

Medicina Interna

de México



6

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo
2005-2006

Presidente

Dr. José Halabe Cherem

Vicepresidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

Primer Secretario Propietario

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Tesorero

Dr. Carlos Lijszain Sklar

Primer Secretario Suplente

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Segundo Secretario Suplente

Dr. Carlos Lenín Pliego Reyes

Subtesorero

Dr. German Vargas Ayala

Vocal de Capítulos y Filiales Estatales

Dr. Carlos S. Ramos del Bosque

Vocal de Admisión

Dr. Carlos Fadl Adib

Vocal de Prensa y Difusión

Dra. Claudia Monreal Alcantar

Vocal de Actividades Socioculturales

Dra. Sandra Alvarado Romero

Editores

Dr. Manuel Ramiro H.

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez

Coeditores

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

Consejo Editorial

Dra. Elvira G. Alexanderson Rosas, Dr. C. Raúl Ariza Andraca, Dr. Octavio Curiel Hernández, Dr. Alberto Frati Munari, Dr. Dionicio A. Galarza Delgado, Dr. Antonio González Chávez, Dra. Norma Juárez Díaz González, Dr. David Kerse-nobich, Dr. Alberto Lifshitz, Dr. Joaquín López Bárcena, Dr. Francisco Moreno, Dr. José Sifuentes Osornio, Dr. Jesús Zacarías Villarreal

Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)

Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)

Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)

Dr. Stefan Lindgren (Suecia)

Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Planificación

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Dr. Heriberto A. Martínez Camacho

Asuntos Internacionales

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Dr. Antonio González Chávez

Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

Asesoría

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

Servicio Social Profesional

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Dr. Carlos Lijszain Sklar

Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

Educación Médica

Dr. Enrique Romero Romero

Dr. Jaime Camacho Aguilera

Ética y Bioética Médica

Dra. María Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

Investigación

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Haiko Nellen Hummel

Gestión de Calidad

Dr. José Antonio García García

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

Volumen 22
noviembre-diciembre, 2006

La revista *Medicina Interna de México* es el órgano oficial del Colegio 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 **EDICIÓN Y FARMACIA, 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 Blanco y Negro Agencia de Diseño Gráfico, SA de CV. Centeno 625-A, col. Granjas México, CP 08400, México, DF.

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: Escenas típicas de la vida feudal en Francia, la cual se presentaba a sí misma como modelo de la civilización europea. Los perros jugaban un papel importante en la caza y requerían cuidados. Gaston Phoebus, 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: 5543-1265

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

APELLIDO PATERNO: _____ APELLIDO MATERNO: _____

NOMBRE(S): _____ CURP: _____

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CP: _____

TELÉFONO: _____ EXTENSIÓN: _____

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: _____

FAX: _____

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

GÉNERO: HOMBRE

MUJER



ÍNDICE

INDEX

477 EDITORIAL
Alberto Francisco Rubio Guerra

477 EDITORIAL
Alberto Francisco Rubio Guerra

ARTÍCULOS ORIGINALES

ORIGINAL ARTICLES

479 **Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular**

479 **Ultrasonographic and clinical assessment of the flow-dependent vasodilatation in patients with cardiovascular risk factors**

Jacqueline Jaubert Millat, Luis Fernando Sánchez Contreras, Victor Hugo Morales García, Jaime Carranza Madrigal

Jacqueline Jaubert Millat, Luis Fernando Sánchez Contreras, Victor Hugo Morales García, Jaime Carranza Madrigal

484 **Factores de riesgo cardiovascular en la población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX Ila**

484 **Cardiovascular risk factors in the urban female population of Mexico. FRIMEX Ila study**

Agustín Lara Esqueda, Eduardo Meaney, Guillermo M. Ceballos Reyes, Juan Asbun Bojalil, María Esther Ocharán Hernández, Marisol Núñez Sánchez, Alejandra Meaney, Óscar Velázquez Monroy, Juan Verdejo Paris, Patricia Uribe, Roberto Tapia Conyer

Agustín Lara Esqueda, Eduardo Meaney, Guillermo M. Ceballos Reyes, Juan Asbun Bojalil, María Esther Ocharán Hernández, Marisol Núñez Sánchez, Alejandra Meaney, Óscar Velázquez Monroy, Juan Verdejo Paris, Patricia Uribe, Roberto Tapia Conyer

493 **Relación entre los grados de depresión y las alteraciones de las concentraciones de calcio sérico**

493 **Relation between the depression degrees and disorders of calcium serum levels**

María Isabel Benítez Benítez, José Juan Lozano Nuevo

María Isabel Benítez Benítez, José Juan Lozano Nuevo

497 **Prescripción de insulinas a pacientes con diabetes mellitus en tres zonas de la República Mexicana**

497 **Insulin's prescription to patients with diabetes mellitus in three zones of Mexican Republic**

Octavio Amancio Chassin, Agustín Lara Esqueda, Antonio González Chávez, Fernando Lavallo, Oscar Velázquez Monroy

Octavio Amancio Chassin, Agustín Lara Esqueda, Antonio González Chávez, Fernando Lavallo, Oscar Velázquez Monroy

501 **Prescripción de psicofármacos en el Hospital General Hospital Ángeles del Pedregal**

501 **Psychopharmacological drugs' prescription at Hospital Angeles del Pedregal, Mexico**

Roberto F. Lanfranchi Moreno, Brenda Rivera Meza, Constantino Flores Valdés, Ricardo Secín Diep

Roberto F. Lanfranchi Moreno, Brenda Rivera Meza, Constantino Flores Valdés, Ricardo Secín Diep

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLES

508 **Función del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular**

508 **Liver transplantation function in hepatocellular carcinoma**

María Teresa Bourlon de los Ríos, René Bourlon Cuellar, Miguel Ángel Gómez Sámano, Omar Coronel Ayala

María Teresa Bourlon de los Ríos, René Bourlon Cuellar, Miguel Ángel Gómez Sámano, Omar Coronel Ayala

514 **Neurohormonas hipotalámicas: acciones biológicas y aplicaciones clínicas**

514 **Hypothalamic neurohormones: biological actions and clinical applications**

Ulices Córdoba Saucedo, José Eduardo Navarro Zarza, Edgar Gerardo Durán Pérez, Juan Antonio Peralta Calcaneo, Elvira Graciela Alexanderson Rosas

Ulices Córdoba Saucedo, José Eduardo Navarro Zarza, Edgar Gerardo Durán Pérez, Juan Antonio Peralta Calcaneo, Elvira Graciela Alexanderson Rosas

<p>525 Tratamiento de la hepatitis crónica <i>María Gabriela Liceaga Craviotto, María Guadalupe Castro Martínez</i></p> <p>536 Ácidos grasos y muerte súbita <i>Enrique Asensio L, Arturo Orea T, Lilia Castillo M, Diana Ramírez D, Eloísa Colín R, Thierry Hernández G, René Narváez D, Joel Dorantes G, Jaime Galindo U, Jorge Oseguera M</i></p> <p>542 Intolerancia ortostática <i>Luis Fernando García Frade Ruíz, Ana Paula Mas Martínez</i></p> <hr/> <p>CASOS CLÍNICOS</p> <p>555 Fibrosis intersticial y carcinoma renal de células claras <i>Omar Alduenda Bernal, Rocío Ramírez Aceves</i></p> <p>559 Osteosarcoma osteoblástico en un paciente con enfermedad de Paget del hueso. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica <i>Everardo Álvarez Hernández, Claudia Berenice Hernández Cuevas</i></p> <hr/> <p>565 CARTA AL EDITOR <i>Roberto A. Estrada Gómez, Israel Parra Ortega</i></p> <hr/> <p>566 RINCÓN DEL INTERNISTA</p> <hr/> <p>568 ÍNDICE DE MATERIAS DEL VOLUMEN 22, 2006</p> <hr/> <p>572 ÍNDICE ONOMÁSTICO DEL VOLUMEN 22, 2006</p>	<p>525 Chronic hepatitis treatment <i>María Gabriela Liceaga Craviotto, María Guadalupe Castro Martínez</i></p> <p>536 Fatty acids and sudden death <i>Enrique Asensio L, Arturo Orea T, Lilia Castillo M, Diana Ramírez D, Eloísa Colín R, Thierry Hernández G, René Narváez D, Joel Dorantes G, Jaime Galindo U, Jorge Oseguera M</i></p> <p>542 Orthostatic intolerance <i>Luis Fernando García Frade Ruíz, Ana Paula Mas Martínez</i></p> <hr/> <p>CLINICAL CASES</p> <p>555 Interstitial fibrosis and clear cell renal carcinoma <i>Omar Alduenda Bernal, Rocío Ramírez Aceves</i></p> <p>559 Osteoblastic osteosarcoma in a patient with Paget's disease of bone. A report of a case and bibliographic review <i>Everardo Álvarez Hernández, Claudia Berenice Hernández Cuevas</i></p> <hr/> <p>565 LETTER TO THE EDITOR <i>Roberto A. Estrada Gómez, Israel Parra Ortega</i></p> <hr/> <p>566 THE INTERNIST'S CORNER</p> <hr/> <p>568 SUBJECT INDEX OF VOLUME 22, 2006</p> <hr/> <p>572 AUTHOR INDEX OF VOLUME 22, 2006</p>
---	---



Hace 30 años, y como resultado de la inquietud de un grupo de profesores de medicina, se fundó la Asociación de Medicina Interna de México, con el propósito de ser un medio para la superación académica de sus agremiados.

El prestigio de la Asociación creció hasta alcanzar una posición privilegiada, como resultado del trabajo intenso y profesional de sus dirigentes. Tiene reconocimiento nacional e internacional de instituciones como la Sociedad Internacional de Medicina Interna y el American College of Physicians.

La Asociación creció, maduró y se consolidó, y se transformó en el Colegio de Medicina Interna de México. Tiene una posición de liderazgo en México y sus socios se agrupan en capítulos y filiales en las distintas entidades federativas de nuestro país, las cuales contribuyen eficazmente al logro de los objetivos académicos del Colegio Nacional y en las distintas regiones. El propósito es la superación del internista mexicano, mediante actividades continuas de educación médica de calidad, con temas actuales impartidos por profesores de prestigio reconocido.

En este Consejo Directivo se continúa con esta tradición. Para ello se realizará el XXXI Curso Internacional en el mes de junio, en la Ciudad de México, con el propósito de cubrir temas actuales de interés y relevancia para el ejercicio diario de esta especialidad.

En este año se cumplen 30 años de realizar el Congreso Nacional. Los primeros años se llamó Reunión Nacional de Medicina Interna y siempre ha sido un foro para que médicos internistas y médicos inscritos en los distintos cursos de especialización en medicina interna presenten trabajos de investigación realizados en México. El Congreso es también una oportunidad para reunir amigos, maestros y alumnos. Los excompañeros reafirman su amistad cada año al convivir en un ambiente cálido y cordial. En el 2007 la ciudad

de Monterrey será un marco digno y agradable para este acontecimiento.

La revista del Colegio de Medicina Interna de México cumplió 23 años de publicarse periódicamente; primero comenzó con cuatro números anuales. Actualmente, aumentó el porcentaje de trabajos de investigación original, se publica de forma electrónica e impresa cada dos meses. Además, tiene un suplemento que incluye los resúmenes del Congreso. Esto permitió que la publicación se inscribiera en varios índices nacionales y se lea en México y en el mundo. En el 2007 el Consejo Directivo del Colegio y el Consejo Editorial de la revista destinarán un gran esfuerzo para ingresarla a índices internacionales.

En 1997 se publicó la primera edición del libro "El Internista", del cual hay una segunda edición que se distribuyó en México y América Latina. La tercera edición del libro está casi lista y seguramente estará disponible en el 2007. Debo reconocer que esto no sucedió por mérito de este Consejo Directivo, sino por el esfuerzo y dedicación de los autores de los distintos capítulos y, por supuesto, de los editores del libro. Todos ellos lo hicieron de forma desinteresada, ya que donaron sus regalías al Colegio. Esto hace posible que la obra sea un ejemplo para otras especialidades que han realizado, bajo este mismo tenor, textos para sus especialistas.

Durante el 2007 continuaremos fomentando la investigación clínica en los colegiados y en los residentes, con becas y premios para quienes realicen este tipo de actividades y presenten sus trabajos en el XXX Congreso Nacional. También, buscaremos asesorar y, en la medida de lo posible, financiar proyectos de investigación de nuestros colegiados, particularmente en la investigación clínica. Nos queda claro que los internistas mexicanos no sólo transmiten el conocimiento, también lo crean. Sin embargo, ello es una labor ardua que requiere apoyo y el Consejo Directivo 2007 tiene la convicción de proporcionarlo.

Continuaremos con la campaña en pro de la colegiación e invitamos a los internistas que aún no

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

se colegian a hacerlo. A quienes ya lo hicieron, los invitamos a continuar participando en nuestras actividades, ya que necesitamos de la colaboración de todos los miembros del Colegio para consolidar el papel de la medicina interna en América Latina y en el resto del mundo. Con este propósito buscaremos

ventajas adicionales para los miembros colegiados para el crecimiento constante del Colegio de Medicina Interna de México y sus agremiados.

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra

Presidente del Colegio de Medicina Interna de México



Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Jacqueline Jaubert Millat,* Luis Fernando Sánchez Contreras,** Víctor Hugo Morales García,*** Jaime Carranza Madrigal***

RESUMEN

Antecedentes: a pesar de conocer la importante función del endotelio vascular en la homeostasia, en México no existen valores de su función en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Objetivos: obtener valores ultrasonográficos y clínicos de la función endotelial en pacientes con diabetes, hipertensión, dislipidemia o tabaquismo y establecer la exactitud del método clínico vs ultrasonográfico como prueba de referencia.

Pacientes y método: se incluyeron 51 pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Estudio abierto, transversal, comparativo de dos métodos de evaluación de la función endotelial (ultrasonográfico de referencia y clínico; propuesto hace poco). Se detectó disfunción endotelial por los dos métodos y se calculó: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de probabilidad de una prueba positiva y razón de probabilidad de una prueba negativa.

Resultados: después de estimular el endotelio se incrementó el diámetro arterial (4.06 ± 0.6 mm) y el área (13.5 ± 4.2 mm²) ($p < 0.01$). La tensión arterial basal fue de 80.1 ± 12.5 mmHg, las medidas a los 2, 5 y 7 minutos tras estimular el endotelio fueron de 78.8 ± 11.6 , 79.6 ± 11.1 y 79.5 ± 12.1 mmHg, respectivamente, sin significancia estadística. Se identificaron 28 pacientes con disfunción endotelial mediante ultrasonido y 23 con función endotelial normal. Para detectar disfunción endotelial, el método clínico tuvo sensibilidad del 72.4%, especificidad del 40.9%, valor predictivo positivo del 61.7%, valor predictivo negativo del 52.9%, precisión del 58.8%, razón de probabilidad de una prueba positiva del 69.2% y razón de probabilidad de una prueba negativa del 57.1%.

Conclusiones: la función vasodilatadora endotelial es reducida en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El método clínico distingue entre disfunción y función endotelial normal en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: endotelio, factores de riesgo cardiovascular, función endotelial, vasodilatación dependiente de flujo.

ABSTRACT

Background: Although vascular endothelium plays an important role in vascular homeostasis, in Mexico there is no data about endothelial function in patients with cardiovascular risk factors.

