos de 130/80. En pacientes con proteinuria de más de 1 g al día la presión deberá reducirse a menos de 125/75 mmHg.

• Se destaca el uso de diuréticos como tratamiento inicial en la mayoría de los hipertensos.

• El uso de diuréticos tipo tiazídicos a dosis baja (clortalidona 12.5 mg/d) se sugiere como tratamiento inicial para hipertensos no complicados, ya sea solos o en combinación con otros antihipertensivos. *Ventaja:* recomendación significativa por tratarse de una medida de bajo costo y probada eficacia.

• Se aconseja el uso de por lo menos dos fármacos para alcanzar el control adecuado de la presión arterial en más de dos tercios de los pacientes hipertensos, sobre todo, cuando la presión arterial inicial es mayor de 20/10 mmHg por arriba del valor deseado. Estos fármacos pueden administrarse separados o en dosis fijas.

• En ocasiones es necesario un tercer fármaco y uno de los tres deberá ser un diurético.

• Reduce la lista de indicaciones convincentes para utilizar fármacos específicos (cuadro 4).

• Se obtendrá mayor control de la hipertensión cuando se motive al paciente a permanecer por tiempo indefinido en el plan de tratamiento.

Desventaja: la crítica más severa a la guía JNC 7 fue no haber incluido la evaluación del riesgo cardiovascular global para la toma de decisiones en el tratamiento de la hipertensión.

En la figura 1 se muestra el flujograma de esta guía para la toma de decisiones, ya que se considera de gran utilidad para aplicarse en este medio, donde existe gran limitación de recursos económicos para la población en general.

Principales características de la Guía de la OMS/SIH

• El documento hace recomendaciones en tres aspectos principales: *a)* medir el riesgo cardiovascular global para establecer el umbral de tratamiento, así como las metas a alcanzar en cuanto a la presión arterial en hipertensos en general y subgrupos específicos, *b)* las estrategias más apropiadas para el tratamiento y *c)* el costo-eficacia del mismo.

• Durante la evaluación del paciente hipertenso se debe tomar en cuenta el valor promedio de presión arterial, los principales factores de riesgo cardiovascular, el daño a órgano blanco y las condiciones clínicas relacionadas (cuadro 5).

• La estratificación de riesgo cardiovascular establece tres categorías que indican la probabilidad de sufrir un episodio vascular cerebral o un infarto del miocardio en los siguientes 10 años: *1)* riesgo bajo (menos de 15%), *2)* riesgo medio (15-20%) y *3)* riesgo alto (>20%, cuadro 6).

Cuadro 4. Indicaciones convincentes para tipos de fármacos específicos*

Condiciones de riesgo alto con indicación precisa	*Fármaco recomendado*						
	Diurético tiazida	*Diuréticos de asa*	*BB*	*IECA*	*ARA II*	*CA*	*Antagonista de aldosterona*
Insuficiencia cardiaca		×	×	×	×		×
Posinfarto del miocardio			×	×			×
Riesgo alto de angina	×		×	×		×	
Diabetes	×		×	×	×	×	
Enfermedad renal crónica		×		×	×		
Prevención de enfermedad vascular cerebral recurrente	×			×			
Ancianos hipertensos	×					×	
Hipertensión sistólica pura	×					×	
Taquiarritmias			×				

*Modificado de JNC 7/OMS-SHI/Guía Europea.
BB: betabloqueadores; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina; CA: calcioantagonistas.

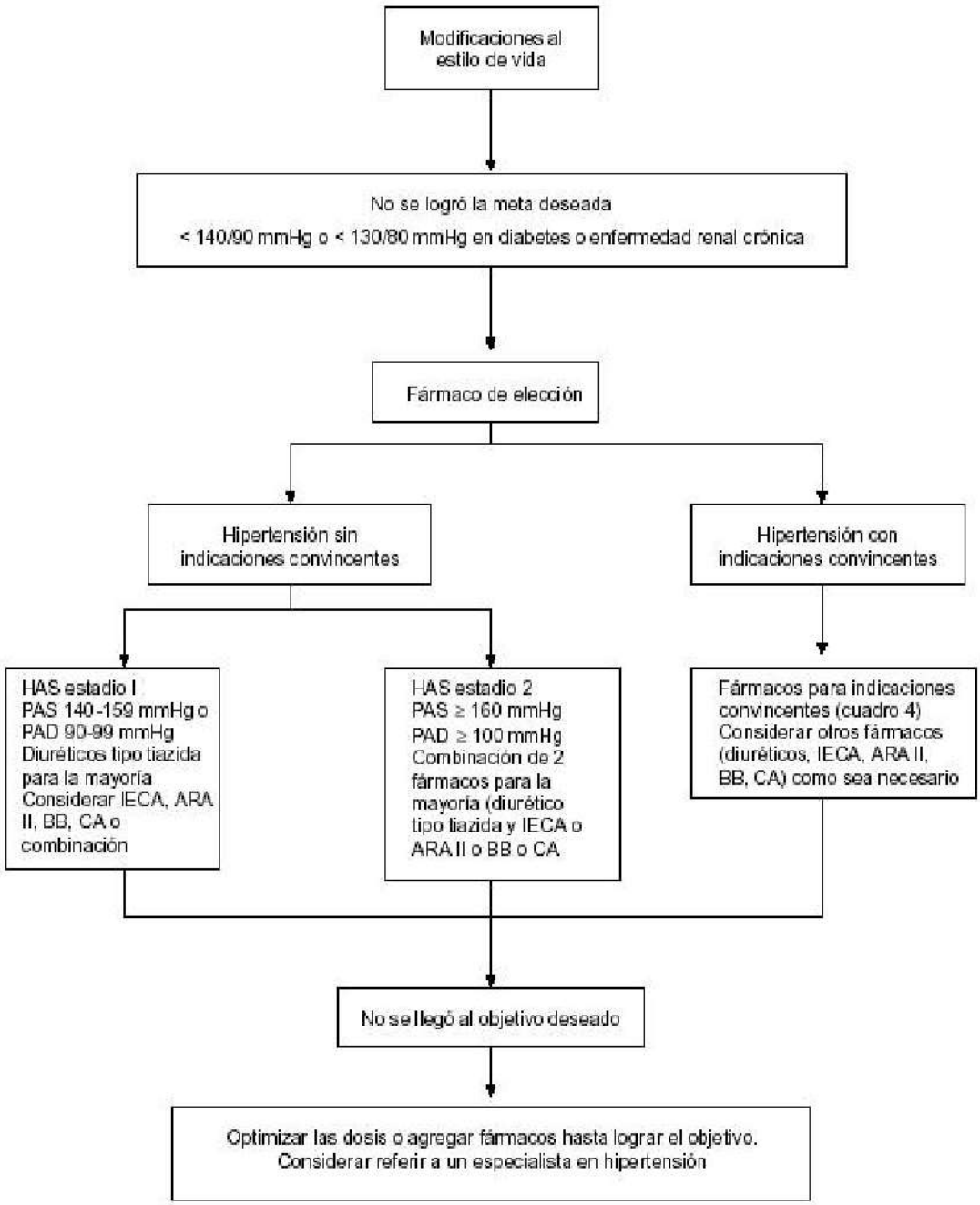


Figura 1. Algoritmo del tratamiento de hipertensión (JNC 7). IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina; BB: betabloqueadores; CA: calcioantagonistas.

• Elimina las categorías I y II de la clasificación de Keith-Wagener-Barker de retinopatía.

• Mantiene las categorías de presión arterial de la clasificación de 1999 (cuadro 3).

• La reducción óptima de la presión arterial en diabéticos deberá ser a menos de 130/80 mmHg para sistólica y diastólica, respectivamente.

• Para la población de hipertensos no diabéticos,

sin insuficiencia renal ni proteinuria y que habiten en países con escasos recursos económicos, el objetivo de presión arterial, por lo menos, deberá valorarse en 150/90 mmHg. Sin que esto signifique caer en "inercia clínica".

• En un escenario como el descrito es recomendable utilizar los fármacos menos caros y, si es posible, medicamentos genéricos. Tienen prioridad los pacientes con riesgo medio y alto (cuadro 6).

• Los pacientes con riesgo bajo tienen menor posibilidad de beneficio del tratamiento antihipertensivo. Con riesgo de 2% se necesita tratar a 400 pacientes para evitar un episodio cardiovascular. En cambio, con riesgo de 30% sólo se requiere tratar a 27 individuos (cuadro 7).

• En todos los casos deben establecerse las modificaciones al estilo de vida: reducción de peso cuando el índice de masa corporal sea mayor de 25 kg/m^2, más actividad física, dieta con menor cantidad de grasas y más de frutas y vegetales, baja en sal, suspender el tabaquismo y moderar el consumo de alcohol. Estas medidas tienen efecto positivo en la reducción del riesgo de diabetes mellitus y dislipidemia. A diferencia de los fármacos, prácticamente no tienen efectos colaterales negativos, mejoran la sensación de bienestar y son de bajo costo.

• A menos que existan indicaciones convincentes (cuadro 4) para otros antihipertensivos, puede utilizarse un diurético a dosis baja para la mayoría de los hipertensos.