Objectives: To obtain ultrasound and clinical values of endothelial function in patients with at least one of the following: diabetes mellitus, hypertension, smoking or dyslipidaemia. A second aim was to determine the accuracy of the clinical method respect to ultrasound evaluation.

Patients and method: Fifty one patients with cardiovascular risk factors were included in an open, transversal, comparative trial in which reference ultrasound method and clinical measurement of endothelial function were carried out simultaneously. To evaluate the accuracy of clinical method to detect endothelial dysfunction sensitivity (S), specificity (E), predictive positive value (VPP), predictive negative value (VPN), accuracy (P), positive test probability rate (RPPP) and negative test probability rate (RPPN) were calculated.

Results: Brachial artery diameter measured by ultrasound increases 4.06 ± 0.6 mm and area by 13.5 ± 4.2 mm² ($p < 0.01$) after endothelial stimulation. Basal diastolic blood pressure (PAD) was 80.1 ± 12.5 mmHg and measurements made at 2, 5 and 7 minutes after endothelial stimulation were 78.8 ± 11.6 , 79.6 ± 11.1 and 79.5 ± 12.1 mmHg, non statistically significant. Clinical method had S 72.4%, E 40.9%, VPP 61.7%, VPN 52.9%, P 58.8%, RPPP 69.2% and RPPN 57.1% to detect endothelial dysfunction.

Conclusions: Endothelial function is decreased in patients with cardiovascular risk factors. Clinical method is able to detect normal and abnormal endothelial function in this kind of subjects.

Key words: cardiovascular risk factors, endothelial dysfunction, endothelium, flow-dependent vasodilation.

El endotelio vascular tiene función importante en la homeostasia vascular.¹⁻⁵ El valor predictivo de su disfunción, en relación con futuros eventos cardiovasculares,⁶ obliga a la evaluación de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El método que se utiliza con mayor frecuencia es la evaluación de la función endotelial; ésta se realiza con la medición ultrasonográfica de cambios en el calibre de la arteria humeral, después de estimular el endotelio mediante hiperflujo experimental e isquemia.⁷ Hace poco se propuso el método de evaluación clínica de la función endotelial por exploración física, la cual mide los cambios en la tensión arterial diastólica de la muñeca tras el estímulo endotelial de la arteria humeral.⁸ En México no existen valores de la función endotelial (determinados por los métodos citados) en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El propósito de esta investigación fue obtener valoraciones ultrasonográficas y clínicas de la función endotelial en pacientes con diabetes, hipertensión, dislipidemias o tabaquismo para establecer la exactitud del método clínico *vs* ultrasonográfico como prueba de referencia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio abierto, transversal y comparativo de dos métodos de evaluación de la función endotelial (ultrasonográfico y clínico). Se incluyeron 51 pacientes (13 hombres y 38 mujeres) con edad promedio de 58.8 ± 12.4 (DE) años. Los pacientes tuvieron, por lo menos, uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, diabetes, dislipidemia o tabaquismo. Aceptaron por escrito participar en el estudio (aprobado por

el Comité de Investigación y Ética institucional). En ellos se evaluó la función endotelial ultrasonográfica y clínicamente. Las valoraciones se realizaron entre las 16:00 y las 17:00 PM con cuatro horas de ayuno a temperatura ambiente (21 y 26° C).

Evaluación ultrasonográfica. Después de cinco minutos de reposo, se colocó al paciente en decúbito supino; en esta posición se realizó la medición del calibre de la arteria humeral, un minuto antes y uno después de ocluirlo con el brazalet del esfigmomanómetro durante cinco minutos (presión de 60 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica basal). Se colocó el transductor de 7.5 mH a 60° en relación con el eje longitudinal del vaso y se midió la velocidad del flujo arterial. Se congeló la imagen cuando coincidió con el QRS del electrocardiograma y se identificó la interfase luz-íntima. Se midió el diámetro y área de la arteria, y se marcó la piel del brazo para la colocación posterior del transductor (en la misma posición). El equipo utilizado fue "ultrasonido Toshiba Sonolayer" de acuerdo con los lineamientos del American College of Cardiologists.⁹

Evaluación clínica. En conjunto con la evaluación ultrasonográfica se midió la tensión arterial diastólica basal (en la muñeca del brazo estimulado) con dos mediciones consecutivas y diferencia entre ellas de 4 mmHg o menor. Así mismo, se midió la tensión arterial diastólica a los 2, 5 y 7 minutos después de liberar la oclusión de la arteria humeral. Se consideraron las diferencias entre la tensión arterial diastólica (obtenida en los tres tiempos) respecto con la basal y se hizo la suma algebraica para determinar la respuesta de la tensión arterial al estímulo endotelial.⁸

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables. Se hizo prueba de la T de student para comparar los valores, antes y después de la estimulación endotelial. La prueba fue de dos colas y pareada o no en función de los datos analizados. El análisis de covarianza se utilizó para comparar los cambios en la tensión arterial diastólica *vs* la basal. Se consideró disfunción endotelial ultrasonográfica al incremento del diámetro de la arteria humeral menor del 10%, y disfunción endotelial clínica a la reducción de la tensión arterial diastólica en la suma final de 4 mmHg o menor respecto con la basal. La determinación de

* Residente de Radiología, Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

** Centro de Diagnóstico Unión, Morelia, Michoacán, México.

*** Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tel.: (01-443) 310510-144, 3120014-144. Fax (01-443) 3263925. E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: abril, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

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

utilidad clínica para detectar los enfermos con disfunción endotelial se calculó por "sensibilidad" mediante la fórmula: verdaderos positivos + falsos negativos. Para distinguir de forma correcta a los pacientes sin disfunción endotelial se calculó la "especificidad" con la fórmula: verdaderos negativos + falsos positivos. Para determinar la probabilidad de disfunción endotelial en los pacientes que dieron positivo con el método clínico, se calculó el "valor predictivo positivo" mediante la fórmula: verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos positivos. Para establecer la probabilidad de ausencia de disfunción endotelial en los pacientes negativos (por el método clínico), se calculó el "valor predictivo negativo" por la fórmula: verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos negativos. Para determinar la proporción global de todas las pruebas que dieron el resultado correcto (ya sea positivo o negativo) se calculó la "precisión" mediante la fórmula: verdaderos positivos + verdaderos negativos / verdaderos positivos + falsos positivos + falsos negativos + verdaderos negativos. Para establecer la probabilidad de detectar un resultado positivo con el método clínico (en pacientes con disfunción endotelial), se calculó la "razón de probabilidad de prueba positiva" mediante la fórmula: sensibilidad / 1 - especificidad. Para determinar la probabilidad de detectar normalidad con el método clínico (en pacientes sin disfunción endotelial), se calculó la "razón de probabilidad de prueba negativa" con la fórmula: 1 - sensibilidad / especificidad.^{10,11} Todos los resultados se expresaron en porcentajes y se consideró al método ultrasonográfico como la prueba de referencia.

RESULTADOS

De los 51 pacientes: 44 fueron hipertensos, 21 diabéticos, 33 dislipidémicos y 15 fumadores. El peso promedio fue de 69.3 ± 10.08 kg, talla de 1.56 ± 0.08 m, índice de masa corporal de 28.4 ± 3.3 , de los cuales 18 tuvieron sobrepeso (IMC >25) y 29 obesidad (IMC >27). El diámetro basal de la arteria humeral fue de 3.7 ± 0.66 mm, el área de 11.9 ± 4 mm² y la velocidad del flujo arterial basal de 0.87 ± 0.31 m/s. Después del estímulo endotelial se corroboró el hiperflujo al medirse flujo arterial de 1.46 ± 0.42 m/s ($p < 0.01$) en el primer minuto, tras liberar la oclusión. El diámetro arterial se incre-

mentó a 4.06 ± 0.6 mm y el área a 13.5 ± 4.2 mm²; ambos estadísticamente significativos ($p < 0.01$). La tensión arterial diastólica basal fue de 80.1 ± 12.5 mmHg, las mediciones a los 2, 5 y 7 minutos (después de liberar la oclusión arterial) fueron de 78.8 ± 11.6 , 79.6 ± 11.1 y 79.5 ± 12.1 mmHg, respectivamente, sin significancia estadística. El porcentaje de aumento en el diámetro de la arteria humeral fue de $8.2 \pm 10.2\%$ y la suma de los cambios en la tensión arterial de -2.4 ± 16.5 mmHg.

Se identificaron 28 pacientes con disfunción endotelial mediante ultrasonido (denominados vasoconstrictores) y 23 con función endotelial normal (denominados vasodilatadores). Para detectar la disfunción endotelial, el método clínico tuvo sensibilidad del 72.4%, especificidad del 40.9%, valor predictivo positivo del 61.7%, valor predictivo negativo del 52.9%, precisión del 58.8%, razón de probabilidad de prueba positiva del 69.2% y razón de probabilidad de prueba negativa del 57.1%.

El cuadro 1 muestra los cambios de diámetro, área y velocidad de flujo arterial después de estimular el endotelio de la arteria humeral; muestra que los incrementos (similares del flujo arterial y la respuesta de la arteria humeral) son significativamente distintos entre vasoconstrictores y vasodilatadores. El cuadro 2 ilustra los cambios en la tensión arterial diastólica, después de estimular la arteria humeral; en éste se observa la disminución de la tensión arterial diastólica en los vasodilatadores, significativamente distinta a la respuesta de los vasoconstrictores.

Cuadro 1. Cambios en la arteria humeral después del estímulo endotelial

	Todos	Vasoconstrictores	Vasodilatadores
Diámetro	0.28 ± 0.33 mm	0.039 ± 0.17 mm	0.57 ± 0.22 mm*
Área	1.57 ± 1.9 mm ²	0.18 ± 1.3 mm ²	3.2 ± 1.1 mm ² *
Velocidad de flujo	0.59 ± 0.34 m/s	0.63 ± 0.34 m/s	0.53 ± 0.34 m/s

* $p < 0.01$ vs vasoconstrictores.

Cuadro 2. Cambios en la tensión arterial diastólica en la muñeca después del estímulo endotelial.

	Todos	Vasoconstrictores	Vasodilatadores
2 min	-1.31 ± 6.8 mmHg	0.96 ± 5.3 mmHg	-4.08 ± 7.5 mmHg*
5 min	-0.49 ± 5.5 mmHg	1.39 ± 4.3 mmHg	-2.7 ± 6 mmHg*
7 min	-0.62 ± 5.6 mmHg	0.96 ± 4.2 mmHg	-2.5 ± 6.5 mmHg

* $p < 0.05$ vs vasoconstrictores.

La figura 1 muestra el porcentaje (del grupo total, vasoconstrictores y vasodilatadores) de cambio en el diámetro de la arteria humeral tras el estímulo endotelial. Se aprecia que los vasoconstrictores tienen respuesta nula de vasodilatación después del estímulo endotelial. La figura 2 muestra la suma de

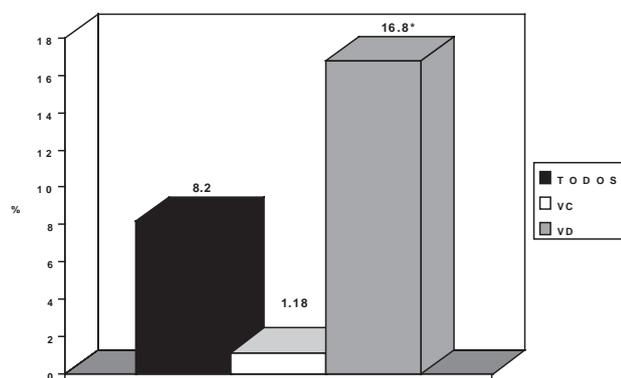


Figura 1. Cambio en el diámetro de la arteria humeral después del estímulo endotelial. VC = vasoconstrictores, VD = vasodilatadores. * = $p < 0.01$ vs VC.

los cambios en la tensión arterial tras el estímulo (del grupo total, vasoconstrictores y vasodilatadores). Se observa que sólo los vasodilatadores tienen franca respuesta de descenso en la tensión arterial, después del estímulo.

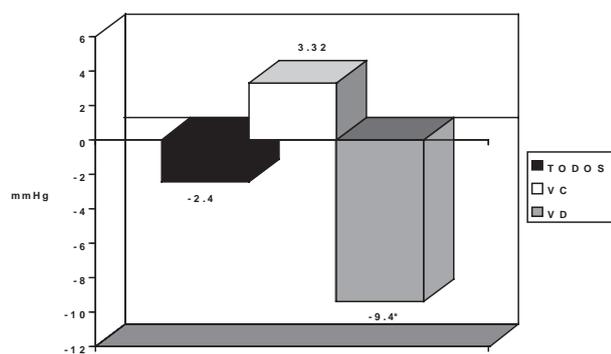


Figura 2. Cambio en la tensión arterial diastólica de la muñeca después del estímulo endotelial. VC = vasoconstrictores, VD = vasodilatadores. * = $p < 0.05$ vs VC.

El método clínico detectó 35 pacientes con disfunción endotelial; 21 por ultrasonografía (13 falsos positivos y 1 falso negativo). Se calculó valor predictivo positivo del 61.7% y precisión del 60%. Los 16 pacientes restantes mostraron función endotelial

normal con el método clínico; en ellos hubo siete con disfunción endotelial ultrasonográfica (falsos negativos), se calculó valor predictivo negativo del 56.2% y precisión del 56.2%.

DISCUSIÓN

La vasodilatación dependiente de flujo (determinada por ultrasonido) es el método de evaluación clínica de la función endotelial utilizado con mayor frecuencia. El procedimiento es satisfactorio en cuanto a confiabilidad, reproducibilidad, analogía con la función endotelial coronaria^{12,13} y valor predictivo implicado con el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores.⁶

Los datos obtenidos en este estudio son los primeros reportes que utilizan el procedimiento de ultrasonografía en pacientes mexicanos con factores de riesgo cardiovascular. Éstos coinciden con lo señalado en la literatura internacional¹⁴ y difieren de los valores descritos en pacientes sanos.⁸ Los pacientes con respuesta de vasodilatación demuestran incremento en el calibre de la arteria humeral, inferior a los valores de pacientes sanos. Quizás refleja la repercusión de los factores de riesgo sobre la función endotelial. La repercusión es mayor en pacientes con respuesta franca de vasoconstricción, porque se ha comprobado la utilidad de la disfunción endotelial como factor pronóstico de eventos coronarios.

La medición del funcionamiento endotelial incrementa los métodos diagnósticos (con valor pronóstico satisfactorio) en el tratamiento de pacientes con alto riesgo cardiovascular. La técnica permitirá evaluar la influencia de las intervenciones terapéuticas en la fisiopatología de la aterosclerosis (como disfunción endotelial).

Este método de exploración física permite al clínico (en especial al de primer contacto y que no cuenta con suficiente tecnología médica) tener idea de la función endotelial de sus pacientes, ya que lo hace más intensivo en el diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. Las posibilidades de éxito para la prevención de eventos cardiovasculares (secundarios a los principales factores de riesgo cardiovascular) serán mayores. En este sentido, el método clínico propuesto en voluntarios sanos, comparado

con el método más utilizado como referencia, tiene resultados satisfactorios en pacientes afectados. Los datos muestran valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo muy buenos para tratamientos propedéuticos. Al igual que en el método ultrasonográfico, los cambios obtenidos con el método clínico (en los enfermos) son menores que los encontrados en estudios previos con voluntarios sanos.

Los datos indican que el método clínico es más sensible para detectar disfunción endotelial, que para detectar normalidad. Estos resultados contrastan con los reportes de pacientes sanos, cuya prueba de sensibilidad fue mayor al detectar normalidad y no así disfunción. Las diferencias implican que la disfunción endotelial es menos frecuente en los voluntarios sanos en comparación con los pacientes afectados por factores de riesgo cardiovascular.

Se propone que médicos y técnicos, adscritos a los servicios de imagen de los hospitales de México, se capaciten en la evaluación ultrasonográfica de la función endotelial. Además de ampliar las posibilidades de asistencia médica de calidad, se tendrá un elemento de referencia para futuras investigaciones sobre los métodos de evaluación general del funcionamiento endotelial.

Se concluye que la vasodilatación dependiente de flujo (como medida de la función endotelial) es reducida en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, en comparación con los reportes de pacientes sanos. El método clínico también distingue entre disfunción y función endotelial normal en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular; por lo tanto, es buena técnica de exploración física para estimar la función del endotelio en pacientes sanos y enfermos.

REFERENCIAS

1. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3:2007-18.
2. Lieberman E, Knab S, Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994;90(Suppl 1):1-138.
3. Joannides R, Haefeli W, Linder L, Richard V, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. *Circulation* 1995;91:1314-9.
4. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
5. Simionescu N, Simionescu M. *Endothelial cell biology in health and disease*. New York: Plenum Press, 1988.
6. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-15.
8. Carranza J, Sánchez LF. Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. *Med Int Mex* 2005;21:171-5.
9. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
10. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad McMaster, Hamilton-Ontario, Canadá. Como leer revistas médicas. II. Para aprender sobre una prueba diagnóstica. *Rev Inv Clin* 1988;40:73-83.
11. Greenhalgh Trisha. Artículos que describen pruebas diagnósticas o de detección sistemática. En: *Las bases de la Medicina Basada en Evidencias. Cómo leer un documento*. BMJ Publishing Group 2001;pp:101-15.
12. Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter, Georgakopoulos D, et al. Non invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-53.
13. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
14. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suárez DH, Kura M, et al. Evaluación de la función endotelial por ecoDoppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:523-32.



Factores de riesgo cardiovascular en la población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX Ila

Agustín Lara Esqueda,* Eduardo Meaney,** Guillermo M. Ceballos Reyes,*** Juan Asbun Bojalil,*** María Esther Ocharán Hernández,*** Marisol Núñez Sánchez,*** Alejandra Meaney,** Óscar Velázquez Monroy,**** Juan Verdejo Paris,¹ Patricia Uribe,² Roberto Tapia Conyer³

RESUMEN

Antecedentes: la rápida transición epidemiológica que ocurre en México desde hace varias décadas ha aumentado la importancia de las enfermedades crónico-degenerativas, en particular, las de origen cardiovascular. Factores como la hipertensión arterial sistémica, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, los estados disglucémicos y la obesidad son determinantes de enfermedad cardiovascular.

Objetivo: conocer los factores de riesgo cardiovascular, obesidad, hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia de las mujeres mexicanas.

Participantes y métodos: se analizaron los registros de 164,656 mujeres participantes en una encuesta epidemiológica creciente, con rangos de edad entre 20 y 80 años (promedio de 43.8 ± 12.7 años), realizada en las ciudades de México, Guadalajara, Monterrey, Puebla, León y Tijuana, entre los años 2002-2004. Se determinó el índice de masa corporal, la tensión arterial, la colesterolemia total y la concentración de la glucemia en la sangre capilar. Se obtuvo el promedio y la desviación estándar de cada una de las variables por cada año de edad de las participantes.

Resultados: el índice de masa corporal aumentó progresivamente de los 20 a los 60 años de edad y luego decreció. El 80% de las mujeres entre 45 y 65 años de edad eran obesas. La frecuencia de hipertensión arterial fue de 13%. Los valores de la presión arterial tienen una correlación directa y sostenida con la edad. La diabetes se encontró en 10% de las pacientes y en 14% hubo glucemia alterada de ayuno. La colesterolemia tuvo un comportamiento similar, aumentando progresivamente hasta los 55 años de edad y decreciendo después. Las proporciones de hipercolesterolemia fronteriza y definitiva fueron 28 y 13%, respectivamente.

Conclusiones: pese a la relativa juventud de la mayoría de las participantes, la frecuencia de los factores de riesgo analizados es alta.

Palabras clave: factores de riesgo cardiovascular, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia.

ABSTRACT

Background: The fast epidemiological transition that occurred in Mexico for several decades has increased the importance of the chronic-degenerative diseases, particularly, those of cardiovascular origin. Factors as the systemic arterial hypertension, hypercholesterolemia, smoking, disglucemic condition and obesity are determinants of cardiovascular illness.

Objective: To know the cardiovascular risk factors, obesity, hypertension arterial, diabetes and hypercholesterolemia of the Mexican women.

Participants and methods: 164,656 female patients recruited in a growing epidemiological survey, aged 20-80, were studied. The sample was formed by 140,017 individuals, aged 44 ± 13 years and with a gender distribution of 42% men and 58% women, from six Mexican cities (Mexico City, Guadalajara, Monterrey, Puebla, Leon and Tijuana). The frequencies of obesity, hypertension, smoking, total cholesterol and glucose in capillary blood, were estimated.

Results: Obesity or overweight was found in 71.9% of the participants. Hypertension was found in 26.5% of them, and the proportions of awareness, treatment and control for this disease were 49.3, 73 and 36%, respectively. Prevalence of hypertension increased with age, it was higher in men younger than 60 years old, but in more aged individuals was higher in women. Hypercholesterolemia was found in 40% of the persons, and cholesterolemia ≥ 240 mg/dL was significantly higher in women; 35.5% of men and 18.1% of women smoked. In 10.4% of participants was found diabetes mellitus type 2. There were significant Pearson's correlations between body mass index and blood pressure; hypertension and glucose levels, and hypertension and total cholesterol concentrations.

Conclusion: It is concluded that this population faces a high cardiovascular risk profile, and a great probability of the occurrence of metabolic syndrome.

Key words: cardiovascular risk factors, systemic arterial hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, obesity.

La rápida transición epidemiológica que ocurre en México desde hace varias décadas ha hecho disminuir la prevalencia y la mortalidad de las enfermedades llamadas “de la pobreza” (diarreas infantiles, paludismo y tuberculosis, entre otras), que en la primera mitad del siglo pasado fueron las primeras causas de mortalidad general en el país, y concomitantemente, ha aumentado la importancia de las enfermedades crónico-degenerativas, en particular de las de naturaleza cardiovascular. La cardiopatía isquémica, por ejemplo, es la segunda causa de mortalidad general en México,¹ sólo debajo de la diabetes mellitus, aunque en los hombres es la primera causa de muerte. El aumento de la incidencia de este padecimiento es consecuencia directa de la mayor prevalencia de los precursores del proceso ateroscleroso, los llamados factores de riesgo aterogénico, como la hipertensión arterial sistémica, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, los estados disglucémicos y la obesidad. Estos factores son algunos de los determinantes más importantes de enfermedad cardiovascular, tanto por su extendida prevalencia como por su poder vasopatogénico.² Todos estos padecimientos pertenecen al grupo de enfermedades llamadas “de la civilización”, resultado de un complejo entramado de alteraciones genéticas cuyo papel patogénico necesita ser expandido por factores de origen ambiental.³ En ese contexto, los profundos cambios de todo orden acaecidos en nuestro país en

los últimos decenios han alterado drásticamente la pirámide poblacional, la proporción de la población urbana, el tipo de alimentación, el perfil somatométrico y el consumo masivo de tabaco y alcohol. Estas modificaciones explican el incremento de la prevalencia de los factores aterogénicos, particularmente en la población de las grandes urbes de México.

Diversas investigaciones más o menos recientes⁴⁻⁸ han puesto de manifiesto la creciente importancia epidemiológica de la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia, la diabetes mellitus tipo 2 y el tabaquismo, condicionantes primarios de enfermedad vascular y de sus complicaciones parenquimatosas, mortales o discapacitantes. No obstante, la extraordinaria heterogeneidad de la sociedad mexicana contemporánea, expresada en este contexto por la existencia de diferentes perfiles de riesgo entre las distintas regiones geográficas del país, entre los segmentos rurales y urbanos de la población, y entre las diversas clases y estamentos sociales de una misma localidad o región geográfica, dificulta que una sola encuesta, aunque haya sido practicada en una muestra probabilística, refleje por completo las complejas variaciones de los perfiles de riesgo y el comportamiento epidemiológico de las emergentes enfermedades crónico-degenerativas en México. Además, los cambios socioculturales imprimen una gran velocidad al brote epidémico de estos padecimientos, por lo que es necesario detectar las modificaciones del perfil epidemiológico en el corto plazo. Es ahí donde radica la importancia de investigaciones como la que a continuación se describe. Los estudios FRIMEX (factores de riesgo en México) analizan el comportamiento de algunos factores de riesgo cardiovascular en una gran muestra no probabilística de la población de algunas de las ciudades más pobladas de nuestro país. Los datos pertenecen a una encuesta progresiva administrada por el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección del Programa de Salud del Adulto y el Anciano de la Secretaría de Salud, cuyos análisis parciales han sido realizados por diferentes investigadores. En el primer estudio se revisaron los datos de los primeros 100,000 sujetos encuestados (Verdejo Paris J, comunicación personal) y en el segundo, la información de alrededor de 120,000 individuos.⁹ La siguiente publicación englobó los datos de más de 140,000 individuos.¹⁰

* Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Dirección del Programa de Salud, Salud del Adulto y el Anciano. Secretaría de Salud.

** Unidad Cardiovascular del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

*** Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional.

**** Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Secretaría de Salud.

¹ Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez.

² Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva.

³ Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud. Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Eduardo Meaney. Unidad Cardiovascular, Hospital 1º de Octubre, ISSSTE. Avenida Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07300, México, DF. Tel.: 1055-0587, Fax: 5754-4512.

E-mail: lalitomini@prodigy.net.mx

Recibido: julio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

En este informe se analiza la población femenina de esta creciente base de datos y se funda en los 164,656 registros de mujeres de 20 a 80 años de edad.

PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Los sujetos examinados forman parte de una muestra de conveniencia que se obtuvo al encuestar en sitios públicos de seis grandes ciudades mexicanas, a individuos de uno y otro sexo, mayores de 18 años, que voluntariamente decidieron participar. Este informe sólo consideró a los participantes del género femenino. En el intervalo de los años 2001 al 2004, se apostaron varias unidades móviles en diferentes sitios de seis de las ciudades más pobladas del país: la Ciudad de México, Guadalajara, Monterrey, Puebla, León y Tijuana. También se establecieron algunos centros fijos de detección en diferentes plazas y centros comerciales. Los servidores de estas unidades (médicos generales, enfermeras y dietistas) se capacitaron para la recolección estandarizada de datos y mediciones antropométricas. Se recogieron primero los datos demográficos (edad y género) y luego los somatométricos de los participantes. El peso, expresado en kilogramos (kg), se obtuvo con una balanza clínica y la estatura, en metros (m), con el escalímetro de la misma. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso sobre la estatura al cuadrado ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$). De acuerdo con los estándares internacionales, se consideraron tres categorías: normal, sobrepeso y obesidad, si el IMC era menor de 25, entre 25 y 29.9, o igual o mayor de 30.¹¹ La tensión arterial se midió con esfigmomanómetros de mercurio, siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial,¹² cuyas recomendaciones coinciden con las de diversos documentos nacionales e internacionales.^{13,14} Se tomaron el primero y el quinto ruidos de Korotkoff para la determinación de las tensiones sistólica y diastólica, respectivamente (PAS y PAD). La tensión diferencial o del pulso (PP) se obtuvo sustrayendo al valor de la sistólica el de la diastólica. Con un aparato Accutrend® de química seca, que utiliza la técnica enzimática, se midieron en la sangre capilar el colesterol total (CT) y la glucemia (con ayuno al menos de cinco horas).

Con base en lo anterior, se establecieron las siguientes categorías diagnósticas: se consideraron hipertensos todos los sujetos con cifras de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg, o bien, independientemente de estas cifras, los individuos que tomaban regularmente fármacos antihipertensivos. De acuerdo con los lineamientos del III Panel de Tratamiento de Adultos¹⁵ (ATP III, por sus siglas en inglés), que es parte del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (en inglés NCEP), auspiciado por los Institutos de Salud de Estados Unidos, se calificó como hipercolesterolemia cuando la concentración sérica del colesterol total (CT) fue ≥ 200 mg/dL (hipercolesterolemia fronteriza con colesterol total entre 200 y 239 mg/dL e hipercolesterolemia definitiva, con cifras ≥ 240 mg/dL). Los consumidores regulares de cualquier cantidad de tabaco fueron considerados fumadores. Según algunos criterios de la American Diabetes Association y de la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes,^{16,17} se definió como diabéticos a todos los individuos que admitían serlo y eran usuarios regulares de hipoglucemiantes, independientemente de las cifras de glucemia, y también a los que se les encontró glucemia ≥ 126 mg/dL o ≥ 200 mg/dL, tras un periodo de ayuno de por lo menos ocho horas.

Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias, promedios y desviaciones estándar para describir el comportamiento de las diferentes variables estudiadas. Se estimó el coeficiente cuadrático de correlación (r^2) para detallar la relación de las variables de tensión arterial, de índice de masa corporal, de colesterol total y de glucemia con respecto a la edad. Se calcularon las ecuaciones de regresión cuadrática para cada una de las relaciones. Se consideró para estas correlaciones el valor promedio y la desviación estándar de cada año de edad, a partir de los 20 hasta los 80.

RESULTADOS

Datos demográficos

La encuesta progresiva lleva hasta la fecha más de 300,000 registros de individuos, tanto hombres como mujeres. Este análisis comprendió 164,656 registros de participantes femeninas de la encuesta, con eda-

des entre 20 y 80 años. La población de la muestra era relativamente joven, con edad promedio de 43.8 ± 12.7 .

Índice de masa corporal

La figura 1 muestra la relación entre los valores numéricos del índice de masa corporal (IMC) y el promedio de cada año de edad. El índice aumentó progresivamente desde los 20 a los 60 años; si se hace abstracción de las edades más avanzadas, hasta los 60 años, la relación entre la edad y éste fue lineal, con una r^2 de 0.94. El IMC comenzó a disminuir a partir de los 60 años, como corresponde a la conocida reducción de la masa corporal (sarcopenia) en la vejez. En forma similar, en la figura 2 se observa que la proporción de personas con sobrepeso y obesidad fue aumentando paulatinamente hasta los 60 años y después empezó a disminuir.

Es de particular importancia señalar que ya desde los primeros años de edad, el porcentaje de personas con sobrepeso u obesidad excedió 20% del total. A partir de los 35 años, la mitad de las mujeres de la muestra tenían peso anormal, llegando esta proporción casi a 80% entre los 45 y los 65 años.