Cuadro 5. Factores que influyen en el pronóstico y tratamiento de la hipertensión (OMS/Guías Europeas)

Factores de riesgo cardiovascular	*Daño a órgano blanco*	*Condiciones clínicas concomitantes*
Categorías de presión arterial sistólica y diastólica (grados 1 a 3)	Hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiograma o ecocardiograma)	Diabetes
Hombres > 55 años de edad	Microalbuminuria (20-300 mg/d)	Enfermedad vascular cerebral
Mujeres > 65 años de edad	Pruebas de ateromas por radiografía o ultrasonido (en aorta, carótida, coronarias, arterias ilíacas y femorales)	Infarto
Tabaquismo		Hemorragia
Colesterol total > 240 mg/dL o	Retinopatía hipertensiva grado III y IV (clasificación de Keith)	Isquemia transitoria
Colesterol de baja densidad > 160 mg/dL		Enfermedad cardiaca
o colesterol de alta densidad: M < 45,		Infarto del miocardio
H < 40 mg/dL		Angina
Antecedentes de enfermedad cardiovascular en familiares de primer grado antes de los 50 años de edad		Revascularización
		Insuficiencia cardiaca
Obesidad		Enfermedad renal
Sedentarismo		Creatinina sérica
		Mujeres > 1.4 mg/dL
		Hombres > 1.5 mg/dL
		Albuminuria > 300 mg/d
		Enfermedad vascular periférica

Cuadro 6. Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico y decidir el tratamiento (OMS/Guías Europeas)

Factores de riesgo y enfermedades asociadas	*Presión arterial (mmHg)*		
	Grado 1 (PAS 140-159 o PAD 90-99)	*Grado 2 (PAS 160-179 o PAD 100-109)*	*Grado 3 (PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110)*
Sin factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
Uno o dos factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo alto
Tres o más factores de riesgo, daño a órgano blanco o situaciones clínicas concomitantes	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Cuadro 7. Posibilidad de prevenir un episodio cardiovascular en los siguientes cinco años con tratamiento antihipertensivo en pacientes con presión arterial de 140-159/90-99 mmHg

Riesgo cardiovascular a 10 años	*Número necesario a tratar (asumiendo una reducción de 10/5 mmHg y una reducción del riesgo relativo de 25% por el tratamiento)*
30%	27
20%	40
15%	53
10%	80
5%	160
2%	400

• Cuando se indique un tratamiento con dos o más fármacos antihipertensivos es aconsejable incluir un diurético a dosis baja.

• Los datos de los ensayos clínicos actuales sugieren que la mayor parte de las clases de antihipertensivos son equivalentes en inocuidad y eficacia cuando se utilicen a dosis adecuadas. En muchos países, los diuréticos a dosis baja (clortalidona 12.5 mg/d) son los fármacos más económicos.

• No obstante, en pacientes con alto riesgo cardiovascular (cuadro 6) y que necesitan varios antihipertensivos, los fármacos más caros tienen alto perfil en costo-eficacia.

• En pacientes con bajo riesgo cardiovascular el tratamiento puede no poseer costo-eficacia, a menos que se administre un fármaco barato.

Principales características de la Guía Europea

• Elimina el término hipertensión limítrofe. Retiene la clasificación propuesta en las recomendaciones de la OMS/SIH 1999 (cuadro 3).

• Destaca la importancia de calcular en cada individuo hipertenso el riesgo cardiovascular global; para lo que se toma en cuenta el promedio de presión arterial en al menos dos visitas, el número de factores de riesgo cardiovascular y el daño a órgano blanco. *Ventajas.* Es la característica más sobresaliente de este reporte, también se describe en la guía de la OMS, ya que tiene un enfoque más global de los problemas de un paciente y no sólo de la enfermedad.

• Otros factores de riesgo cardiovascular, además de los mencionados, son: obesidad abdominal (circunferencia abdominal: hombres 102 cm y mujeres 88 cm), valores de proteína C reactiva ≥ 1 mg/dL. El factor de daño a órgano blanco elimina los grados I y II de retinopatía hipertensiva y conserva los grados avanzados III-IV de la clasificación de Keith-Wagener-Barker (cuadro 5).

• Para decidir qué tratamiento iniciar, éste debe basarse en el grado de riesgo. No obstante, el valor absoluto de una presión arterial demasiado alta (≥180/110 mmHg) también indica tratamiento.

• Considera que el mayor beneficio de los antihipertensivos está dado por la reducción de la presión arterial *per se.*

• Deja en libertad a los médicos para elegir el fármaco apropiado y con mayores beneficios para cada paciente, el costo del mismo no deberá estar por encima del bienestar y protección del paciente. *Desventaja:* puede ser el tratamiento más caro.

• Apoya el tratamiento combinado a dosis bajas. *Ventajas:* control de la presión arterial más rápido.

• En hipertensión grave deberá iniciarse con dos o tres antihipertensivos al mismo tiempo. *Ventaja:* puede reducir el tiempo para alcanzar el grado de control deseado.

• Recomienda cambiar lo menos posible de medicamento, el llamado tratamiento secuencial, a menos que haya efectos secundarios importantes. *Ventajas:* puesto que requiere tiempo para lograr control y afecta en forma negativa al paciente al desalentar el apego al tratamiento.

• Recomienda las presentaciones de fármacos combinados a dosis fija.

Esta breve descripción de las principales pautas recién publicadas sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial ofrecerán sólo una referencia al médico, pero dejan un amplio margen para que cada clínico tenga la libertad de tomar sus propias decisiones. Para situaciones más específicas se incluyen las

citas completas de cada guía para que las revise a detalle el clínico interesado. Es preciso reconocer que las guías tienen sus limitaciones, a pesar de que en gran parte se basan en demostraciones, en ocasiones pueden interpretarse en diferentes contextos, sea clínico, sanitario u económico. A veces, las recomendaciones pueden simplificar inapropiadamente las opciones e, incluso, ser demasiado rígidas, ya que ignoran las preferencias de los médicos y pacientes. No obstante, al tener información más amplia, organizada y accesible el médico puede elegir la opción más adecuada para cada caso y, al mismo tiempo, comprender que las recomendaciones tratan sobre una enfermedad, mientras que los médicos tratan con individuos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. The World Health Report 2002: Risks to Health 2002. Geneva: World Health Organization.
2. Neutel JN, Smith DHG. Familial aspects of the hypertensive syndrome. J Cardiovasc Risk 1997;4:243-50.
3. Vorster HH. The emergence of cardiovascular disease during urbanization of Africans. Public Health Nutr 2002;5:239-43.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). JAMA 2003;289:2560-72.
5. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex 2002;72:71-84.
6. Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. J Hypertens 2001;6(2):1-28.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthert SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
8. Black HR, Elliot WJ, Neaton JD, Grandits J, Grarnbsch P, Grimm RH, et al, for the CONVINCE Research Group. Baseline characteristic and early blood pressure control in the CONVINCE trial. Hypertension 2001;37:12-18.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs* diuretic. JAMA 2002;288:2981-97.
10. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. Ann Intern Med 2001;135:825-34.
11. Joint National Committee. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A Cooperative study. JAMA 1977;237:255-61.
12. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7-Complete version). Hypertension 2003;42:1206-52.
13. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organisation/International Society of Hypertension Meeting. J Hypertens 1993;11:905-18.
14. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organisation/ International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
15. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) Writing Group. 2003 Statement on Management of Hypertension. J Hypertens 2003;21:1983-92.
16. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
17. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society 2004-BHS IV. J Hum Hypertens 2004;18:139-85.
18. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management 2004 (BHS IV): summary. BMJ 2004;328;634-40.
19. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. JAMC 1999;161(12):S1-S22.
20. Campbell N, Drouin D, Feldman R, for the Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2001 Canadian Hypertension recommendations: take-home messages. JAMC 2002;167(6):661-8.
21. The 2004 CHEP Recommendations for the management of hypertension. Part 1: Diagnosis and assessment. www.chs.md/documentation/CHEP2004RECsdx.pdf.
22. The 2004 CHEP Recommendations for the management of hypertension. Part 2: Therapy www.chs.md/documentation/ CHEP2004RECsRx.pdf.
23. Lemogoum D, Seedat YK, Mabadeje AF, Mendis S, Bovet P, Onwubere B, et al. On behalf of the International Forum for Hypertension control and prevention in Africa (IFHA). Recommendations for prevention, diagnosis and management of hypertension and cardiovascular risk factors in sub-Saharan Africa. J Hypertens 2003;21:1993-2000.
24. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, Ferdinand KC, Ferrario C, Flack JM, et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. Arch Intern Med 2003;163:525-41.
25. Heart Foundation. Hypertension management guide for doctors 2004. National Herat Foundation of Australia 2004. http:// www.heartfoundation.com.au.
26. Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Sociedad Mexicana de Cardiología y la Sociedad Mexicana para el Estudio de la Hipertensión Arterial. I Consenso Nacional de Hipertensión. Rev Mex Cardiol 1995;6(suplemento):S6-S57.
27. Comité de Consensos Cardiovasculares de México. II Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Rev Mex de Cardiol 2001;12(1):4-58.

28. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;259:995-1003.
29. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348:583-92.
30. Joint National Committee. The 1980 report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1980;140:1280-5.
31. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The third report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1984;144: 1045-57.
32. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fourth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC IV). Arch Intern Med 1988;148:1023-38.
33. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993;153:154-83.
34. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-46.

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.

Med Int Mex 2004; 20: 306-9

Artículo de opinión

Ética médica

Etsuo Tirado Hamasaki*

Dame la ventaja de tus convicciones,
si es que tienes alguna,
pero no me vengas con tus dudas,
que ya tengo bastante con las mías.
GOETHE

Hablar de ética, bioética o deontología es hablar de cosas semejantes pero no idénticas. La deontología, término que está de moda en la actualidad, se limita a hablar de los "deberes" y puede, por tanto, reducirse a un legalismo que dista mucho de la ética. La bioética se refiere a los temas propios de las ciencias biológicas, en especial cuando se trata de las actividades de investigación. Pero la ética general, como ciencia filosófica que trata sobre la moralidad de los actos humanos, comprende también los problemas que se presentan en la práctica médica.

Vivimos en una época de continuos cambios y sorprendente crecimiento, explosivo y sostenido, de los recursos tecnológicos, y tanto los que tienen aplicación directa en la práctica médica, como los que no, presionan para producir profundos cambios sociales. Lo único constante en las últimas décadas es el cambio. Se antoja que en un mundo cambiante, dominado por el utilitarismo y el afán de lucro, la ética sea algo obsoleto, pasado de moda, fuera de lugar.

Sin embargo, en épocas como la que nos ha tocado vivir, la ética es más necesaria y actual que nunca. Más aún si nos referimos a la constante reflexión filosófica en su campo y no a la transferencia de códigos legales.

* Hospital IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

Correspondencia: Dr. Etsuo Tirado H, etsuotirado@yahoo.es
Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: enero, 2004.

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

Como antecedentes está el origen del juramento hipocrático, que a muchos nos tocó hacer. En muchas escuelas mexicanas y estadounidenses ha caído en desuso esa tradición. El texto hipocrático, de la escuela de Cos, surgió en una época tumultuosa, llena de charlatanes y de mercenarios que utilizaban sus conocimientos de farmacología y de otro tipo para fines muy distintos a los que debe tener la profesión, aquellos que la justifican. La necesidad del juramento surge, precisamente, porque la conducta y el espíritu que prescribe no eran los que prevalecían en ese medio.

La otra reflexión que conviene hacer aquí es de principios de siglo: Saint-Exupery, autor de *El principito*, libro por el cual es más conocido, escribió también, entre otros, *Tierra de hombres* donde narra sus experiencias como uno de los primeros pilotos de aviación. Le tocó una época en que no sólo el avión era una novedad sino también en la que hubo muchos progresos tecnológicos en ese campo. Éste habla de que se hacen aviones que vuelan más alto y más rápido, pero se olvida para qué los hacen volar, lo cual se aplica a la tecnología en la medicina o en cualquier otro campo.

Pero volvamos a la definición de ética. Según la Real Academia Española la ética es "parte de la filosofía que trata de la moral y las obligaciones del hombre". Moral (que viene del latín *moralis*), según el diccionario de la Real Academia, es "perteneciente o relativo a las acciones o caracteres de las personas, desde el punto de vista de la bondad o la malicia." De acuerdo con algunos textos de filosofía, la ética es una ciencia filosófica (en el antiguo sentido de ciencia "conjunto ordenado de saberes", y filosófica en cuanto a conocer las cosas por sus causas). Es importante que se trate de una ciencia, que tenga sus reglas, fundamentos y leyes porque todo grupo humano tiene una moral y cuando uno observa que la moral cambia con el tiempo (de ahí que la expresión de uno de los clásicos "¡O tempora, o mores!" que significa "¡qué tiempos, qué costumbres!" siga siendo

vigente), y que hay tantos códigos morales tan distintos y, con frecuencia, contradictorios, la conclusión lógica es que no pueden ser todos válidos a la vez. Tiene que haber alguna forma científica de acercarse a la verdad.

Así pues, la ética es una ciencia que estudia la moralidad de los actos humanos, es decir, su bondad o maldad. Y los actos humanos son aquellos en los que interviene la conciencia humana, aquellos que tienen intencionalidad. Sin intención, como sólo ocurre en los actos fisiológicos, no tiene sentido hablar si es o no moralmente bueno.

La intención es necesaria, pero no suficiente. Para que un acto sea bueno, de manera objetiva, tiene que apegarse a unos principios que sirvan de paradigmas. Como es de suponer, deben considerarse las circunstancias que rodean a cada acto, en particular, las que han dado lugar a la ***casuística***, la cual se creó para ayudar a los confesores y que tiene particular importancia en la reflexión ética referida a la práctica médica.

Si bien las circunstancias cambian, por los cambios que ocurren en la sociedad, la historia, la tecnología, etc., los principios permanecen. Los más importantes se pueden encontrar ya en el juramento hipocrático. Algunos de ellos son los siguientes:

Principios:

- de beneficencia
- de la no maleficencia
- del respeto a la vida
- de la equidad
- del respeto a la privacidad

El principio de beneficencia consiste en buscar siempre, en todos nuestros actos, el beneficio del paciente. Hay que alejar cualquier otra intención, como el lucro, el poder o influencia política, el placer o cualquier otra ventaja que uno pudiera obtener.

El principio de la no maleficencia se expresa en el aforismo *Primum no nocere* (primero o –ante todo– no hagas daño).

La vida humana es sagrada desde la concepción hasta la muerte. Merece respeto por el solo hecho de ser humana, y de ahí nace la obligación de cuidarla y de no atentar contra ella, pero no el conservar la vida biológica a cualquier costo. Tenemos la obligación de mantener la vida con medios ordinarios, pero no hay obligación de usar medios extraordinarios.

Los temas del aborto y la eutanasia son siempre polémicos y candentes, pero no nuevos. La prueba es que el juramento hipocrático los menciona. Siempre, pero sobre todo en este siglo, se ejerce un auténtico chantaje moral sobre los médicos para que se presten a realizar acciones inmorales. Lo más grave es que legislaciones de países avanzados (ricos y poderosos, con mucha tecnología, pero nada más) han autorizado el aborto y la eutanasia, con resultados muy conocidos pero poco difundidos, que se resumen en el efecto resbaladero: cada vez se cae más abajo. Así empezó la Alemania nazi, e incluso antes, la Rusia soviética (la hoy ex URSS). Los problemas sociales que se usan como pretexto para que aceptemos como mal necesario el aborto o la eutanasia son responsabilidad de toda la sociedad, no sólo de los médicos. Asimismo, asesinar nunca es la respuesta y, lo que es peor, cuando los médicos aceptan participar como verdugos, como ejecutores, se desvirtúa la medicina: el médico está para aliviar el dolor y consolar. Cuando se acepta provocar un aborto o una eutanasia, aunque la primera vez se haga con la mejor intención, se cae en una "instrumentalización" de la medicina, en otras palabras, en la prostitución.

PRINCIPIO DEL DOBLE EFECTO

Es ilícito provocar de manera intencional la muerte de un ser humano. El aborto intencional y la eutanasia han sido condenados desde el juramento hipocrático y la investigación ética moderna sigue rechazándolos como soluciones falsas. Una novela histórica de Stefan Zweig, basada en un hecho real, que se titula *Impaciencia del Corazón* ilustra estas situaciones en las que, con pretexto de la compasión, se actúa de manera precipitada y se da una salida falsa al problema porque más que buscar aliviar el dolor del que sufre se busca evitar la incomodidad propia que provoca el dolor ajeno.

En cambio, no hay culpa cuando hay un segundo efecto (incluyendo la muerte) no deseado ni buscado de un acto médico necesario e indispensable, como una operación requerida para salvar la vida de la madre (diferente al legrado o cualquier acción directa que provoque el aborto) o la sedación o la analgesia en un paciente terminal.

LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

La relación médico-paciente es esencial para nuestra profesión, ya que no se trata sólo de tener conocimientos

técnicos y dar una opinión experta sino de crear y conservar un clima de confianza, para que el paciente pueda revelar todo su padecer y, a su vez, reciba ayuda del médico, que también es una persona. Se crea conflicto, un falso conflicto, cuando se pretende escoger entre los conocimientos médicos y la capacidad para la compasión. Este conflicto no es absoluto: **la primera obligación del médico es saber**. Un médico que no sabe o que no está actualizado no puede cumplir con su deber por más compasión que parezca tener. Hay otras profesiones y, por supuesto, muchos voluntariados en donde se requieren menos conocimientos y que la compasión sea casi suficiente. En el ejercicio de la medicina la compasión nunca será suficiente. Sin embargo, los conocimientos y la capacidad de hacer, que nos da la tecnología, no nos debe hacer olvidar la condición humana del paciente y **del propio médico**.

PRINCIPIO DE AUTORIDAD *VS* PRINCIPIO DE AUTONOMÍA

El conocimiento da autoridad y el médico debe buscar siempre el beneficio del paciente, por lo que requiere que éste siga las indicaciones. Sin embargo, ¿qué tanto sabemos de las necesidades, de los objetivos, de los legítimos anhelos del paciente? La autonomía no significa que el paciente haga lo que le dé la gana ni que sólo indique al médico lo que quiere que haga por él, aun pasando por encima de otros principios, sino que el médico debe procurar entender lo que en realidad es mejor para el paciente, y el paciente debe asumir su responsabilidad en la toma de decisiones. Un ejemplo en el que este conflicto se ve con frecuencia es en el paciente terminal. El médico puede aferrarse, con un "encarnizamiento terapéutico", a que el paciente siga con vida, mientras que para el paciente lo importante puede ser estar libre de dolor o, bien, puede ser que el paciente quiera estar consciente y lúcido hasta el final, aun a costa del dolor. Sin llegar al extremo de asistir al suicidio, que sería una autonomía mal entendida, el médico debe procurar entender lo que el paciente busca y lo que está dispuesto a sacrificar.

EL SECRETO PROFESIONAL COMO BASE PARA LA CONFIANZA

Éste es un principio antiquísimo y esencial para que se dé esa confianza sagrada e indispensable, con el fin de que el paciente pueda exponer su cuerpo y alma y pueda sanar o, al menos, recibir consuelo. El respeto a la privacidad incluye no burlarse en forma alguna y no revelar sin necesidad cosas vistas u oídas, aun cuando no hubiera petición expresa de guardar silencio.

Sin embargo, esto tiene un límite, el médico y el paciente no están solos en una isla desierta y a veces entran en conflicto los derechos individuales y los de los demás, considerados como la sociedad. Esto se da en situaciones de epidemia, por ejemplo. En la actualidad lo vivimos con el SIDA o la tuberculosis en que, por razones de salud pública, debemos revelar a las autoridades los nombres y diagnósticos. Asimismo, hay situaciones legales en que debemos defender al inocente, es el caso de la denuncia del niño maltratado (y deberíamos añadir el del anciano maltratado), la notificación a la autoridad en caso de un fugitivo que solicita atención médica y otras semejantes.