Hipertensión arterial sistémica

La frecuencia observada de hipertensión arterial sistémica en la población de la encuesta fue de 13%. En la figura 3 se observa el comportamiento de las

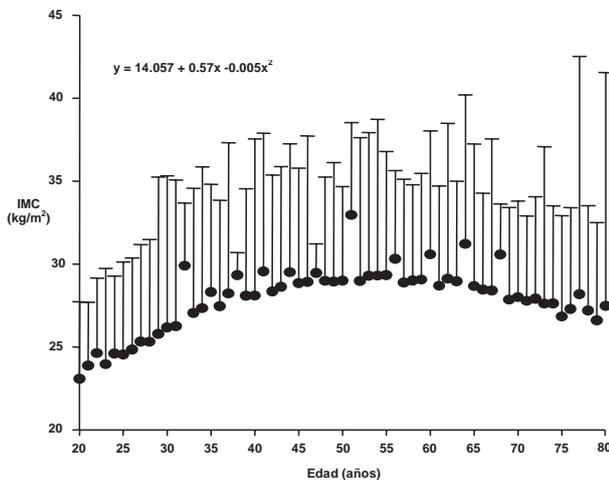


Figura 1. Índice de masa corporal (IMC) promedio para cada año de edad y desviación estándar.

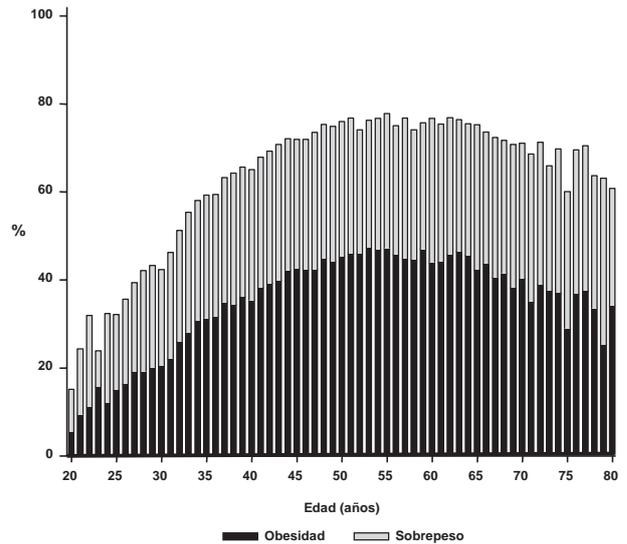


Figura 2. Porcentaje de obesidad y sobrepeso para cada año de edad.

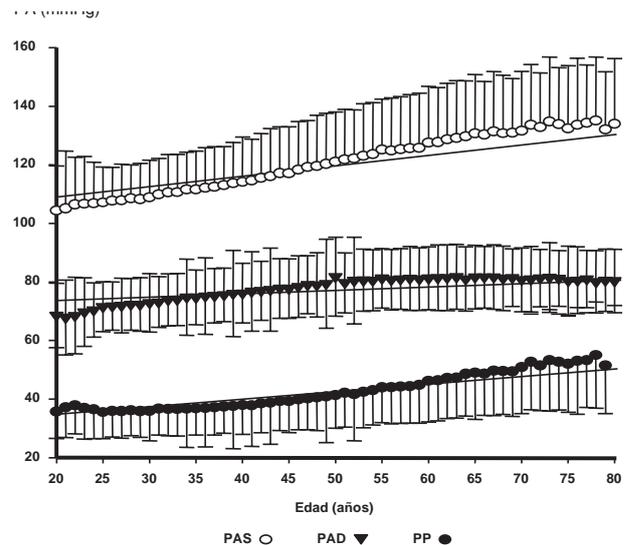


Figura 3. Valores promedio y desviación estándar para cada año de edad. PA: tensión arterial; PAS: tensión arterial sistólica; PAD: tensión arterial diastólica; PP: tensión del pulso o diferencial.

tensiones arteriales sistólica, diastólica y diferencial con respecto a la edad. A diferencia de las otras variables consideradas en este estudio, donde la correlación lineal con la edad sólo se apreció hasta los 60 años, la tensión arterial mantuvo esta relación a lo largo de toda la escala de edades. Este hecho es particularmente patente tratándose de la tensión arterial sistólica y la tensión diferencial, con coeficientes r^2 de 0.97. El aumento de esta última se debió, sobre

todo, a la elevación de la tensión arterial sistólica, de acuerdo con el conocido mecanismo de la senescencia vascular vinculada con mayor rigidez de los vasos elásticos.¹⁸

Glucemia

En casi 10% de las participantes se encontraron glucemias ≥ 125 mg, lo que concuerda con los datos de las encuestas nacionales más recientes. Un 14.29% de las mujeres tuvo glucemias de ayuno prolongado entre 100 y 125 mg/dL, uno de los rasgos prediabéticos asociados con la obesidad. La figura 4 muestra que la glucosa plasmática tuvo un comportamiento similar al del índice de masa corporal, con aumento dependiente de la edad. La relación entre las cifras de glucemia capilar y la edad fue lineal hasta los 60 años, con una r^2 de

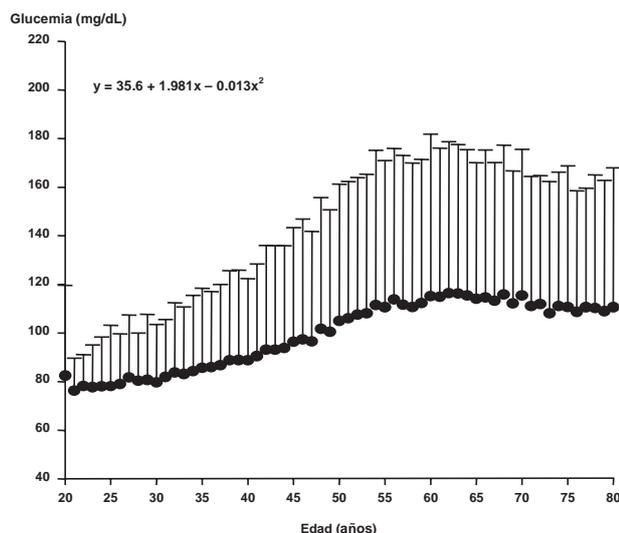


Figura 4. Glucemia capilar promedio y desviación estándar para cada año de edad.

0.94. El promedio por año de edad no rebasó los 100 mg/dL, hasta más allá de los 65 años. La figura 5 indica, sin embargo, que desde edades muy tempranas hubo un porcentaje importante de diabetes y de disglucemia de ayuno en la población femenina encuestada. La proporción tanto de glucemia alterada como de diabetes aumentó al máximo a los 60 años. En las edades intermedias, la disglucemia y la diabetes afectaron hasta 40% de la población encuestada y después de los 60 años de edad la frecuencia de diabetes fue de 20%.

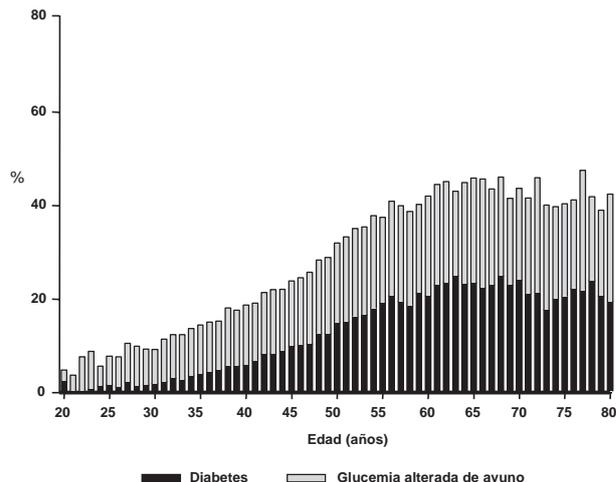


Figura 5. Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus y glucemia alterada de ayuno en cada año de edad.

Colesterol

La colesterolemia se comportó como la mayor parte de las otras variables estudiadas, elevándose paulatinamente desde edad temprana hasta los 50 años y disminuyendo después en forma constante (figura 6). Como en otras variables analizadas, desde los 20

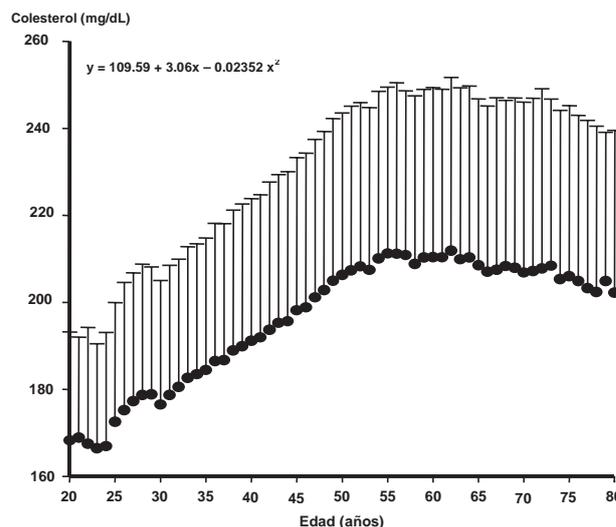


Figura 6. Promedio y desviación estándar de la colesterolemia total en la sangre capilar por año de edad.

a los 55 años de edad, la correlación entre las cifras de colesterol y la edad fue lineal, con un coeficiente r^2 de 0.96. Hubo, sin embargo, gran dispersión de los datos en torno a los valores promedio. Las proporciones de personas con colesterol total fron-

terizo y elevado fueron 28 y 13%, respectivamente (figura 7).

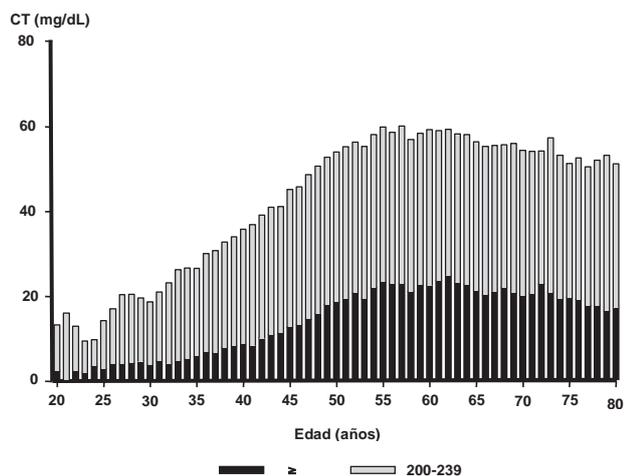


Figura 7. Porcentaje de personas con colesterolemia fronteriza (200-239 mg/dL) o definitiva (≥ 240 mg/dL) total por año de edad.

DISCUSIÓN

Los factores independientes de riesgo vascular (hipertensión arterial sistémica, diabetes, dislipidemia y tabaquismo) son problemas torales de salud pública en gran parte de los países desarrollados^{18,19} y en un amplio segmento de las naciones de economía emergente, como México²⁰ y el resto de los países latinoamericanos, donde el problema es mayor debido a la deficiente información epidemiológica disponible.

Pese a los grandes esfuerzos desarrollados en los últimos años para conocer al detalle el cambiante panorama epidemiológico de estos factores y de sus complicaciones parenquimatosas, es necesario realizar más investigaciones en nuestro país, sobre todo mediante estudios de cohortes. Las encuestas probabilísticas son costosas y logísticamente complicadas, de manera que sólo los órganos gubernamentales pueden llevarlas a cabo. Aun así, no basta con que los individuos que conforman la muestra sean seleccionados al azar, el conglomerado muestral debe, además, representar bien a toda la comunidad, en tiempo y espacio, en composición étnica, en pertenencia a las diferentes clases sociales, etc. La rápida transición epidemiológica obliga, también, a actualizar los datos a corto plazo, ya que la información de una encuesta,

pasados pocos años, puede no simbolizar ya la cambiante situación epidemiológica del país.

La muestra que presenta este estudio no es probabilística y esto limita las conclusiones del análisis y puede introducir sesgos y errores en la estimación de los datos. Aun así, el tamaño tan grande de la muestra, y el hecho de que todas las participantes fueran mujeres adultas mayores de 20 años de edad y habitantes de urbes pobladas, debe darle a los resultados de esta encuesta un valor relativo, sobre todo porque muchos de los hallazgos son similares a los datos aportados por otras fuentes documentales. Las participantes eran jóvenes, hecho que debe tomarse en cuenta a la hora del análisis del comportamiento de algunos de los factores de riesgo. Alrededor del 20% de las participantes pertenecía al grupo de edad de 20 a 35 años y la participación de mujeres de 60 años de edad o más fue menor de 5% del total de la muestra.

Esta investigación reveló lo que otras fuentes han señalado de manera constante: el aumento de la prevalencia de la obesidad en la población mexicana.^{21,22} En este estudio, el promedio del índice de masa corporal por encima de 25 se observó desde los 28 años. Los máximos valores de este índice se apreciaron entre los 45 y los 60 años de edad. Después de los 30 años, 30% de las mujeres tenían peso anormal y este fenómeno se fue acentuando con la edad hasta alcanzar las máximas proporciones entre los 55 y los 65 años. Fue un hecho preocupante que en la edad madura casi 80% de las participantes tenían sobrepeso u obesidad y aunque estas anomalías decayeron en edades más avanzadas, más del 50% de las ancianas tenían peso anormal. Son bien conocidas las relaciones entre la obesidad y diversas comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y las arritmias ventriculares, entre otros trastornos cardiovasculares, amén de otras afecciones osteoartromusculares, neurológicas, hepatobiliares y psicológicas, vinculadas con la obesidad, principalmente con la secundaria a adiposidad abdominal.²³⁻²⁵

El estudio mostró de nuevo la consabida relación entre el aumento de la tensión arterial y la edad. La tensión arterial fue la única variable en esta encuesta que tuvo una relación lineal con la edad a todo lo largo de la escala. La pendiente de esta relación lineal fue

más pronunciada en la tensión arterial sistólica y en la diferencial que en la diastólica. Se sabe que los cambios senescentes de las arterias elásticas en la vejez son el principal detonante de la elevación progresiva de la tensión arterial sistólica;²⁶ por lo tanto, el aumento de la tensión diferencial expresa simplemente el incremento paulatino de la primera. La hipertensión arterial sistólica aislada (HASA), reconocida por los consensos europeos y soslayada por el estadounidense (JNC VII), es una afección debida generalmente a aterosclerosis senescente/calcinótica, que se observa en sujetos de edad avanzada.²⁷ Por ello es prevalente en las sociedades envejecidas, como las europeas, y relativamente poco habitual en comunidades con predominio de población joven. La tendencia lineal del aumento de la tensión arterial en función de la edad; sin embargo, señala claramente que en la medida en que nuestra población envejezca, la incidencia de la HASA irá elevándose. La frecuencia de hipertensión arterial sistémica de cualquier tipo en la muestra fue de 13.04%, cifra diferente a la informada por otras fuentes documentales. Esta variación probablemente refleja la edad preponderante en la población de la muestra.

La disglucemia también tuvo una relación lineal con la edad hasta los 60 años. En los grupos de menor edad, cerca de 10% de las mujeres tenían glucemias de ayuno alteradas y un pequeño pero creciente porcentaje ya eran diabéticas. En el acmé del fenómeno, a los 60 años de edad, casi 20% eran diabéticas y más de 40% tenían disglucemia de ayuno. Se sabe que la población mexicana es particularmente proclive a sufrir diabetes mellitus tipo 2 y su posible precursor, el síndrome metabólico.^{28,29} En la ENSA 2000,²⁰ la prevalencia ponderada de diabetes en la población mexicana de 20 a 69 años de edad fue de 10.7%. Se encontró una incidencia creciente en los grupos de mayor edad, de modo que después de los 50 años la prevalencia fue superior a 20%. Las observaciones realizadas en México por Aguilar-Salinas²⁸ indican que la incidencia de diabetes es mayor en las mujeres que en los hombres en el grupo de edad de 60 a 69 años. Pese a las limitaciones ya expuestas del estudio FRIMEX, la frecuencia de sujetos con cifras de glucemia ≥ 126 mg/dL fue del orden de 10%, muy parecida a la encontrada en la ENSA 2000.