DISTRIBUCIÓN DE RECURSOS

Otro tema, muy actual en esta época de instituciones públicas y organizaciones de administración de la salud, es la toma de decisiones para distribuir recursos. Los recursos nunca son ilimitados, ni siquiera en los países más ricos. Tenemos que hacer ***triage*** no sólo en urgencias sino a cada momento. ¿Cómo asignar prioridades?, ¿cuál es la base? No hay una solución fácil, pero también entra en las obligaciones del médico aprovechar los recursos para lograr el máximo beneficio, sin importar quién pague porque siempre alguien paga y siempre alguien no alcanza un recurso. El primer recurso limitado que tenemos es el tiempo y todo esto es tema de reflexión ética.

LA INSTRUMENTALIZACIÓN DE LA MEDICINA

Los pecados capitales de la medicina entran con facilidad en este apartado. La participación de médicos en tortura, genocidio y control de población deshonra y envilece a la profesión. Existen muchos ejemplos y los más difundidos por los medios han sido los de la Alemania nazi, por desgracia eso ocurrió mucho antes de que Hitler tomara el poder y siguió ocurriendo mucho después de su muerte. Desde el uso de prisioneros para experimentación hasta el uso de conocimientos médicos (que incluyen a los psiquiátricos) para reprimir disidentes hay un largo historial de ignominia. Estos

abusos se dieron de forma profusa en la URSS y otros países comunistas a partir de 1917, donde ocurrió y sigue ocurriendo hoy día en China y Cuba. Por supuesto, se dan también en los países capitalistas, tal vez de una manera más sutil pero no menos censurable. Hay otros problemas menos evidentes pero que no dejan de ser graves, además de la experimentación y la represión. Los recursos médicos y la atención médica son utilizados, por gobiernos o grupos de poder de cualquier signo, como arma política o de control. Así mismo, no sólo en la Alemania nazi sino ahora en nuestros días, diversos grupos, entre los que destacan los fabianos, ponen la tecnología y los servicios médicos al servicio de la **eugenesia**. En todos los ejemplos que hemos puesto de instrumentalización de la medicina hay algo en común: se atenta contra el principio de buscar siempre el beneficio del paciente y de darle prioridad absoluta.

¿Quién paga los servicios? La atención médica siempre es cara, nunca es gratis, aun cuando el paciente no desembolse en ese momento, o aun cuando el médico no cobre. Siempre alguien paga, así sea el mismo médico. La remuneración de los médicos y el pago de los servicios ocasiona una serie de problemas éticos:

• El viejo problema de la dicotomía, que vemos hoy día por increíble que parezca. El problema es que, cuando al enviar a un paciente con determinado "proveedor de servicios", como se dice ahora (otro médico, una farmacia, un gabinete o laboratorio) surge un "conflicto de interés"; el afán de lucro nos hace olvidar con facilidad el auténtico mejor interés del paciente.

• El tercer pagador o "tercero en discordia", en especial con las compañías aseguradoras o las administradoras de la salud, pero también con algún familiar que sea el que paga, existe el riesgo de hacer más caso a los intereses del que paga, que por lo general quiere pagar lo menos posible, que a los intereses del paciente.

Una vez más tenemos que recordar el primer principio, el de la beneficencia, como deber esencial del médico: buscar ante todo el mejor interés del paciente.

LOS HONORARIOS

Es justo que recibamos una remuneración por nuestros servicios. La equidad de los honorarios no es fácil de determinar, y en este punto también se da, con frecuencia, el chantaje al médico. La medicina como apostolado o como profesión (y, por lo tanto, medio de vida) es un falso dilema. Quien haya resuelto sus necesidades básicas, quien no tenga que preocuparse de qué vivir puede dar su tiempo, sus conocimientos y todo lo demás sin preocuparse por cobrar. Él paga si quiere, pero también es legítimo vivir de la medicina. **La beneficencia pública es una obligación de la sociedad como un todo** no sólo del gremio médico. En todo caso, el médico debe tener un ingreso adecuado a la comunidad a la que sirve. Una sociedad que paga a sus médicos como obreros o como esclavos no merece tener médicos. Por último, llegamos a un punto que a menudo se descuida. El médico tiene obligaciones, deberes e imperativos morales; sin embargo, la ética también comprende deberes del paciente, su familia y la sociedad para con el médico. Son los derechos del médico a los que se refiere brevemente la parte final del juramento.

LOS DERECHOS DEL MÉDICO

Por lo menos:

1. A ser tratado con respeto
2. A condiciones de trabajo adecuadas para dar una atención de calidad
3. A ser respaldado por auxiliares de diagnóstico y medicamentos de calidad
4. A la capacitación y la actualización
5. Al descanso
6. A un nivel de vida decoroso

Este trabajo no agota, ni mucho menos, los temas en que se hace necesaria la reflexión ética, y menos aún puede abarcar las soluciones ni los métodos que se han propuesto para resolver estos problemas. En la actualidad existen y, cada vez se reconocen como necesidad urgente, los diplomados sobre ética médica. La ética no es un pasatiempo para médicos jubilados o para intelectuales ociosos, no es un lujo, es una necesidad que tiene todo médico que ejerce. Es una necesidad de la sociedad como un todo porque "si no sabes a donde vas, terminarás en cualquier parte". Si queremos conservar la dignidad humana, la única que da sentido a nuestro trabajo, debemos recordar estas líneas, con que termina Saint-Exupery su libro *Tierra de hombres:*

"**Sólo el Espíritu,**
si sopla sobre la arcilla,
puede crear al Hombre."

Med Int Mex 2004; 20:310-5

Caso clínico

Manifestaciones clínicas y reto terapéutico en una mujer con porfiria aguda intermitente. Reporte de un caso y revisión de la literatura

S Sauri Suárez,* G Enríquez Coronel,** R Tapia Acosta,*** A de la Vega****

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 30 años de edad con diagnóstico de porfiria aguda intermitente atendida en el servicio de neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. El diagnóstico se sustentó en la determinación de porfobilinógeno en orina, el cuadro clínico y complicaciones. La dificultad que se tuvo para el tratamiento de esta enferma fue significativa, ya que varios medicamentos desencadenaron y exacerbaron las crisis. Se presenta este caso ilustrativo, ya que es un padecimiento con baja incidencia y se considera que esta experiencia podrá ser útil para situaciones similares.
Palabras clave: porfiria aguda intermitente, diagnóstico.

ABSTRACT

A clinical case of a 30 year old female patient with acute intermittent porphyria is presented. She was managed in neurology department of CMN 20 de Noviembre. Her diagnosis was made by determination of porfobilinogen in urine, her clinical outcome and her complications. It was important the problems for her treatment; she had a lot of crisis by medications. Acute intermittent porphyria is a rare disease; we thought our experience could be useful for similar clinical situations.
Key words: acute intermittent porphyria, diagnosis.

La palabra porfiria proviene del griego *porphyra*, que significa morado o púrpura. La porfiria aguda intermitente es una enfermedad rara, trasmitida genéticamente de manera autosómica dominante con expresividad variable. Son un grupo de enfermedades que tienen como factor común una alteración del metabolismo de las porfirinas, cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem.[1]

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem, éste es el grupo proteínico proveniente de la hemoglobina y otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios. El 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina; la médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La síntesis de porfirinas se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. En función de un déficit enzimático específico se observa aumento en la excreción urinaria y fecal de intermediarios de éstas en cualquiera de los pasos de esta vía (cuadro 1).[2]

Las porfirias se clasifican de acuerdo con tres características:

1. Por el sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas.
2. Según su manifestación: aguda o crónica.
3. En razón al patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

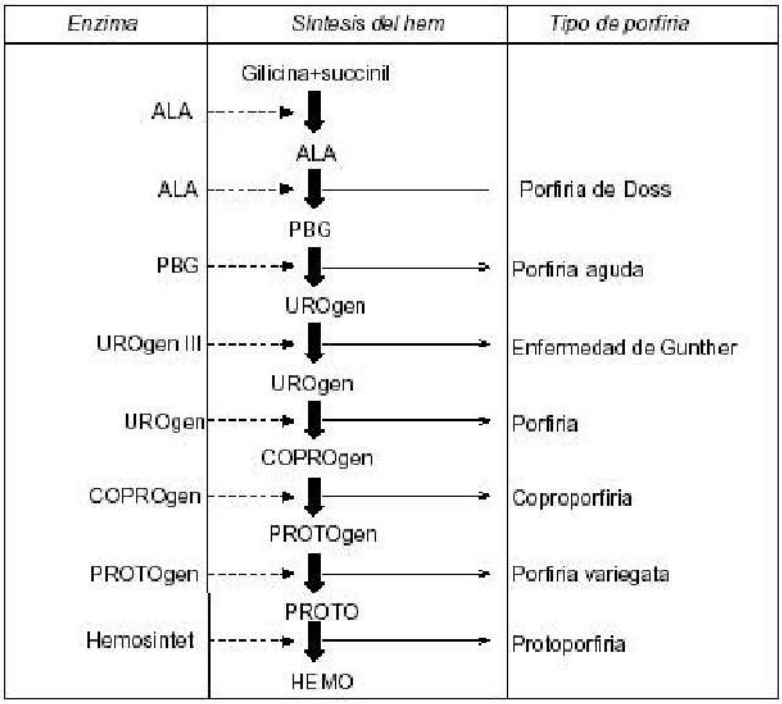
La porfiria aguda intermitente se debe a un defecto primario en la enzima desaminasa de porfobilinógeno, este defecto se hereda con carácter autosómico dominante, afecta con mayor frecuencia a las mujeres entre la segunda y la quinta décadas de vida.

* Internista y neurólogo adscrito al servicio de neurología.
** Residente de segundo año de neurología.
*** Residente de tercer año de neurología.
**** Jefe del servicio de terapia intensiva.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Sergio Sauri Suárez. Servicio de neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Av. Coyoacán 540, Col. Del Valle, CP 03100, México, DF. Tel.: 5200-5003. México, DF.
E-mail: sergiosauri@yahoo.com.mx
Recibido: enero, 2004. Aceptado: marzo, 2004.

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

Cuadro 1. Vía de síntesis del hem: enzimas e intermediarios implicados en las porfirias: ácido delta aminolevulínico; COPROgen: coproporfibilinógeno; PBG: porfobilinógeno; PROTO: protoporfina; PROTOgen: protoporfirinógeno; URO: uroporfirina; UROgen: uroporfirinógeno.



Se estima que entre personas de ascendencia europea tiene una prevalencia de 1/20,000 (Suecia, España, Argentina),[3,4] en Perú,[5] Finlandia y Estados Unidos se estima en 5-10 por 100,000 habitantes.

Los síntomas neurológicos se observan en porfirias cuyo origen es hepático. La porfiria aguda intermitente, la porfiria variegata y la porfiria de Doss son las variedades de este trastorno, la más frecuente es la porfiria aguda intermitente que, a diferencia de las otras, se distingue por no cursar con alteraciones cutáneas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 30 años de edad, originaria de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, con embarazo de seis semanas. Inició su padecimiento en noviembre del 2002 con dolor abdominal, náusea, vómito y ataque al estado general, además, se detectó hipertensión arterial sistémica, por lo que se inició tratamiento con captopril sin control de las cifras tensionales. Al cuadro anterior se agregó cefalea de tipo pulsátil holocraneal, intensa, acompañada de náusea y vómito, además de iniciar con alucinaciones auditivas y visuales, periodos de agitación y confusión y crisis tónico-clónicas generalizadas, las cuales no pudieron disminuirse, por lo que requirió tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

Durante este episodio sufrió aborto espontáneo, por lo que se le practicó un legrado uterino instrumental sin complicaciones. Diez días después cursó con dolor en ambas piernas y en el mes de diciembre del 2002 sufrió dolor y debilidad progresiva de las cuatro extremidades que la incapacitaron para caminar y mover los brazos, además de dificultad para el habla. En esas condiciones se hospitalizó en su lugar de origen y se trasladó a la Ciudad de México.

Se hospitalizó en el servicio de neurología del CMN 20 de Noviembre. Al momento del ingreso se detectó hiponatremia e hipocaliemia, hipertensión grave sin control, con fibrilación ventricular e insuficiencia respiratoria, por lo que se decidió intubarla e iniciar la ventilación mecánica y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos.

En la exploración neurológica de ingreso la enferma estaba despierta, orientada en tiempo, espacio y persona, con reflejos de náusea y deglución conservados, tono muscular disminuido con hipotrofia general, fuerza 0/5 proximal y distal en las cuatro extremidades, reflejos de estiramiento muscular (+/+++) de manera global, respuesta plantar flexora bilateral.

Durante su permanencia en la unidad de cuidados intensivos, las cifras de tensión se mantuvieron la mayor parte del tiempo con hipertensión, se detectó infección en las vías respiratorias que se atribuyó al uso del ventilador, el cual tuvo que mantenerse porque no hubo recuperación de la fuerza muscular. Se inició la rehabilitación física pero no hubo mejoría.

Permaneció dos meses y medio en la unidad de cuidados intensivos con evolución tórpida y, por último, hubo deterioro rostro-caudal que junto con las demás alteraciones sistémicas y hemodinámicas condicionaron el paro cardiorrespiratorio. La paciente falleció tres meses después del inicio del cuadro.

Los exámenes de laboratorio que se practicaron fueron: biometría hemática: hemoglobina 12.1, leucocitos: 6,300, plaquetas 174,000. Glucosa 140 mg/dL BUN 21, creatinina 1.1, magnesio 1.5, presión de oxígeno 42.7, bilirrubinas totales 2.1, bilirrubina directa 1.1, AST 110, ALT 115, ALP 128, LD 189, Na 124, K 2.9. Líquido cefalorraquídeo: 2 células, proteínas: 23 mg/dL, glucosa 93 mg/dL. Ácido delta-aminolevulínico en orina: 0.58 (0.40-3.30) mg/24h, por radioinmunoanálisis y porfobilinógeno: positivo por técnica de Watson-Schartz.

DISCUSIÓN

Las causas de debilidad aguda por lo general pertenecen al grupo de enfermedades neuromusculares que con frecuencia provocan debilidad muscular invalidante, suelen ser graves y en ocasiones mortales (cuadro 2).[6,7]

El servicio de neurología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, es de alta especialidad y atiende casos neurológicos del Sistema de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado de este país. Los pacientes con enfermedades neuromusculares que se evalúan padecen miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, que son los más frecuentes, es excepcional que cursen con otros padecimientos.

Cuadro 2. Causas de debilidad muscular aguda

- Miastenia gravis
- Botulismo
- Síndrome de Lambert-Eaton
- Hipermagnesemia
- Parálisis inducida por antibióticos
- Picadura de serpiente, escorpión y araña
- Intoxicación por organofosforado
- Intoxicación por anticolinesterásicos
- Síndrome de Guillain-Barré
- Miopatía del enfermo crítico
- Hipopotasemia
- Hiperpotasemia
- Parálisis periódicas hereditarias y adquiridas
- Polimiositis
- Rabdomiolisis aguda
- Déficit de maltasa ácida
- Intoxicación por bario

Se realizó una investigación al respecto durante un periodo de 10 años y éste fue el primer caso de porfiria aguda intermitente, por lo que consideramos de interés su comunicación.

En este artículo se presenta la evolución clínica de una mujer adulta joven con manifestaciones agudas que involucraban, al inicio, el sistema nervioso periférico con debilidad aguda y después con claras manifestaciones en el sistema nervioso central. En esta paciente se llega al diagnóstico de porfiria aguda intermitente con la determinación en orina de porfobilinógeno después de varias vicisitudes para el diagnóstico y tratamiento.

El propósito de esta comunicación es mostrar la dificultad diagnóstica que planteó esta paciente y la necesidad de pensar en diagnósticos poco comunes en casos similares, así como destacar el problema en su tratamiento, ya que la lista de medicamentos que hubo que administrarle a esta enferma durante su condición crítica fue vasta, los cuales pueden precipitar una crisis porfírica y posiblemente, en este caso, la perpetuaron y coadyuvaron al desenlace (cuadro 3).

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad muy rara en nuestro medio, la forma más común es porfiria hepática aguda. El 90% de las personas con déficit enzimático parcial (50%) con actividad normal son asintomáticas.[4]

Cuadro 3. Fármacos que precipitan crisis porfírica. *Estudios en animales y cultivos; **resultados contradictorios; +toxicidad por tiazida: hidroclorotiazida y triamterene, no se sabe qué compuesto originó la reacción

Alcohol
Alprazolan
Aluminio
Amidopirina
Amilobarbitona
Aminofilina
Aminoglutetimida*
Amiodarona
Amitriptilina*
Andrógenos**
Anfepramona
Anfetaminas
Anticonceptivos orales
Astemizol
Barbitúricos
Bromocriptina
Busulfán*
Captopril
Carbamacepina
Carbromal
Carisoprodol
Cefalosporinas
Ciclofosfamida*
Cicloserina
Ciclosporina
Cimetidina*
Cinaricina
Clobazam**
Clorimipramina
Clonazepam**
Clonidina*
Clorambucil**
Cloranfenicol
Clordiazepóxido
Cloroformo
Cloroquina**
Clorpropamida
Cocaína**
Cotrimoxazol
Danazol
Dapsona
Destropropoxifeno
Diazepam**
Diclofenaco
Difenhidramina**
Dihidralazina
Dihidroergotamina
Dihidrogesterona
Diltiazem
Dimenhidrato
Dipirona
Doxiciclina
Enflurano**
Ergotamínicos
Eritromicina**
Espironolactona**
Estrógenos
Etambutol
Etanol
Etilenestradiol
Etionamida
Etomidato*
Etosuximida
Etotoína
Fenacetina
Fenfluramina
Fenilbutazona**
Fenilhidrazina
Flufenámico ác.
Flunarizina
Flunitracepam
Furosemida**
Glucocorticoides
Griseofulvina
Guaifenesina
Halotano
Hexaclorobenceno
Hidantoína
Hidralazina**
Hidroclorotiazida+
Hidroxicina
Hierro, sales
Imipramina
Indometacina
Isoniazida**
Isopropil meprobamato
Ketamina**
Ketoprofeno
Lidocaína
Lisurida
Lofepramina
Loprazolam
Loxapina
Maprotilina**
Mefenámico ác.**
Meperidina*
Meprobamato
Mercaptopurina
Mercurio
Mesantoína
Mestranol
Mesuximida
Metanfetamin
Metildopa
Metirapona
Metisergida
Metoclopramida**
Metotrexato
Metoxifluorano
Metronidazol*
Miconazol
Minoxidilo
Nalidíxico ác.
Nifedipino
Nitrazepam
Nitrofurantoína**
Noretinodrel
Nortriptilina**
Novobiocina
Orfenadrina
Oxazolidinodionas
Oxicodona
Oxifenbutazona
Oximetazolina
Oximetolona
Oxitetraciclina
Pancuronio
Paraldehído**
Parametadiona
Pentilenotetrazol
Pentoxifilina
Pipemídico ác.
Pirazinamida
Pirazolonas
Pirimetamina**
Piroxicam
Primidona
Probenecid*
Progesterona
Ranitidina
Rifampicina**
Succinimidas
Sulfacetamida
Sulfametoxazol
Sulfamidas
Sulfasalazina
Sulfinpirazona
Sulfonal
Sulfonilureas
Sulpiride
Sultiamo
Sultoprida
Tamoxifeno
Teofilina
Terfenadina
Tetraciclinas**
Tetrazepam
Tinidazol
Tiopental
Tioridazina
Tolbutamida
Tranilcipromina*
Trazodona
Trimetadiona
Trimetoprima
Trimipramina**
Triamtereno+
Troxidona
Valproato**
Valproico
Verapamilo
Xilocaína

La hipoactividad enzimática no es condición suficiente para la aparición de las crisis,[8] es necesaria la coexistencia de factores desencadenantes, en especial los fármacos de uso común en anestesia como: sedantes (diazepam), barbitúricos (tiopental), analgésicos (dipirona), anestésicos inhalatorios (enflorano), anestésicos locales (lidocaína) y algunos más como esteroides, alcohol, anticonceptivos, etc.[9] Otros factores desencadenantes son las infecciones[10] y los cambios hormonales producidos durante el embarazo,[11] el puerperio y el uso de anticonceptivos orales.[8] En este caso existió un gran número de sucesos que pudieron precipitar la crisis, quizá el embarazo fue el inicial, al que se agregaron fármacos e infección que la acentuaron y perpetuaron.