La distribución de la concentración de colesterol total, de acuerdo con los grupos preestablecidos del

ATP III,¹⁵ muestra que en esta población, alrededor de 40% de los individuos encuestados tenía hipercolesterolemia. Por razones logísticas y económicas no se determinó todo el perfil lipídico en las mujeres de la encuesta. Como en cualquier forma, el C-LDL es la porción más importante del colesterol total, la concentración de este último da una idea aproximada e indirecta de las concentraciones del primero. Además, aunque las mediciones con técnica seca en la sangre capilar son excelentes recursos para el escrutinio poblacional de la colesterolemia, hay que reconocer que los cálculos en la sangre venosa son evidentemente más precisos y confiables. Pese a todos estos óbices, los datos de la encuesta señalan que la colesterolemia deseable (< 200 mg/dL) se observó más en las personas jóvenes, y que la proporción de hipercolesterolemia iba en aumento progresivo con la edad, hasta la vejez. También la relación entre el colesterol total y la edad fue lineal hasta los 55 ó 60 años. En estas edades, la hipercolesterolemia afectó a 60% de la población, aunque la proporción ≥ 240 mg/dL no alcanzó a 20% de la muestra estudiada. Después de los 60 años de edad se notó disminución de este padecimiento, lo que puede significar que las ancianas hipercolesterolémicas ya habían fallecido, víctimas de las complicaciones de la afección, particularmente por episodios coronarios, o que la población longeva incluida en el estudio representaba a los individuos que llegaron a estas edades precisamente por tener menor concentración de colesterol total.

En conjunto, la encuesta FRIMEX IIa señala algunos de los rasgos del perfil de riesgo que distinguen a esta muestra de la población urbana mexicana contemporánea, que son consecuencia de los profundos cambios de toda índole que han ocurrido en el país en las últimas décadas. La elevada prevalencia de los factores mayores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, estados disglucémicos y obesidad, presagian un aumento en el número de casos de episodios vasculares en los territorios coronario, cerebral y periférico.

Los datos de sobrepeso y obesidad no concuerdan con los de los estudios en los que la obesidad se define por un índice de masa corporal ≥ 27 aconsejada por la Norma Oficial Mexicana,³⁰ porque se considera que la definición de obesidad a partir del valor del IMC ≥ 30 ,

aceptado por diversos documentos internacionales,^{31,32} es más correcta, sobre todo a la luz de las recientes observaciones hechas en nuestra población.^{33,34} El análisis de los datos también indica, cuando se comparan los resultados con otras fuentes, la heterogeneidad de la población mexicana y la dificultad de representar, por medio de una encuesta, la compleja transición epidemiológica del país.

En México hasta ahora se ha privilegiado, a la usanza de Estados Unidos, la vía de atención del daño, que exige elevados desembolsos y una infraestructura costosa y elaborada. En el mejor de los casos, algunos de estos tratamientos son, aunque salvadores de vidas, básicamente paliativos. Es urgente establecer a todos los niveles, y con la participación de autoridades federales, estatales y municipales, de las sociedades médicas, de los organismos sociales, de los medios de comunicación masiva, y de la sociedad en su conjunto, una serie de medidas preventivas, de promoción de la salud y educativas, que en el corto y mediano plazo permitan detener o abatir las crecientes tasas de mortalidad y morbilidad de las enfermedades vasculares.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a todo el personal que participó en las unidades móviles de detección para el levantamiento de la encuesta, a todos los miembros del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud, a la Sociedad Mexicana de Cardiología, a la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, a la Facultad de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, así como al apoyo irrestricto de Pfizer de México.

REFERENCIAS

1. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2003. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud, México. Salud Publica Mex 2005;47:171-87.
2. Lara A, Gaxiola S, Meaney-Mendiolea E. Epidemiología. En: Meaney-Mendiolea E, Cantú-Brito Carlos G, Gaxiola E, Arauz A, editores. Recomendaciones del grupo mexicano Interdisciplinario para el Estudio de la Aterotrombosis. Gac Med Mex 2006;142 (suppl 1):S1-S9.
3. Lieberman IS. Evolutional genetics and diseases of civilization. J Evol Biochem Physiol 2003;41:233-9.
4. Posadas Romero C, Sepúlveda J, Tapia Conyer R, Magos C, et al. Valores de colesterol sérico en la población mexicana. Salud Publica Mex 1992;34:157-67.
5. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, 1994.
6. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones, México, DF, 1998.
7. Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Grupo ENSA 2000, Attié F, et al. Hipertensión arterial en México. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex 2002;72:71-84.
8. Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, et al. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): consolidación mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Cohorte nacional de seguimiento. Arch Cardiol Mex 2005;75:96-111.
9. Lara A, Rosas M, Pastelín G, Aguilar C, Attié F, Velázquez Monroy O. Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. Arch Cardiol Mex 2004;74:231-45.
10. Meaney E, Lara-Esqueda A, Vela A, Martínez-Marroquín Y, López V, Meaney A, et al. Hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular en una muestra de población de seis ciudades mexicanas. El estudio FRIMEX. En prensa.
11. Velásquez Monroy O, Lara Esqueda A, Tapia Olarte F, Romo López L, Carrillo Toscano J, Colín Cario M. Medidas clínicas y antropométricas en el adulto y el adulto mayor. Manual de procedimientos para las mediciones. Programa de salud del adulto y el anciano. México: Secretaría de Salud, 2004;p:33.
12. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
13. American Heart Association. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. Report of a special task force appointed by the steering committee. Circulation 1988;77:501B-514B.
14. Hernández y Hernández H, Meaney Mendiolea E, Skromne Kadlubik D. Estudio del hipertenso. Historia clínica. Exámenes de laboratorio y gabinete. En: Hernández y Hernández H, Meaney Mendiolea E, Navarro Robles J, editores. III Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Sistémica. Rev Mex Cardiol 2005;16:15-18.
15. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2005;28(suppl 1):S37-S42.
17. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.
18. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation 1997;95:2329-31.
19. Smith SC Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2001;38:1581-3.
20. Velásquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Grupo ENSA 2000, Sánchez-Castillo C, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Inst Cardiol Mex 2003;73:62-77.

21. Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in México: Rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr* 2002;5 (1A):113-22.
22. Sánchez Castillo CP, Velázquez Monroy O, Berber A, Lara Esqueda A, Tapia Conyer R, James WP, et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Survey 2000. *Obes Res* 2003;11:442-51.
23. Khaodhiar L, McCowen KC, Blackburn GL. Obesity and its comorbid conditions. *Clin Cornerstone* 1999;2:17-31.
24. Webber J. The comorbidities of obesity. *Pract Diabetes Int* 2001;18:293-96.
25. Uwaifo GI. Obesity. eMedicine. www.emedicine.com/med/topic1653.htm (agosto 15, 2006).
26. Meaney E, Samaniego V, Soltero E, González V, et al. Vascular dynamics in isolated systolic arterial hypertension. *Clin Cardiol* 1993;16:614-8.
27. Olutade B, Hall WD. Systolic hypertension in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1997;22:405-48.
28. Aguilar Salinas CA, Rojas R, Gómez Pérez FJ, García E, et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002;113:569-74.
29. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
30. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para el tratamiento de la obesidad.
31. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva. WHO 1995. WHO Technical Report No.854.
32. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
33. Lara Esqueda A, González Chávez A, Amancio Chassin O, Arceo Guzmán M, et al. Herramientas para predecir el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles: un análisis más del estudio de las seis ciudades en México. *Med Int Mex* 2005;21:266-72.
34. Sánchez Castillo CO, Velásquez Monroy O, Lara Esqueda A, Sepúlveda J, Tapia Conyer R, James WP. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity—results of the Mexican National Health Survey 2000. *Public Health Nutr* 2005;8:53-60.

Referencia de bolsillo para médicos 10ª ed.

696 pág. 13.75 x 21 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5642-6

AUTOR: GOMELLA, L. The Bernard W. Godwin, Jr., Professor and Chairman, Department of Urology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.

Referencia de bolsillo para médicos parte de un programa de 1978 de la Universidad de Kentucky desarrollado por los mismos estudiantes para ayudar a sus compañeros y a las generaciones futuras a la transición de los años preclínicos a los clínicos. Este programa denominado "Scut Monkey", ha desarrollado una vía de comunicación estudiante-estudiante al paso de los años, con información esencial de "cómo sobrevivir en internado", con énfasis en la información esencial para el tratamiento diario efectivo del paciente e información paso a paso sobre el interrogatorio y la exploración física; el diagnóstico diferencial; pruebas clave de laboratorio y gabinete y procedimientos en la cama del paciente.

También respuestas obligadas sobre técnicas de sutura, nutrición parenteral total, atención respiratoria, ECG, cuidados intensivos y emergencias. Incluye un capítulo de "medicamentos" con más 1,000 fármacos de uso frecuente con dosis pediátricas y para adultos, así como datos clave para la prescripción.

Asimismo, incluye una cobertura actualizada de los protocolos terapéuticos vigentes, abriendo así la posibilidad de que los residentes y especialistas obtengan información esencial rápidamente en el momento preciso, uniéndose a este esfuerzo de un grupo de estudiantes que desde hace más de 20 años han logrado mantenerse a la altura de las grandes obras de la medicina moderna.

Relación entre los grados de depresión y las alteraciones de las concentraciones de calcio sérico

María Isabel Benítez Benítez,* José Juan Lozano Nuevo*

RESUMEN

Antecedentes: se han realizado diversos estudios donde se menciona la probable relación entre las alteraciones en las concentraciones de calcio y la depresión (incluso con intento suicida).

Objetivo: determinar si existe relación entre el grado de depresión y las alteraciones de las concentraciones de calcio sérico.

Pacientes y método: se incluyeron 50 pacientes del Hospital General Ticomán que tenían entre 18 y 82 años de edad. Eran de uno y otro sexo y se les diagnosticó el grado de depresión de acuerdo con la escala de Beck. Para evaluar la relación entre el grado de depresión y la alteración de las concentraciones de calcio se midió la concentración sérica de calcio total y se realizó la prueba de Spearman.

Resultados: se incluyeron 50 pacientes: 24 mujeres (48%) y 26 hombres (52%). De estos pacientes, 17 tenían depresión leve, 17 depresión moderada y 16 depresión severa. En 14 pacientes se determinó disminución de las concentraciones de calcio, en 34 estaban normales y en dos estaban altas. Se obtuvo $r = 0.13$, que no es estadísticamente significativo para $p > 0.05$. Por lo tanto, no se encontró relación entre las concentraciones de calcio y la depresión.

Conclusiones: no se encontró relación entre las alteraciones del calcio sérico total y el grado de depresión.

Palabras claves: depresión, concentración sérica de calcio.

ABSTRACT

Background: Diverse studies have been carried out in which the association between the levels of calcium and the depression presence (even with suicide intention) is mentioned.

Objective: To determine if there is a correlation between the depression grade and alterations of calcium serum levels.

Patients and method: 50 patients of the General Hospital Ticoman were included (18 to 82 years old), of both sexes, in whom we diagnosed the depression grade according to the scale of Beck and the total serum level of calcium was measured, they were submitted to test of Spearman to evaluate the correlation between the depression grade and the alteration of the level of seric calcium.

Results: 50 patients were included: 24 women (48%) and 26 men (52%), of these 17, 17 and 16 patients presented light, moderate and severe depression respectively, in 14 patients we determined decrease of the serum level of calcium, in 34 it was normal and in 2 it was high. r of 0.13 was obtained that is not statistically significant for a $p > 0.05$, thus, we did not find an association between serum level of calcium and depression.

Conclusions: There was not any association between alterations of the calcium and the depression grade.

Key words: depression, calcium serum levels.

La depresión es un trastorno muy frecuente y su incidencia ha aumentado. La ansiedad y la depresión representan aproximadamente 80% de todos los diagnósticos psiquiátricos.

En las clasificaciones que actualmente se encuentran vigentes (DSM-IV y CIE-10), los trastornos depresivos se clasifican como trastornos del estado de ánimo (DSM-IV) o trastornos del humor (CIE-10).

De acuerdo con la gravedad de su manifestación y evolución, los trastornos depresivos se dividen en depresivos mayores y distímicos.

El trastorno depresivo mayor es en el que se manifiestan uno o más episodios depresivos mayores. El trastorno distímico se distingue por un estado de ánimo crónicamente depresivo, que no alcanza la gravedad de episodio depresivo mayor.

El origen de los trastornos depresivos es multifactorial. Se han encontrado gran variedad de factores biológicos y psicosociales que provocan la depresión.

* Servicio de medicina interna del Hospital General Ticomán, SSDF, México DF.

Correspondencia: Dr. José Juan Lozano Nuevo. Servicio de medicina interna, Hospital General Ticomán. Plan de San Luis 15 esquina con Bandera, colonia Santa María Ticomán, CP 07330, México, DF.

Recibido: marzo, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

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

En la manifestación de la depresión influyen diversos factores, como: genéticos, bioquímicos, psicológicos y psicosociales.

Se sabe que existen alteraciones de los neurotransmisores. Con base en esto se formularon diferentes hipótesis para intentar explicar el origen neurobioquímico de la depresión.

Hay hipótesis que tratan de explicar la depresión:

a) Hipótesis catecolaminérgica. Se dice que en la depresión influyen neurotransmisores como catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). Sin embargo, en la actualidad hay algunas pruebas contra esta hipótesis, ya que la administración de L-dopa, precursor de dopamina y noradrenalina, no disminuye los estados depresivos.

b) Hipótesis del equilibrio adrenérgico-colinérgico. Explica que existe un equilibrio en las áreas cerebrales entre los dos neurotransmisores. Su desequilibrio provoca depresión si predomina la acetilcolina y manía si predomina la noradrenalina.

c) Hipótesis de la serotonina. Supone que la disminución en la actividad de la serotonina cerebral (5-HT) provoca depresión.

d) Hipótesis de los opioides. Explica que la depresión es provocada por la disminución en el cerebro de sustancias semejantes al opio, que normalmente las produce.

En la depresión se han mencionado otras moléculas como la feniletilamina y el ácido gamma-amino butírico (GABA).

ALTERACIONES DE LOS RECEPTORES

Se cree que la depresión podría deberse a la hipersensibilidad de los receptores postsinápticos a concentraciones bajas de serotonina o noradrenalina. Se han relacionado alteraciones neuroendocrinológicas con la depresión endógena. También, como causantes de la depresión se señalaron alteraciones en el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal y en el eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo.

Diversos estudios relacionaron las concentraciones disminuidas de colesterol con la conducta violenta y enfermedades mentales, que probablemente se deben a alteraciones en la actividad serotoninérgica. La dislipidemia sin tratamiento aumenta el riesgo

de depresión y suicidio. Durante dos décadas se ha tratado de relacionar las concentraciones disminuidas de colesterol con la depresión.

También, se ha propuesto que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo de depresión. Se han relacionado las concentraciones disminuidas de calcio y de magnesio total con la depresión. Después de un tratamiento antidepresivo se ha encontrado aumento en las concentraciones de calcio, las cuales tienen un papel importante en la regulación de las funciones celulares.