El cuadro clínico distintivo son: crisis que pueden durar de días a varios meses que se alternan con perio-

dos asintomáticos,[1] la frecuencia e intensidad de las crisis porfíricas son muy variables.[3]

Las crisis se inician con dolor abdominal, intenso, irradiado a la espalda, fiebre, vómito y estreñimiento persistente, anorexia y taquicardia que suelen confundirse con problemas viscerales agudos, a este cuadro se puede agregar hipertensión arterial sistémica, que ocurre en casi 56% de los pacientes,[12] esta condición se explica por el vasoespasmo y los cambios histológicos en el riñón, que se distinguen por glomeruloesclerosis y alteraciones intersticiales con lesiones isquémicas y que resultan en insuficiencia renal aguda.[13]

En cerca del 75% de los pacientes aparecen manifestaciones neurológicas, sobre todo tras la aparición de los síntomas abdominales, así como dolor de tipo neurítico en las extremidades, parestesias y, en casos más raros (2%), además de parálisis flácida ascendente[2] que puede confundirse con el síndrome de Guillain-Barré, algunos pacientes cursan con delirio y coma. Durante la crisis pueden aparecer convulsiones debidas a hiponatremia.[14]

Son frecuentes las manifestaciones psiquiátricas, entre ellas, psicosis, confusión y alucinaciones, suelen relacionarse con el ataque agudo e incremento de la excreción urinaria de porfobilinógeno que se considera un factor pro-convulsivo.[15]

Las manifestaciones neurológicas con debilidad simétrica distal[16]sugieren una crisis de mayor gravedad y con más riesgo de mortalidad, estos pacientes tienen alto grado de recurrencia de crisis, este riesgo se ha calculado en 81%.[17]

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son consecuencia del aumento de la actividad del ácido delta aminolevulínico que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos y/o disminución de la producción del grupo hem.[2] Aunque las deficiencias enzimáticas están bien caracterizadas, la patogenia de la disfunción neurológica no se conoce del todo, se ha postulado que el ácido delta aminolevulínico y el porfobilinógeno son neurotóxicos (cuadro 4).[3,18]

El diagnóstico se establece con la determinación de porfobilinógeno en la orina. Una persona con diagnóstico de porfiria a menudo podrá tener varios familiares afectados, muchos de ellos pueden desconocer que han heredado el gen de la porfiria aguda y, por lo tanto, el riesgo de que sufran un ataque agudo.

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas de la porfiria aguda intermitente

1. Disautonomía que se manifiesta como dolor abdominal (95%)
2. Diarrea con estreñimiento (85%)
3. Taquicardia (79%), hipotensión ortostática, hipertensión (36%).
4. Polineuropatía (50%)
5. Parálisis flácida ascendente (2%)
6. Cefalea
7. Crisis convulsivas: 15% en adultos, 30% en niños.
8. Síntomas psiquiátricos (25%): depresión, delirio, psicosis o agitación.
9. Mialgias (72%)

El diagnóstico temprano es de gran trascendencia, ya que es posible proporcionar consejo genético a los enfermos diagnosticados sobre la manera en que se transmite la enfermedad y el riesgo de que aparezca en su descendencia. También es factible reducir el riesgo de un ataque agudo identificando a los pacientes asintomáticos con pruebas de ADN.[19]

El tratamiento de estos pacientes es difícil por la larga lista de fármacos y condiciones que desencadenan las crisis porfíricas; ante la sospecha diagnóstica deben corregirse las alteraciones electrolíticas, tratar las infecciones y vigilar la función ventilatoria; el dolor abdominal es el síntoma más común, que en muchas ocasiones ha provocado que se practiquen laparotomías blancas. Para controlar la náusea, el vómito y las manifestaciones psiquiátricas puede administrarse proclorpromazina, clorpromazina o promazina, deben incluirse dietas ricas en carbohidratos y el propanolol, las cuales son medidas que han resultado de utilidad.[20,21] Las convulsiones plantean dificultad clínica para su tratamiento, ya que la mayor parte de los fármacos anticonvulsivantes exacerban o perpetúan la crisis, por lo que el sulfato de magnesio y la gabapentina son los fármacos más inocuos. La eficacia y los riesgos de los nuevos fármacos antiepilépticos aún no se han establecido.

Las crisis graves se tratan con glucosa IV 10-20 g/h en forma inicial, el tratamiento de las crisis porfíricas se realiza con hematina[22,23] 3-4/mg/kg/24 h para reponer los depósitos hepáticos de hem libre y eliminar la retroalimentación positiva que ocasiona su déficit, en México no se encuentra disponible.

Una vez desencadenada la crisis porfirica con sus manifestaciones neurológicas el porcentaje de mortalidad es alto (cerca del 30%).[2,3,5,24]

Cuando se tiene la sospecha de porfiria aguda intermitente puede ser difícil corroborar el diagnóstico, sobre todo cuando la evolución es muy aguda, esto conlleva a otro problema, ya que es factible que muchos de estos casos no sean diagnosticados o reportados, por lo que se supone que su frecuencia se ha subestimado.

Siempre es necesario incluir como diagnóstico diferencial al síndrome de Guillain-Barré, así como los padecimientos que producen parálisis flácida aguda (cuadro 2). Se considera que el fallecimiento de la paciente lo ocasionaron múltiples factores: debilidad muscular secundaria a neuropatía con afectación bulbar que determinó la permanencia del apoyo ventilatorio, que a su vez favoreció la aparición de los procesos infecciosos. Además, las crisis convulsivas que hicieron necesario administrar varios anticonvulsivantes que también influyeron en la duración de la crisis porfírica, aunado al descontrol de sus cifras de tensión arterial a pesar de los β-bloqueadores y, por último, las arritmias cardiacas: fibrilación ventricular que fue una de las principales causas del paro cardiorrespiratorio. Se desconoce la utilidad real de la hematina para la crisis porfírica, ya que no fue posible conseguirla en México y, por lo tanto, no se cuenta con la experiencia.

CONCLUSIONES

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad rara en nuestra población y se desconoce la incidencia real, pues sólo se han reportado casos anecdóticos.

La gravedad y múltiples complicaciones descritas en este caso, a pesar de haber hecho todos los esfuerzos necesarios para evitar medicamentos que perpetuaran la crisis, dificultaron el tratamiento médico de esta paciente.

REFERENCIAS

1. Norman Y, Puy H, Deybach JC. Les porhyres hepatiques. Rev Med Interne 1999;20(4):333-40.
2. Abinzano-Guillén ML, Elejalde-Guerra JI, Velilla-Alcubilla JP, Alonso-Martínez JL, Rubio-Vela T, García-Labairu C. Porfiria aguda intermitente con manifestaciones neurológicas. Ann Med Inter 1999;16(10):544-5.
3. Montana-Navarro N, Arias-Merino R. Crisis porfírica: experiencia de 30 episodios. Medicina (Buenos Aires) 1999;59(1):23-27.
4. De Siervi A, Rossetti MV, Parera VE, Méndez M, Varela LS, del C Batll AM. Acute intermittent porphyria: biochemical and clinical analysis in the Argentine and population. Clin Chim Acta 1999;288(1-2):63-71.
5. Bandres-Sanchez S, Pamo-Reyna OG. Acute intermittent porphyria at Hospital Arzobispo Loayza of Lima (1983-1994). A report of 14 cases. Rev Gastroenterol Peru 1994;14(3):209-14.
6. Sandroni P, Low-Phillip A. Autonomic peripheral neuropathies: clinical presentation, diagnosis and treatment. Rev J Clin Neuromusc Dis 2001;2(3):147-57.
7. Marti J. En: Marruecos L. Neurología crítica. Barcelona: Edit. Springer-Verlag Ibérica S.A, 1994:359-77.
8. Andersson C, Innala E, Backstrom T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expresion, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. J Intern Med 2003;254(2):176-83.
9. De Block CE, Leeuw IH, Gaal LF. Premenstrual attacks of acute intermittent porphyria: hormone and metabolic aspects-a case report. Eur J Endocrinol 1999;141(1):50-54.
10. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine 1992;71 (1):1-13.
11. Lamon JM, Frykholm BC, Herrera W, Tschudy DP. Danazol administration to females with menses-associated exacerbations of acute intermittent porphyria. J Clin Endocrinol Metab 1979;48(19):123-6.
12. De Siervi A, Rossetti MV, Parera VE, Méndez M, Varela LS, Del C Batll AM. Acute intermittent porphyria: biochemical and clinical analysis in the Argentinean population. Clin Chim Acta 1999;288(1-2):63-71
13. Andersson C , Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. J Intern Med 2000;248(4):319-25.
14. Bylesjo I, Forsgren L, Lither F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. Epilepsia 1996;37(3):230-5.
15. Bylesjo I, Forsgren L, Wetterberg L. Melatonin and epileptic seizures in patients with acute intermittent porphyria. Epileptic Disord 2000;2(4):203-8.
16. Wikberg A, Andersson C, Lithner F. Signs of neuropathy in lower legs and feet of patients with acute intermittent porphyria. J Intern Med 2000:248(1):27-32.
17. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. Medicine 1992;71(1):1-13.
18. Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurologic manifestations. Semin Liver Dis 1998;18:43-52.
19. Andersson C, Thunell S, Floderus Y, Forsell C, Lundin G, Anvret M, et al. Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods. Intern Med 1995; 237(3):301-8.
20. Tishler-Kinghton DJ, Schumaker HM. Screening test intermittent acute porphyria. Lancet 1976;1:303.
21. Tschudy DP, Valsamis M, Maynussen CR. Acute intermittent porphyria clinical and selected research aspects. Ann Inter Med 1975;83:851-64.
22. The Pharmaceutical Journal Vol 264 No7081 p194, January 29 Products.
23. Watson CJ, Pierasch CA, Bossenmaier I,Cardinal R. Use of hematin in the acute attack of the "inducible" hepatic porphyria. Adv Intern Med 1978;23:265.
24. http://www.eurordisg.org European Organization for Rare Disorders (EURORDIS).