OBJETIVO

Determinar si existe relación entre el grado de depresión y la alteración de las concentraciones de calcio sérico.

PACIENTES Y MÉTODO

En este estudio se incluyeron 50 personas entre 18 y 82 años de edad, de uno y otro sexo, quienes estaban hospitalizados o acudieron a la consulta externa del servicio de medicina interna. Se les realizó la escala de Beck para determinar si tenían depresión y su grado, de acuerdo con el puntaje obtenido en la escala. A todos los pacientes que tenían depresión, en una sola ocasión se les tomó una muestra sanguínea para determinar el calcio sérico total.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con el grado de depresión leve, moderada y severa, y se realizó análisis estadístico por medio de la prueba de correlación de Spearman para determinar si había relación entre el grado de depresión y las alteraciones de las concentraciones de calcio sérico total.

RESULTADOS

El grupo de estudio se integró con 50 pacientes: 24 mujeres (48%) y 26 hombres (52%).

De los 50 pacientes, 17 tenían depresión leve, 17 depresión moderada y 16 depresión severa. De las 17 personas con depresión leve, 10 eran mujeres (58.8%) y siete hombres (41%). De los 17 pacientes con depresión moderada, 47% eran mujeres y 52% hombres. En el grupo de depresión severa seis eran mujeres (36.5%) y 10 hombres (62%).

En el grupo de depresión leve se encontró que cuatro personas tenían calcio bajo, 12 calcio normal y una calcio alto. En el grupo correspondiente a depresión moderada, cinco tenían calcio bajo y 12 calcio normal; ninguno tuvo elevación del calcio. En el grupo con depresión severa, cinco tuvieron calcio bajo, en 10 se determinó normal y en uno estaba alto (cuadro 1). De los 50 participantes, 34 tenían calcio normal, 14 lo tenían disminuido y dos lo tenían alto, con una media de calcio de 8.9 unidades.

Se realizó coeficiente de correlación de Spearman, el cual fue de 0.13. Por lo tanto, no rebasa el valor crítico de las concentraciones significativas de 0.05 y no hay relación entre calcio sérico y grados de depresión.

DISCUSIÓN

La depresión es una enfermedad que en algunas ocasiones puede relacionarse con enfermedades orgánicas, o ser causa o consecuencia de ellas. Además, no se debe olvidar el importante papel psicosocial que interviene en la depresión. Todavía se considera una enfermedad multifactorial. Las hipótesis de su evolución son diversas y las más importantes están enfocadas en alteraciones de los neurotransmisores. Por lo tanto, hay gran diversidad de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, que tienen el propósito de mejorar las concentraciones de los neurotransmisores. Se han encontrado causas bioquímicas que intentan explicar el origen de la depresión.

En este estudio no se encontró diferencia significativa entre los tres grados de depresión y tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre el sexo de los participantes. Al medir las concentraciones de calcio sérico e intentar relacionar estas concentraciones con el grado de depresión no se encontró relación estadísticamente significativa. Se realizó la prueba de Spearman y el valor obtenido estuvo por debajo del nivel crítico de significación; por lo tanto, no se puede sustentar la hipótesis de que las alteraciones en las

concentraciones de calcio sérico se relacionan con el grado de depresión.

Las concentraciones de calcio tienen un papel importante en la regulación de las funciones celulares. Los incrementos rápidos en las concentraciones intracelulares de calcio inician los impulsos bioquímicos que tienen un papel en la activación de receptores. El calcio interviene, por medio de canales voltaje sensitivos, en las membranas celulares para contribuir a la despolarización y activación de receptores, que incluye la producción de noradrenalina y serotonina, y segundos mensajeros como trifosfato de inositol y diacilglicerol. También, regula secuencialmente la actividad celular; por lo tanto, se pensó que la modulación de canales de calcio voltaje sensitivos por dihidropiridinas puede alterar la sensibilidad neuronal. Como consecuencia, proporciona o favorece la manifestación de la depresión. Las concentraciones séricas disminuidas de calcio y de magnesio total se han vinculado con la depresión. Sin embargo, no se pudo corroborar dicha relación en este estudio. Si bien es cierto que no se encontró alguna relación, se debe tomar en cuenta que se midió el calcio sérico total. Sería interesante conocer si con la determinación de calcio ionizado y no ionizado se encuentra alguna relación. Esto da pie a seguir realizando estudios al respecto para conocer más acerca de los factores relacionados con esta enfermedad multifactorial.

CONCLUSIÓN

Con la muestra de pacientes del Hospital General de Ticomán no se encontró relación causal entre la concentración plasmática de calcio y la depresión y sus grados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remick RA. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *CMAJ* 2002;167:1253-60.

Cuadro 1. Determinaciones de calcio de acuerdo con el grado de depresión

Depresión	Leve	Leve	Leve	Moderada	Moderada	Moderada	Severa	Severa	Severa
Calcio	Bajo	Normal	Alto	Bajo	Normal	Alto	Bajo	Normal	Alto
Mujeres	3	6	1	3	5	0	1	4	1
Hombres	1	6	0	2	7	0	4	6	0
Total	4	12	1	5	12	0	5	10	1

2. Yang C, Jick S. Does the treatment of dyslipidemia affect the risk of depression or suicidal behaviour? *JAMC* 2004;170:192.
3. Lawlot DA. Association of insulin resistance with depression cross sectional findings from the British women's heart and health study. *BMJ* 2003;327:1383-4.
4. Von Ammon S, Furlanetto LM. Medical illness past depression, and present depression a predictive triad for in Hospital Mortality. *Am J Psychiatry* 2001;158:43-48.
5. Frizel D. Plasma magnesium and calcium in depression. *Brit J Psychiat* 1969;115:1375-9.
6. Naylor J. Plasma magnesium and calcium levels in depressive psychosis. *Brit J Psychiat* 1972;120:683-4.
7. Eccleston D. Calcium-channel blockade and depressive illness. *Brit J Psychiat* 1996;156:889-91.
8. Jacques MR. Verapamil in major depression. *Br J Psychiatry* 1991;158:124-5.
9. Hullett EJ. Depression associated with nifedipine induced calcium channel blockade. *Am J Psychiatry* 1998;145:1277-9.
10. Gasse C. Risk of suicide among users of calcium channel blockers population based, nested case control study. *BMJ* 2000;1251.
11. Lindberg G. Use of calcium channel blockers and risk of suicide ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998;316:741-5.
12. Fass GC. Modulation of presynaptic calcium transients by metabotropic glutamate receptor activation a differential role in acute depression of synaptic transmission and longterm depression. *J Neurosci* 2002;22:6885-90.
13. Uebelacker LA. Characterizing the long-term course of individuals with major depressive disorder. *J Nerv Mental Dis* 2004;192:65-68.
14. Thompson C. Dimensional perspective on the recognition of depressive symptoms in primary care. *Br J Psychiatry* 2001;179:312-23.
15. Jung W. Reduction of natural killer cytotoxic activity in major depression interaction between depression and cigarette smoking. *Psychosom Med* 1999;61:263-70.
16. Mejía-Arangure J. El tamaño de la muestra: un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:383-95.

Medicina interna "on call" 4ª ed.

736 pág. 11.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006
ISBN 970-10-5874-7

AUTOR: HAIST, S. Professor of Medicine and Residency Program Director, Department of Internal Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky.

Como parte de la serie "on call", cuyo propósito es conformar una colección de referencia rápida y a la mano para el tratamiento de las enfermedades más comunes en la medicina, esta edición realizada por el Dr. Haist, del Centro Médico de la Universidad de Kentucky, presenta una revisión completa de la evaluación inicial y tratamiento de más de 60 de los problemas más frecuentes que se ven a diario en las guardias de medicina interna.

Su formato de guardia único está organizado para tener acceso rápido a la información esencial que se requiere para tratar a los pacientes de manera eficiente, desde los problemas más comunes de la guardia con respecto a las pruebas diagnósticas, hasta las opciones terapéuticas más modernas. Incluye además una guía esencial para la interpretación de pruebas de laboratorio y procedimientos clínicos, así como una referencia rápida a los medicamentos más usuales, incluyendo fármacos genéricos, vitaminas, minerales y productos naturales, tanto para su uso como para su detección en casos de pacientes que toman varios medicamentos. Un libro esencial y de constante consulta que debe estar en cualquier momento de la guardia, en el consultorio y en su bata.

CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica

720 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005
ISBN 970-10-5480-6

AUTORES: PAPADAKIS, A. M. Professor of Clinical Medicine; Associate Dean for Students Affairs, School of Medicine, University of California, San Francisco. McPHEE, J. S. Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco.

Obtener información fidedigna y rápida en el momento oportuno es un elemento indispensable en la práctica clínica, por lo que **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica** brinda soluciones inmediatas al reto que representan los problemas del ejercicio clínico y hospitalario, proporcionando respuestas clínicas autorizadas extraídas de una de las fuentes de información médica más fiables: *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*.

Cuando se requiere información diagnóstica y opciones de tratamiento precisas de más de 850 trastornos en una publicación manejable en cualquier circunstancia, la elección es **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica**.

Incluye además un índice diagnóstico único y de gran utilidad que relaciona el diagnóstico diferencial de más de 400 síntomas y signos, y consejos rápidos respecto a cuándo ingresar y remitir a los pacientes.

Los pasos clínicos, diagnósticos diferenciales y opciones terapéuticas, guía para seleccionar pruebas de laboratorio y estudios de imágenes forman parte de esas decisiones diarias que todo médico enfrenta en el momento de la consulta y con **CURRENT CONSULT: MEDICINE** el reto de la práctica clínica se vuelve una oportunidad para mejorar la salud de nuestros pacientes.

Prescripción de insulinas a pacientes con diabetes mellitus en tres zonas de la República Mexicana

Octavio Amancio Chassin,* Agustín Lara Esqueda,*** Antonio González Chávez,** Fernando Lavalle,****
Óscar Velázquez Monroy**

RESUMEN

Objetivo: conocer el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 que reciben insulina como parte de su tratamiento.

Material y métodos: en tres diferentes ciudades de la República Mexicana se aplicó una encuesta a pacientes con diabetes, en la que se registró edad, sexo, lugar de residencia, tipo de diabetes, tipo de insulina y tiempo de uso.

Resultados: la encuesta se aplicó a 4,516 pacientes con diabetes, 58% de los cuales fueron mujeres. Del total de pacientes, 4,033 tenían diabetes tipo 2; de éstos, sólo 12.4% recibían insulina, principalmente NPH, como parte de su tratamiento.

Conclusión: en México, la insulina aún no es parte importante del manejo de los pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: diabetes tipo 2, uso de insulina.

ABSTRACT

Objective: To know the percentage of patients with diabetes type 2 that receive insulin as part of their treatment.

Material and method: In three different cities (areas) of the Mexican Republic a survey was applied to patients with diabetes. In this survey it was possible to identify age, sex, residence, type of diabetes, type of insulin and how long they had been using it.

Results: The survey was applied to 4,516 patients with diabetes, 58% were women. Of the total of patients, 4,033 had diabetes type 2. Only 12.4% of patients with diabetes type 2 use insulin as part of their treatment; insulin NPH was the most used.

Conclusion: In Mexico, insulin is not an important part of the treatment for patients with diabetes type 2.

Key words: diabetes type 2, insulin use.

En la actualidad, la diabetes afecta a 200 millones de personas en el mundo y se calcula que para el año 2025 la padezcan 333 millones de habitantes, principalmente de los países en vías de desarrollo.

No existen barreras para la diabetes; cada año 3.2 millones de muertes se atribuyen a esta enfermedad, sin importar procedencia o lugar de residencia; no

obstante, muchas personas son más vulnerables porque no tienen acceso a atención y educación sanitarias adecuadas.

El enfoque terapéutico en la diabetes ha cambiado y ahora se centra en el riesgo cardiovascular global del individuo más que en el manejo por separado de cada uno de los factores de riesgo, aunque indudablemente en el paciente diabético el control glucémico (glucosa en ayuno < 110 mg/dL, glucosa posprandial -2 horas < 140 mg/dL y HbA1c < 7%) es la parte esencial.¹⁻⁵

Para lograr esta meta lo más tempranamente posible y así disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en los diabéticos, el uso de la insulina tiene un papel fundamental; sin embargo, en México parece ser un recurso poco utilizado por el médico y los pacientes, a pesar de que se dispone de una variedad muy amplia de insulinas (figura 1).⁶⁻¹⁰

El objetivo de este trabajo es conocer qué porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 recibe insulinas y cuál es la más prescrita.

* Unidad de epidemiología clínica.

** Unidad 108 de medicina interna.

Hospital General de México

*** Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud.

**** Servicio de endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Monterrey, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Antonio González Chávez. Unidad 108 de medicina interna, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726. México, DF.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

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

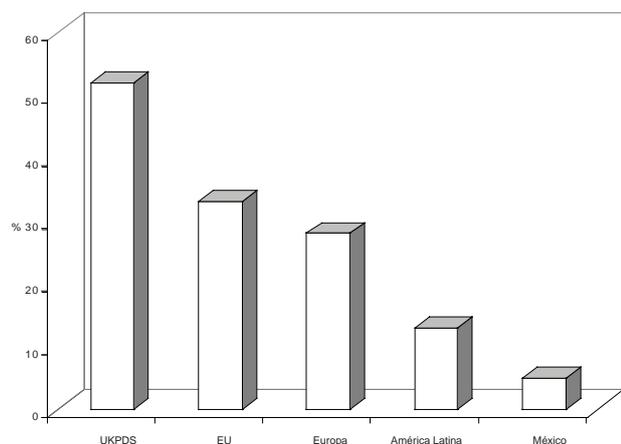


Figura 1. Uso de insulina en la diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó al cabo en el año 2005 en tres zonas de la República Mexicana: el área metropolitana (Distrito Federal y Estado de México) y las ciudades de Guadalajara (Jalisco) y Monterrey (Nuevo León).

Se convocó a los pacientes diabéticos a asistir a un acto educativo con duración de dos días, en el cual un médico general, una enfermera o un educador en diabetes aplicaron la encuesta en consultorios especialmente acondicionados. Se registraron datos como edad, sexo, escolaridad, lugar de residencia, tipo de diabetes, tipo de insulina y tiempo de uso. Los pacientes participaron de manera voluntaria y cada uno de ellos fue atendido individualmente.

Los resultados se expresaron en porcentajes y se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (rango y desviación tipo).

RESULTADOS

Se encuestaron 4,516 pacientes diabéticos, 2,405 eran residentes del Distrito Federal o del Estado de México, 554 de Guadalajara y 1,557 de Monterrey. El 58% (2,617) eran mujeres, con promedio (\pm DE) de edad de 35 ± 1.5 años y 42% (1,899) eran hombres, con promedio (\pm DE) de edad de 41.5 ± 5 años.

Del total de pacientes, 483 tenían diabetes mellitus tipo 1 y 4,033 diabetes tipo 2. El promedio (\pm DE) de edad de los pacientes con diabetes tipo 1 fue de 32.7

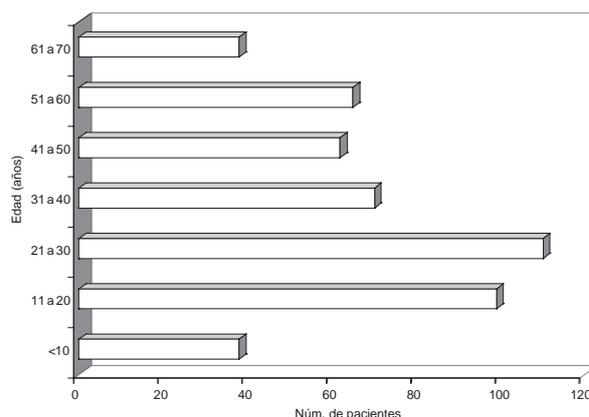


Figura 2. Distribución por edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

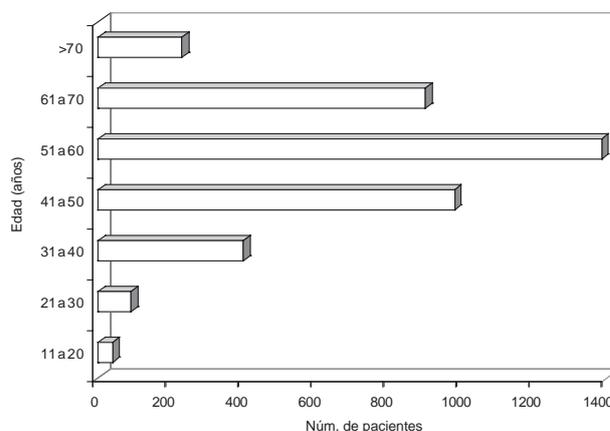


Figura 3. Distribución por edad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

± 15.2 años; 244 (50.5%) de ellos eran menores de 30 años de edad; en tanto que en los diabéticos tipo 2 el promedio fue de 53.4 ± 11.6 años; 104 (2.5%) de los cuales eran menores de 30 años, 2,744 (68.0%) tenían alrededor de 50 y 1,185 (29.3%) eran mayores de 60 (figuras 2 y 3).

Todos los pacientes con diabetes tipo 1 se administraban algún tipo de insulina y sólo 12.4% (502) de los diabéticos tipo 2 lo habían hecho alguna vez. La insulina más utilizada para ambos tipos de diabetes fue la NPH (39% de los casos), seguida de la insulina regular con NPH (11.1%) y de los análogos de insulina, lispro y glargina (13.1%).

Entre los individuos con diabetes tipo 1, los preparados de insulina más utilizados fueron: insulina humana NPH, 31.5%; insulina humana regular, 14.7%

Cuadro 1. Tipo de insulina utilizada por los pacientes con diabetes mellitus

Tipo de insulina	Tipo de diabetes		Total	
	1	2	Núm.	%
Humana NPH	152	232	384	39.0
Humana regular	71	74	145	14.7
Humana regular + NPH	69	40	109	11.1
Glargina	39	44	83	8.4
Lispro	31	15	46	4.7
Otros	95	17	112	11.4
No sabe	57	78	135	13.7
Total	483	502	985	100.0

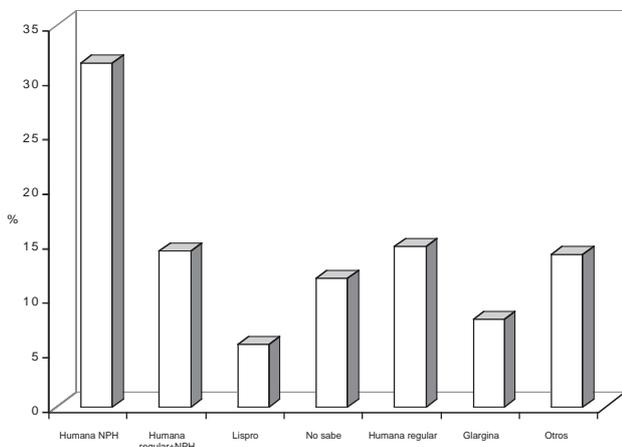


Figura 4. Tipo de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

y ambas insulinas, 14.3%. Un 11.8% de los sujetos no sabía qué tipo de insulina se administraba (figura 4 y cuadro 1). Entre los diabéticos tipo 2, la insulina humana NPH también fue la más usada (47.1%), seguida de la humana regular (13.9%) y de la combinación de ambas (7.9%). El 15.6% de estos pacientes desconocían el tipo de insulina usada (figura 5 y cuadro 1).

En cuanto al tiempo de administración, en ambos tipos de diabetes, abarcó un periodo de varios meses hasta 20 años. Es de notar que 24.7% de los pacientes tenía menos de un año de usar la insulina y 36.6% tenía de 6 a 20 años (cuadro 2).

DISCUSIÓN

Como puede observarse, el paciente diabético mexicano sí recibe diversos tipos de insulina, sobre todo insulina intermedia (NPH). Con respecto a las mezclas,

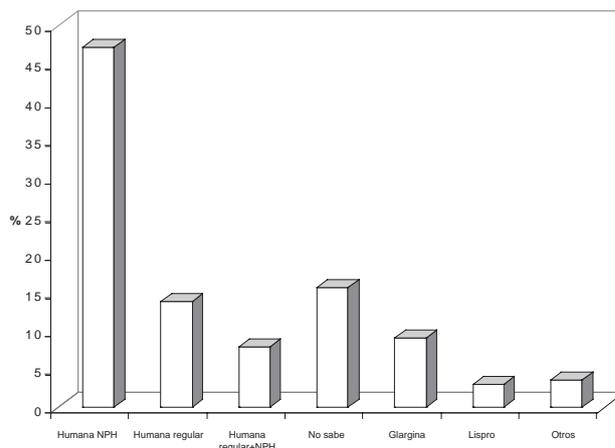


Figura 5. Tipo de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 2. Tiempo de uso de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y 2

Tiempo (años)	Tipo de diabetes mellitus		Total	
	1	2	Núm.	%
< 1	90	153	243	24.7
2-3	67	83	150	15.2
4-5	40	71	111	11.3
6-10	72	61	133	13.5
11-15	50	28	78	7.9
16-20	95	23	118	12.0
> 20	24	8	32	3.2
No recuerda	111	86	197	20.0
Total	483	502	985	100.0

la que más se prescribe es la de insulina regular con NPH. Ningún encuestado refirió la administración de una mezcla de análogos de insulina, aunque sí, en pequeña proporción, la utilización de algún tipo de análogo de insulina ultrarrápida o prolongada.

Algunos individuos no sabían qué tipo de insulina utilizaban, situación que merece la pena destacarse, ya que refleja la deficiente educación que tienen los pacientes diabéticos sobre su enfermedad, aunado a que a más de la mitad les preocupa iniciar esta modalidad de tratamiento.

Existe la posibilidad de que los sujetos que no supieron referir el tipo de insulina que utilizaban pudieran haberse administrado mezclas de análogos. La mayoría de los enfermos creen que el comenzar a recibir insulina significa que han fallado en controlar

su enfermedad, no la ven como un apoyo en el control de la misma.

En cuanto al tiempo de uso, los pacientes reportaron periodos que van de 6 a 20 años o más, lo cual lleva implícito que la esperanza de vida de estos enfermos se ha incrementado. De todas las personas que tienen diabetes, sólo una quinta parte cree que la insulina les ayudará en su tratamiento.

Este estudio tiene grandes limitaciones, aunque en él se demostró que, al igual que en otros países emergentes, la insulina no forma parte importante del arsenal terapéutico de los pacientes diabéticos tipo 2, a pesar de la existencia de diferentes tipos con propiedades farmacológicas que les permiten semejar el patrón fisiológico de acción que normalmente existe en nuestro organismo. Al parecer, esto no es suficiente si no hay decisión de los médicos de utilizar la insulina como recurso terapéutico en forma oportuna, para lograr las metas de control metabólico.

Con frecuencia se sospecha de un pacto no hablado entre el médico y sus pacientes que prolongan más allá de lo adecuado el tratamiento con hipoglucemiantes orales. Se tiene evidencia de que el cambio de tratamiento se hace con Hb1c cercana a 9%.¹¹

La capacitación al personal de salud, en especial a los médicos, permitirá el incremento en la insulinización temprana. Hoy en día, alrededor del 30% de los médicos retardan la prescripción de insulina hasta llegar a niveles de descontrol del enfermo, además de que todavía algunos "amenazan" a sus pacientes con recetarles insulina cuando no cumplen el tratamiento farmacológico y no farmacológico.^{11,12}

El tratamiento con insulina se considera una indicación compleja, ya que se desconocen los tipos

existentes de insulina, las técnicas y los algoritmos de aplicación, además de que se tiene temor a la hipoglucemia y al aumento de peso.^{11,12}

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Clinical Practice. Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;1:S1-S131.
2. Secretario de Salud. Programa de acción. Diabetes Mellitus. México: Secretaría de Salud, 2002.
3. Funsalud. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Información para el paciente diabético. México: Funsalud IMNSZ, 1999.
4. Tapia Conyer R. Manual para el manejo de insulina. México: Secretaría de Salud, 2005.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:37-853.
6. Lerman IG, Villa AR, Llaca Martínez C. The prevalence of diabetes and associated coronary risk factor in urban and rural older Mexican populations. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1387-95.
7. Owers DR, Zinman B, Bolli G. Insulin today and beyond. *Lancet* 2001;358:739-46.
8. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990;13:676-86.
9. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6.
10. Riddle M, Rosenstock J, HOE901/4002 Study Group. Treatment to target study: insulin glargine vs NPH insulin added to oral therapy of type 2 diabetes. Successful control with less nocturnal hypoglycemia [abstract]. *Diabetes* 2002;51(suppl 2):A113.
11. Uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2. México: Secretaría de Salud, 2005.
12. Gallegos FO, Velázquez MU, Pliego P, Martín MA, Lara Esqueda A y col. Comunicación y perspectiva de audiencias: una investigación cualitativa para la diabetes. *Endocrinología y Nutrición* 2000;8(1):5-13.

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

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección

www.cmim.org

Prescripción de psicofármacos en el Hospital General Ángeles del Pedregal

Roberto F. Lanfranchi Moreno,* Brenda Rivera Meza,** Constantino Flores Valdés,*** Ricardo Secin Diep**

RESUMEN

Antecedentes: el uso de psicofármacos en el hospital general es útil y necesario; sin embargo, implica dificultades y riesgos. Estos medicamentos incluyen ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, entre otros. En algunos casos el uso de estas sustancias es sintomática, pero en otros es parte del diagnóstico de tratamiento psiquiátrico relacionado con diversas enfermedades.

Objetivo: evaluar los aspectos sociodemográficos y los patrones de prescripción de psicofármacos a fin de detectar fallas clínicas.

Pacientes y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, de prevalencia y comparativo entre grupos por edad, sexo, padecimientos y área médica de prescripción. Se evaluaron los aspectos sociodemográficos, patrones de prescripción y el análisis estadístico con la finalidad de detectar fallas clínicas. La población en estudio permaneció en un hospital general privado durante tres meses.

Resultados: se analizaron 931 pacientes, de los cuales: 221 (27.73%) utilizaban psicofármacos con anterioridad, 198 lo hicieron por primera vez y sólo 19 tuvieron diagnóstico psiquiátrico. La prescripción por especialidades fue la siguiente: psiquiatría en 83.33% de los casos, ginecología y obstetricia en 62.5%, nefrología 33.33%, cirugía plástica 31.66%, neurocirugía 31.11% y traumatología 30.63%. Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia fueron benzodiacepinas, antidepresivos, narcóticos, estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos. Las indicaciones más relevantes fueron: premedicación anestésica, insomnio, dolor, tristeza y agitación. En los pacientes a los que se prescribieron los medicamentos destaca que la valoración psiquiátrica es muy rara; sólo 0.68% se implicaron con los residentes de psiquiatría y 2.72% recibieron evaluación por el interconsultante psiquiátrico.

Conclusiones: se debe establecer estricto control en el uso de psicofármacos, disminuir los efectos colaterales y optimizar el tratamiento integral de los pacientes con diagnóstico completo (físico y mental) para mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: psicofármacos, hospital general, benzodiacepinas, antidepresivos, narcóticos, moduladores del estado de ánimo.

ABSTRACT

Background: The use of psychopharmacological drugs in the general hospital, even though it's necessary implies risks. These drugs include anxiolytics, antidepressants, antipsychotic, and mood stabilizers, among others. In a general hospital they can be used as symptomatic drugs in non-psychiatric diseases, but also as treatment in psychiatric comorbidities.

Objective: To evaluate the pattern of prescription of these drugs and make a statistical evaluation to prevent clinical faults.

Patients and methods: This study is design as a descriptive, retrospective, observational, of prevalence and comparative among groups by age, sex, illness and the characteristics of who prescribe these drugs. The patients hospitalized in a ward of a private general hospital for a 3 months period formed the population.

Results: In 931 patients, 221 (27.73%) used psychotherapeutic drugs, 198 for the first time, only 19 had a psychiatric diagnosis. The psychiatrist indicated these drugs more frequently (83.33%) followed by the G.O. (62.5%), nephrology (33.33%), plastic surgery (31.66%), neurosurgery (31.11%) and traumatology (30.63%). The most frequently used drugs were benzodiazepines, antidepressant drugs, narcotics, mood stabilizers and antipsychotic drugs in decreasing order, the specific distributions and drugs used are shown in the study. The most common reasons were anesthetic premedication, insomnia, pain, sadness and agitation. About the person who indicates these drugs only 0.68% were residents in psychiatry and 2.72% were a consultation-liaison psychiatrist.

Conclusions: A strict control in the use of psychopharmacology drugs should be established, as well as to diminish the side effects and optimize the integral treatment of patients with complete diagnosis (physical and mental) to improve life quality.

Key words: psychopharmacological drugs, general hospital, benzodiazepines, antidepressive, narcotic, mood modulators.

* Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal.

** Psiquiatra de Hospital General adscrito al Hospital Ángeles del Pedregal.

*** Psiquiatra de Hospital General.

Correspondencia: Dr. Roberto Lanfranchi. Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055 -Sot 15, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México DF. Tel.: 5652-6469. E-mail Robfl@hotmail.com

Recibido: mayo, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

Los psicofármacos se prescriben con cierta frecuencia en hospitales generales, ya que no es raro observar alteraciones de sueño, afecto (ansiedad, depresión, irritabilidad), cognitivas o conductuales en pacientes con padecimientos médicos. Estas sustancias poseen otras indicaciones como: relajantes musculares, anticolicos, adyuvantes para analgesia, etc. Por lo tanto, es importante estudiar su frecuencia de uso, tratamiento, ventajas, deficiencias, principales indicaciones e implementar

estrategias de mejoramiento y optimización para prevenir complicaciones y riesgos.

ANTECEDENTES

Históricos

Con el advenimiento de los psicofármacos finalizó la época de oscurantismo cuyos padecimientos mentales, de diversas causas médicas, se explicaban a través del pensamiento mágico-religioso con métodos empíricos de eficacia cuestionable; la finalidad, recuperar el equilibrio de la salud perdida.