Med Int Mex 2004; 20:316-20

Caso clínico

Eritrodermia psoriásica: revisión de un caso

Francisco Javier López Maldonado,* Salvador Fonseca Reyes,** Karla Álvarez Pérez***

RESUMEN

La psoriasis es una dermatopatía que afecta al 1% de la población general. Las lesiones se identifican por placas eritematoescamosas en diferentes partes de la piel. La eritrodermia psoriásica representa la forma generalizada de la enfermedad y afecta al 1% de los pacientes con psoriasis. Se distingue por eritema difuso y descamación, acompañados de fiebre, escalofríos y malestar general. Se describe el caso de un hombre de 57 años de edad que tuvo eritrodermia con diagnóstico histológico de psoriasis.

Palabras clave: eritrodermia psoriásica.

ABSTRACT

Psoriasis is a skin disorder affecting over 1% of the population. Primary lesions are erythematous plaques in different parts of the skin. Erythrodermic psoriasis represents the generalized form of the illness and compromises only 1% of the patients with psoriasis. It is characterized by diffuse erythema and scaling, often accompanied by fever, chills, and malaise. It is described a case of a 57 years-old male who had erithroderma with histologic diagnosis of psoriasis.

Key words: erythrodermic psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad crónica, determinada genética e inmunológicamente, con expresión inflamatoria de la piel y las articulaciones. Hombres y mujeres se ven afectados por igual; algunos casos se transmiten por el gen localizado en la parte final del cromosoma 17q.[1] La forma clínica más común es la psoriasis en placa, que ocurre en 90% de los pacientes.[3] Las otras formas son: psoriasis en gota, de las uñas, pustular, inversa, así como eritrodermia y artritis psoriásica. La eritrodermia psoriásica es muy rara, dado que aparece sólo en 1 ó 2% de los enfermos con este diagnóstico y, por lo general, con cuadro sistémico más grave.

* Médico residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna.
** Médico adscrito al servicio de medicina interna.
*** Médico residente de tercer año de la especialidad de anatomía patológica.
OPD Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Correspondencia: Dr. Francisco Javier López Maldonado. Herrera y Cairo núm. 74, interior 13, Col. Centro Barranquitas, CP 44280, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. (01-33)3613-0001. E-mail: zael_fl@hotmail.com

Recibido: marzo, 2004. Aceptado: abril, 2004.

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

REVISIÓN DEL CASO

Hombre de 57 años de edad, jornalero, originario y residente de Tula, Jalisco. Refiere tabaquismo desde los 17 años de edad hasta su padecimiento actual, 5 a 6 cigarrillos al día, y alcoholismo durante los últimos 19 años, 3 a 4 litros de cerveza a la semana hasta llegar, con frecuencia, a la embriaguez. Niega promiscuidad sexual, enfermedades crónico-degenerativas y hospitalizaciones previas. Acudió a consulta médica por tener un año de evolución con placas eritematoescamosas pruriginosas, de 0.5 a 1 cm, sobre todo en la región pretibial de la extremidad derecha, las rodillas y los codos; sólo se le prescribió una crema inerte, con mejoría parcial. Un par de semanas después notó el aumento del mismo tipo de lesiones, aunque en esta ocasión de mayor tamaño, alrededor de 2 a 3 cm de diámetro. A partir de entonces refiere periodos de remisión y exacerbación sin tratamiento específico. Un mes previo a su ingreso al hospital un médico le prescribió prednisona por vía oral a dosis diarias de 50 mg, con lo cual obtuvo mejoría sustancial de las lesiones. Durante dos semanas ingirió el medicamento y siete días después de suspenderlo manifestó eritema generalizado, fiebre con astenia, adinamia y escalofríos, además

de las placas eritematoescamosas que ya había tenido, pero en esta ocasión muy pruriginosas y casi sin respetar ninguna parte de la superficie corporal, lo cual motivó a que acudiera al servicio de urgencias del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

A la exploración física se le registró tensión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia cardiaca y respiratoria de 100 y 22 latidos por minuto, respectivamente, y temperatura de 38º C. No se le encontró afectación cardiopulmonar ni linfadenopatía. En la piel se observó dermatosis generalizada y simétrica, constituida por eritema y escamas, con coloración plateado-aperlada, en los codos, las rodillas, el tronco, el abdomen, los genitales, las palmas y las plantas. Asimismo tenía afección en el cuero cabelludo, donde también se apreciaban áreas de alopecia. Una característica sobresaliente al desprender las escamas fue una superficie eritematosa exudativa con pequeños puntos hemorrágicos (signo de Auspitz) (figuras 1 a la 4). También se observó edema en las extremidades superiores e inferiores.

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron: hemoglobina 13 g/dL, leucocitos 13,300/mm³, neutrófilos 11,000/mm³, bandas 0, cuenta plaquetaria de 243,000, glucosa 99 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL y urea de 32 mg/dL. Los electrólitos séricos, las pruebas de funcionamiento hepático y el examen general de orina tuvieron valores normales. Se realizó la prueba serológica para VIH, la cual resultó negativa. La radiografía de tórax también fue normal. Dado el cuadro clínico característico se realizó el diagnóstico de psoriasis generalizada y, durante los primeros días, se inició tratamiento parenteral con corticoides.

Figura 1. Dermatosis en las extremidades inferiores. Nótese el eritema, el edema y la descamación.

La biopsia de piel mostró paraqueratosis y acantosis regular, con adelgazamiento del estrato de Malpighi suprapapilar, así como formación de microabscesos de Munro y pústulas de Kogoj. En la dermis había infil-

Figura 2. Dermatosis en la mano izquierda.

Figura 3. Descamación en las plantas de los pies.

Figura 4. Lesiones descamativas en la rodilla izquierda.

trado mononuclear moderado. De esta forma se realizó el diagnóstico histológico de psoriasis (figura 5).

Figura 5. Paraqueratosis con elongación de la red de crestas regular y con unión de las porciones inferiores ensanchadas. Adelgazamiento del estrato de Malpighi suprapapilar.

A partir de la confirmación del diagnóstico, se agregó al tratamiento metotrexato por vía oral a dosis semanales de 7.5 mg, durante tres meses, además de una crema inerte oleosa, antihistamínicos orales y ácido fólico. Mes y medio después desapareció el eritema e involucionaron todas las lesiones, sin haber complicaciones por el tratamiento.

DISCUSIÓN

La eritrodermia psoriásica es una manifestación clínica diseminada de psoriasis en la cual se afecta más del 90% de la superficie corporal total. Entre las principales causas de eritrodermia la psoriasis ocupa 17% de ellas.[1] Existe mayor afectación en el sexo masculino, con proporción de 7:3, y puede comenzar a cualquier edad, aunque hay dos extremos de inicio: uno entre los 16 y los 22 años y otro tardío, como en este caso, entre los 57 y los 60 años de edad.[2] Investigaciones recientes la relacionan con factores inmunológicos y ahora se sabe que la mayor parte de sus características clínicas son por una reacción secundaria de los linfocitos T en la piel.[3,4]

Los hallazgos clínicos típicos del eritema y la descamación de la psoriasis son el resultado de la hiperproliferación y diferenciación anormal de la epidermis, así como de la infiltración en la piel de células inflamatorias y cambios vasculares. Este estado hiperproliferativo, en comparación con la epidermis sana, se distingue por el incremento de células basales epidérmicas, incremento de las células que experimentan síntesis de ADN, acortamiento del ciclo celular de los queratinocitos (36 horas en comparación con 311 horas en la piel sana) y disminución en el tiempo de recambio celular en la epidermis (4 días de la capa celular basal al estrato córneo comparado con 27 días en la piel sana).[5]

Estudios bioquímicos han reconocido cambios específicos en la expresión de los marcadores celulares en la psoriasis. Por lo general, los marcadores de proliferación epidérmica, como las queratinas (K6, K10, K16 y K17), el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la carboxilasa de ornitina, se encuentran aumentados.[6,7] Los queratinocitos contienen gran variedad de citocinas inmunomoduladoras, como la IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), que en la psoriasis se expresan de diferentes maneras.[5] Por ejemplo, la expresión de IL-8 y TFN se incrementa y cuando se administra IL-10 puede aliviar los síntomas de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas distintivas son: eritema, descamación y edema. Los anexos pueden verse afectados con alopecia difusa y en las uñas puede haber distrofia y formación de surcos transversales o líneas de Beau. También los pequeños traumatismos pueden desencadenar las lesiones, fenómeno conocido como de Koebner y que se observa en 35 a 75% de los enfermos, entre una y dos semanas después del estímulo. El signo de Auspitz es relativamente frecuente, ya que se da en al menos la mitad de los pacientes. El caso que aquí se presenta tenía este signo característico, el cual se debe a los capilares dilatados que ocupan las papilas dérmicas. En la etapa aguda puede existir respuesta inflamatoria sistémica, como fiebre, hipotermia, leucocitosis y manifestaciones generales de astenia, adinamia y linfadenopatía. La eritrodermia psoriásica es grave, ya que se altera la barrera cutánea y hay pérdida importante de proteínas a través de la piel, que ocasiona mayor riesgo de infecciones, y pérdidas importantes de líquidos que traen, como consecuencia, alteraciones hidroelectrolíticas e insuficiencia renal. Asimismo, puede desencadenar insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía subyacente. En este caso no se observaron estas complicaciones. La psoriasis

pustular generalizada de tipo Von Zumbush es otra variante de la psoriasis y cursa también con manifestaciones sistémicas. Se distingue por eritrodermia aguda con pústulas difusas en toda la superficie corporal.

La artritis psoriásica ocurre en 20% de los individuos que tienen afección frecuente de las articulaciones interfalángicas proximales;[8] el paciente de este caso no tenía este tipo de artritis. En los sujetos con enfermedad confirmada pueden distinguirse nuevas lesiones o el empeoramiento y extensión de las previas, al incidir sobre ellas diversos factores. Por ejemplo, algunos fármacos se relacionan con la exacerbación de la enfermedad, en especial el litio, los antimaláricos y los bloqueadores beta. Otros factores asociados son la supresión de los corticoides sistémicos, diversos antinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el antifúngico terbinafina.[9] El alcoholismo se ha descrito como causa de descompensación de la enfermedad.[10] En un estudio epidemiológico el alcoholismo fue un factor de riesgo significativo para aumentar la mortalidad entre los pacientes.[11] Puede especularse que la gravedad del cuadro clínico del paciente de este caso se vio influida por la suspensión abrupta de los corticoesteroides sistémicos, además de que continuó con el consumo de alcohol durante la evolución de su trastorno dermatológico.

Las principales alteraciones que se observaron en los exámenes de laboratorio fueron: anemia, leucocitosis con eosinofilia, velocidad de sedimentación globular acelerada y aumento de la proteína C reactiva. También se han descrito cambios, como hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hipocalcemia, hipocaliemia, proteinuria e hiperazoemia. A menudo, la psoriasis relacionada con VIH es grave, con eritrodermia, afección en las palmas, las plantas, las uñas y las articulaciones. El caso que aquí se describe sólo manifestó leucocitosis y neutrofilia. Por lo general, el diagnóstico se realiza con la historia clínica y la exploración física. Sin embargo, en ciertos casos es necesaria la biopsia de piel, sobre todo en los pacientes con eritrodermia en quienes se debe descartar otro tipo de enfermedades, por ejemplo: el linfoma cutáneo de células T (síndrome de Sezary).

El tratamiento depende de la forma y gravedad de la psoriasis e incluye: corticoides tópicos, calcipotriol, fototerapia, ciclosporina, retinoides y metotrexato. Se ha visto que los inhibidores del factor de necrosis tumoral, infliximab y etanercept, disminuyen la gravedad del padecimiento, sobre todo en los pacientes con psoriasis en placa y artritis psoriásica.[12,13,14] El anticuerpo monoclonal efalizumab parece mejorar los síntomas de los individuos con el tipo moderado a grave.[15] Si bien en el servicio de urgencias del hospital se les administraron corticoides sistémicos, en realidad la bibliografía actual no documenta su utilidad en el tratamiento de la psoriasis generalizada.[16] El principal objetivo del tratamiento es obtener el control de la enfermedad lo más pronto posible y su mantenimiento a largo plazo. Es recomendable iniciar primero con los fármacos que produzcan menos efectos secundarios y si no se aprecia una respuesta favorable entonces continuar con tratamientos más agresivos. Dado que se ha demostrado la eficacia del metotrexato en pacientes con la forma diseminada de la enfermedad, el servicio de dermatología, en conjunto con el de medicina interna, decidió administrar este medicamento.[17] Por desgracia, se han documentado efectos secundarios agudos y crónicos graves, que incluyen toxicidad hematológica y hepática, por lo que debe restringirse a pacientes con formas de psoriasis resistentes a otros tratamientos y manifestaciones más graves. El principal objetivo del tratamiento con metotrexato es la involución de las lesiones cutáneas y no tanto la desaparición total de la misma. Previo a su inicio es aconsejable realizar biometría hemática completa y pruebas de función hepática, con la finalidad de evaluar más tarde la toxicidad al fármaco. Por lo regular, se aconseja iniciar con una dosis de prueba de 2.5 a 5.0 mg. Se repite la biometría y las pruebas de función hepática y si no hay datos de toxicidad se continúa con el medicamento. Después se ajusta la dosis hasta un máximo de 15 a 25 mg por semana.

La mayoría de los pacientes con psoriasis permanecen con la enfermedad durante toda la vida, aunque con variaciones en la gravedad y en la forma clínica. Se ha reportado que alrededor del 25% de los enfermos permanecen en remisión.[18] Es muy común que en este grupo de pacientes exista tendencia a la depresión, en diferentes grados, ya que es un padecimiento crónico y con manifestaciones clínicas que afectan estéticamente la piel. [18] Por último, con excepción de la artritis

psoriásica y las formas graves de la enfermedad, la salud general y la supervivencia de los sujetos con psoriasis se ve poco afectada.

REFERENCIAS

1. Puig L. Fisiopatología de las eritrodermias. Piel 1994;9:269-73.
2. Malcom WG, Gerald DW. Treatment of psoriasis. N Engl J Med 1995;332:581-9.
3. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. Nat Med 1995;1:442-7.
4. Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Kurland HH, Schwabe BJ. Persistence of T-cell clones in psoriatic lesions. Arch Dermatol 1997;133(6):703-8.
5. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1996;135(Suppl 49):1-5.
6. Duvic M, Nagpal S, Asano AT. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997;37:18-24.
7. Mahrle G, Bonnekoh B, Wevers A. Anthralin: how does it act and are there more favourable derivatives? Acta Derm Venereol 1994;74(Suppl 186):83-4.
8. National Psoriasis Foundation. Psoriasis statistics. URL: http://www.psoriasis.org/home/htm
9. Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997;36:858.
10. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. J Am Acad Dermatol 1993;28:730.
11. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. Arch Dermatol 1999;135:1490.
12. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001;357:1842.
13. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. Br J Dermatol 2002;146:118.
14. Craig LL, Jerold LP, Robert TM, Bernard SG, Ralph Z, Andrea W, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003;349:2014-22.
15. Kenneth BG, Kim AP, Tiffani KH, Patricia AW, Wolfgang D, Nicole L, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. JAMA 2003;290:3073-80.
16. Steven F. Advances in psoriasis treatment. Dermatology Online Journal. URL: http://www.dermatology.cdlib.org/DOJvol6num1/transactions/psoriasis/feldman.htlm
17. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998;38(3):478-85.
18. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patient's beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996;135:533.

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

Se les informa que la revista *Medicina Interna de México* ha sido incorporada entre las revistas indizadas en la base de datos LILACS y es reconocida como revista de nivel 1 por parte de la coordinación de los Institutos Nacionales de Salud.

"*Educar y servir con excelencia*"

Atentamente,

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del CMIM

Ruiz Zafón C. La sombra del viento

Planeta, Buenos Aires, 2003

No cabe duda que las buenas historias superan las dificultades. Ruiz Zafón, a pesar de haber ganado algún premio con anterioridad, era un escritor desconocido y sin influencia para publicar obras y mucho menos si éstas tenían grandes tirajes. Como se observa, esta primera edición está publicada en Buenos Aires y al parecer tiene más de 250,000 ejemplares vendidos. Yo la compré por recomendación del librero y le estoy agradecido. Cuenta una historia complicada pero magníficamente narrada, de tal forma que, a pesar de ser un libro grande (470 páginas), uno lo tiene que leer rápido porque la trama lo secuestra. Se desarrolla en la Barcelona de la posguerra (con frecuencia, las buenas novelas españolas actuales tienen lugar en la guerra civil o poco después). Como la historia se desenvuelve a lo largo de la vida de uno de los personajes, Ruiz Zafón nos lleva por varios años dándonos a conocer aspectos muy interesantes y poco conocidos de la capital catalana. La novela tiene varios personajes, uno de ellos es un libro y su autor, pero otros son tanto mujeres como hombres enamorados y desamorados que giran alrededor de un libro, la librería y la biblioteca. Parece convencional y hasta aburrido, pero el autor logra grandes cosas con el análisis de las características humanas, de los hombres, del libro y de los lugares donde se guarda y se vende. Rara vez destaca la portada de un libro, pero la de la sombra del viento es extraordinaria. Una vez que se lee el primero y el último capítulo uno lo nota.

Manuel Ramiro Hernández
Editor

Serna E. Ángeles del abismo

Joaquín Mortiz, México, 2004

Enrique Serna está consolidado como uno de los mejores escritores mexicanos actuales. Su obra, *El seductor de la Patria*, resultó un éxito, en estricto apego a su elevada calidad literaria. Por esta obra se le otorgó el Premio Mazatlán. Es un escritor que abarca muy diversos géneros, además de abordarlos desde muy distintos ángulos. Los libros que reúnen sus cuentos pueden dar una idea de la liberalidad y diversidad de su enfoque, uno se llama *Amores de segunda mano* y el otro *El orgasmógrafo*; desde luego, siempre destaca su gran calidad literaria. Ahora se atreve a escribir una novela ambientada durante el virreinato, género abandonado, quizá por difícil. Los que somos admiradores de Manuel Payno y su novela *Los bandidos de Río Frío* rápidamente nos acercamos a leer *Ángeles del abismo*, donde no hay nada que reprochar y sí mucho que admirar. El estudio de época que hace Serna, al igual que los apoyos bibliográficos, que de seguro se sustentan en su amplia cultura literaria, dan el sustrato para una brillante obra. Se basa en todo lo real que puede ser un proceso inquisitorial del siglo XVII. El personaje central, Crisanta, se desenvuelve en todos los estratos sociales, económicos y religiosos de la época, lo que le permite al autor recrearse en su descripción y utilizar con brillantez sus recursos literarios. La historia es sensacional y su desenlace extraordinario. Debe leerse una gran novela del siglo XVII escrita en el XXI.

Manuel Ramiro Hernández
Editor

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