Existen psicofármacos utilizados desde la antigüedad, como el alcohol (por sus efectos ansiolíticos), los opiáceos (sedantes o analgésicos) y los psicodélicos (en algunas culturas, se usaban por su efecto alucinógeno con fines de adivinación). El primer psicofármaco utilizado con fines hipnosedantes fue el bromuro (1853 a 1864); antes de 1900 se ocupó: hidrato de cloral, paraldeído, uretano y sulfonal.¹ Para modificar la conducta del estado de ánimo, Moreau (1845) propuso el "hashish" como modelo de estudio en la psicosis; tres décadas después, Freud sugirió el tratamiento con cocaína y sus posibles usos terapéuticos. Posteriormente, Kraepelin fundó el primer laboratorio de psicofarmacología en Dorpat. En 1924, Lewin publicó la historia y características de varios compuestos psicoactivos.¹

Alteraciones comunes en pacientes hospitalizados

Trastornos depresivos

La depresión sigue siendo la alteración más frecuente en los hospitales generales.² La incidencia es del 10 al 34% en diversos estudios. La comorbilidad con padecimientos crónicos aumenta su prevalencia del 5.8 al 9.4% a seis meses, y del 8.9 al 12.9% durante toda la vida. Cuanto más grave es la enfermedad, mayor es el riesgo de complicaciones con la depresión³ y la falta de tratamiento aumenta la enfermedad comórbida.⁴ En general, la comorbilidad de la depresión, relacionada con enfermedades cardiovasculares, aumenta al doble la mortalidad, aun en pacientes externos.⁵

Trastornos de ansiedad

Estas alteraciones se diagnostican con mayor frecuencia en la consulta de enlace. La hospitalización

constituye un cambio ambiental programado o repentino e incluye estímulos amenazantes, como: daño a la integridad corporal (mediante procedimientos y tratamientos invasores), separación de los familiares, intimidad forzada con extraños, amenaza constante de dolor, enfermedad y muerte.⁶

En 1984 se realizaron tres estudios en hospitales generales en el área de captación epidemiológica. Los reportes demostraron prevalencia de las siguientes alteraciones: fobia, pánico, alteración obsesiva-compulsiva y ansiedad/somatiformes (cuadro 1).⁷ Para el trastorno de ansiedad generalizada se reportó prevalencia del 8.12% a seis meses⁸ y fue más alta en la enfermedad de Graves.⁹ En ese mismo año reportaron prevalencia de por vida 32% para el trastorno de ansiedad generalizada y 17% a seis meses en pacientes con diabetes tipo 1 (aptos para trasplante de páncreas).¹⁰

Cuadro 1. Tasa de prevalencia de por vida (tres áreas epidemiológicas): trastornos de ansiedad

<i>Trastorno</i>	<i>New Haven, CT 1980-1981 (N=3,058)</i>	<i>Baltimore, MD 1981-1982 (N=3,481)</i>	<i>St. Louis, MO 1981-1982 (N=3,004)</i>
Trastorno ansiedad/somatiforme	10.4 (0.6)	25.1 (0.8)	11.1 (0.7)
Fobia	7.8 (0.4)	23.3 (0.8)	9.4 (0.6)
Pánico	1.4 (0.2)	1.4 (0.2)	1.5 (0.3)
Obsesivo-compulsivo	2.6 (0.3)	3.0 (0.3)	1.9 (0.3)
Somatización	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)

Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Ovaschel H, et al, 1984.

METODOLOGÍA

Tipo de investigación

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal, de prevalencia y comparativo entre grupos por sexo, edad, tipo de paciente y especialidad médica del prescriptor.

Población

Los pacientes evaluados se asignaron al quinto piso del Hospital Ángeles del Pedregal, de la Ciudad de México durante tres meses.

Criterios de inclusión

Pacientes egresados del área de terapia física en el periodo descrito.

Criterios de exclusión

Pacientes graves que requirieron ventilación asistida y sedación con medicamentos. No se registraron psicofármacos utilizados como anestésicos en procedimientos quirúrgicos.

Estructura y división por subgrupos

Se estructuraron fichas de identificación para la distribución estadística general y el análisis epidemiológico. Los psicofármacos se dividieron en grupos de acuerdo con su clasificación general en cinco categorías básicas: (1) benzodiacepinas, (2) antidepresivos, (3) neurolépticos, (4) anticomociales y moduladores afectivos, (5) otros (antihistamínicos con fines sedantes, analgésicos opiáceos, etc.).

Fuentes de información

Se revisaron a diario los expedientes clínicos. En los pacientes egresados se realizó la captura de datos en hojas de concentración para el protocolo.

Instrumentos de medición

Se analizaron las variables ordinales con medidas de dispersión y tendencia central.

RESULTADOS**Características del paciente**

Se obtuvieron 958 pacientes en el periodo de estudio establecido y se excluyeron 27 (2.81%); por lo tanto, la muestra total fue de 931 pacientes (97.19%), de los cuales 221 (27.73%) recibieron tratamiento con algún psicofármaco.

El análisis de las variables epidemiológicas fue el siguiente: 129 mujeres (58%) y 92 hombres (41.62%) (cuadro 2). En relación con la edad, los resultados fueron: un paciente menor de 15 años (0.45%); 52 pacientes de 16 a 30 años (23.5%); 67 pacientes de 31 a 45 años (30.31%); 63 pacientes de 46 a 60 años (28.5%); 26 pacientes de 61 a 75 (11.76%); y 12 pacientes mayores de 76 años (5.42%). La edad promedio fue de 44.42 años, moda de 49, rango de 15 a 93 y desviación estándar de 17 años de edad (cuadro 3).

Cuadro 2. Distribución de los pacientes por sexo y uso de psicofármacos

Uso de psicofármacos	Sí	No
Hombres	92	350
Mujeres	129	357

Cuadro 3. Distribución por edad en relación con el uso de psicofármacos

Grupo de edad (años)	Número	Porcentaje
0-15	1	0.45
16-30	52	23.5
31-45	67	30.31
46-60	63	28.5
61-75	26	11.76
> 76	12	5.42
Total	221	100
Promedio	44.42	
Rango	15-93	
Moda	49	
Desviación estándar	17	

De los que recibieron medicamentos (221), sólo 23 recibían algún psicofármaco al momento de ingreso (10.4%) y 198 los usó por primera vez (89.59%). Los medicamentos administrados previamente fueron las benzodiacepinas en 11 pacientes (47.82%), la combinación de dos o más psicofármacos en seis (26%), los anticomociales en tres (13%) y sólo un paciente utilizó antidepresivos, uno fitofármacos (5% cada uno) y en el resto, se desconoció qué psicofármacos tomaban (cuadro 4).

Cuadro 4. Uso previo de psicofármacos

Medicamento	Número	Porcentaje
Benzodiacepinas	11	47.82
Combinación	6	26
Anticomociales	3	13
Antidepresivos	1	5
Fitofármacos	1	5
Se desconoce *	1	5
Total	23	100

* el paciente no recordó qué medicamento tomaba.

De los pacientes que usaron psicofármacos, 19 (8.59%) tenían diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con la clasificación DSM-IV. Los diagnósticos se distribuyeron de la siguiente manera: 12 pacientes (63.15%) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (296.20), episodio depresivo único no especificado; dos pacientes (10.52%) con trastorno de ansiedad no

especificado (300.00); un paciente con trastorno de conversión (300.11); uno con trastorno de somatización (300.81), uno con trastorno bipolar I (296.00), episodio maniaco único; uno con trastorno del estado de ánimo (293.83) ocasionado por enfermedad médica, y uno con trastorno límite de la personalidad (301.83). Estos últimos con 5.26% cada uno (cuadro 5).

Cuadro 5. Diagnóstico psiquiátrico previo

Diagnóstico según DSM-IV	Número	Porcentaje
Trastorno depresivo mayor, episodio único no especificado	12	63.15
Trastorno de ansiedad no especificado	2	10.52
Trastorno de conversión	1	5.26
Trastorno de somatización	1	5.26
Trastorno bipolar I, episodio maniaco único, no especificado	1	5.26
Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica	1	5.26
Trastorno límite de la personalidad	1	5.26
Total	19	100

Los pacientes que utilizaron psicofármacos se dividieron en dos grupos para su clasificación: 1) tratamiento médico, 61 pacientes (27.60%) y 2) tratamiento quirúrgico, 160 pacientes (72.39%) (cuadro 6).

Cuadro 6. Tipo de tratamiento en el internado

Tipo de tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje
Médico	61	27.6
Quirúrgico	160	72.39
Total	221	99.99

La causa de ingreso, en los pacientes que usaron psicofármacos, fue: dolor abdominal en 28 pacientes (12.66%), desviación septal en 13 (5.88%), cefalea en 10 (4.52%), lumbalgia en nueve (4.07%), sangrado transvaginal en ocho (3.61%), dolor en el miembro pélvico en seis (2.71%), politraumatizados en cinco (2.26%) y artralgias, fiebre y tumoración mamaria en cuatro pacientes (1.8% en cada uno) (cuadro 7).

El área médica donde se internaron, sin importar si usaron o no psicofármacos en el periodo del estudio, fue: cirugía general, 185 pacientes (19.87%); traumatología y ortopedia, 111 (11.92%); medicina interna, 83 (8.9%); cardiología, 68 (7.3%); cirugía plástica reconstructiva, 60 (6.44%); otorrinolaringología, 48 (5.15%); urología, 46 (4.94%); neurocirugía, 45 (4.83%);

Cuadro 7. Motivos de ingreso

Motivo de ingreso	Número de pacientes	Porcentaje
Dolor abdominal	28	12.66
Desviación septal	13	5.88
Cefalea	10	4.52
Lumbalgia	9	4.07
Sangrado transvaginal	8	3.61
Dolor en el miembro pélvico	6	2.71
Politraumatizados	5	2.26
Artralgias	4	1.8
Fiebre	4	1.8
Tumoración mamaria	4	1.8

neurología, 42 (4.51%); y gastroenterología, 40 pacientes (4.29%).

El porcentaje total de uso de psicofármacos (expresado como tasa bruta) fue del 23.73% en los pacientes internados. El riesgo relativo distribuido por especialidad incluyó: psiquiatría (83.33%), ginecoobstetricia (62.5%), nefrología (33.33%), cirugía plástica reconstructiva (31.66%), neurocirugía (31.11%), traumatología y ortopedia (30.63%), otorrinolaringología (27.08%), cirugía pediátrica (25%) y medicina interna (24.09%). Se consideró por separado el área de medicina familiar ya que sólo hubo un paciente que recibió psicofármacos (cuadro 8).

Características del tratamiento con psicofármacos

La combinación de dos o más psicofármacos ocurrió en 42.17% de los 221 pacientes y el uso total fue de 294 (1.33 por paciente).

Los psicofármacos utilizados por grupo fueron benzodiazepinas (79.25%), antidepresivos y narcóticos (7.14%, cada uno), anticomiciales (4.08%) y neurolépticos (2.38%) (figura 1).

Las benzodiazepinas usadas con mayor frecuencia fueron: midazolam (46.78%), alprazolam (14.28%), diazepam (7.14%), flunitracepam (6.46%), lorazepam (4.76%), bromazepam (3.74%), clonazepam (3.4%) y triazolam (2.38%) (figura 2).

Los antidepresivos más utilizados incluyeron: clorimipramina (28.57%), fluoxetina (19.04%), imipramina, moclobemide, paroxetina, venlafaxina (9.52%, cada uno); amitriptilina, fluvoxamina y transmitil (4.76% cada uno) (figura 3).

Los neurolépticos con mayor prescripción fueron: haloperidol en 57.14%, levomepromacina en 28.57% y risperidona en 14.28% (figura 4).

Cuadro 8. Especialidad en la que se internaron los pacientes y uso de psicofármacos

Especialidad	Núm. de uso	%	Núm. de no uso	%	Total (%)
Medicina interna general	20	24.09	63	75.9	83(8.9)
Cirugía general	42	22.7	143	77.3	185(19.87)
Ginecoobstetricia	15	62.5	9	37.5	24(2.57)
Neurocirugía	14	31.11	31	68.89	45(4.83)
Traumatología y ortopedia	34	30.63	77	69.37	111(11.92)
Gastroenterología	8	20	32	80	40(4.29)
Cirugía plástica reconstructiva	19	31.66	41	68.33	60(6.44)
Endocrinología	1	3.84	25	96.15	26(2.79)
Cardiología	16	23.52	52	76.47	68(7.3)
Psiquiatría	5	83.33	1	16.67	6(0.64)
Nefrología	2	33.33	4	66.67	6(0.64)
Radiología	2	18.18	9	81.82	11(1.18)
Cirugía oncológica	3	15.87	16	84.21	19(2.04)
Neurología	7	16.66	35	83.33	42(4.51)
Urología	6	13.04	40	86.96	46(4.94)
Otorrinolaringología	13	27.08	35	72.91	48(5.15)
Neumología	2	20	8	80	10(1.07)
Oncología hematólogica	5	20	20	80	25(2.68)
Cirugía vascular periférica	2	24.22	7	77.78	9(0.96)
Cirugía pediátrica	1	25	3	75	4(0.42)
Medicina familiar	1	100	0	0	1(0.11)
Oncología	1	7.14	13	92.86	14(1.5)
Otros	2	4.16	46	95.83	48(5.15)
Total	221	23.73	710	76.26	931(100)

En el grupo de anticomociales, la más utilizada fue la carbamacepina en 50% de los casos, difenilhidantoína en 41.66% y ácido valproico en 8.33% (figura 5).

En el grupo de narcóticos, la nalbufina fue la más usada (61.09%), seguida de la meperidina en 33.33% y la buprenorfina en 4.76% (figura 6).

Las indicaciones más frecuentes para el uso de psicofármacos fueron: premedicación anestésica (34.35%), insomnio (20.75%), ansiedad (10.54%), dolor (5.78%), "tristeza" (5.1%), agitación psicomotriz (3.4%) y otras en el mismo porcentaje. En el resto (16.67%) de los casos se desconoció el motivo de indicación ya que no estaba asentado en el expediente (cuadro 9).

El médico que prescribió el psicofármaco, según los expedientes, fue: el médico tratante (54.42%), el médico interconsultante no-psiquiatra (30.27%), el médico interno

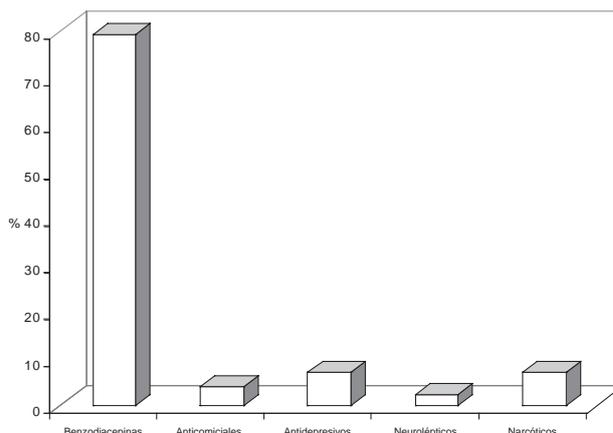


Figura 1. Uso de psicofármacos por grupo.

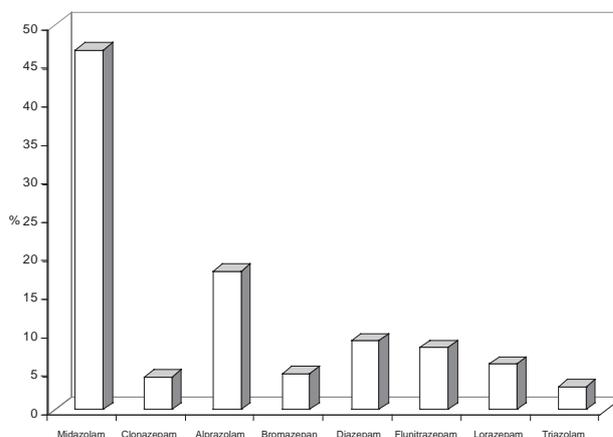


Figura 2. Grupo de benzodiazepinas.

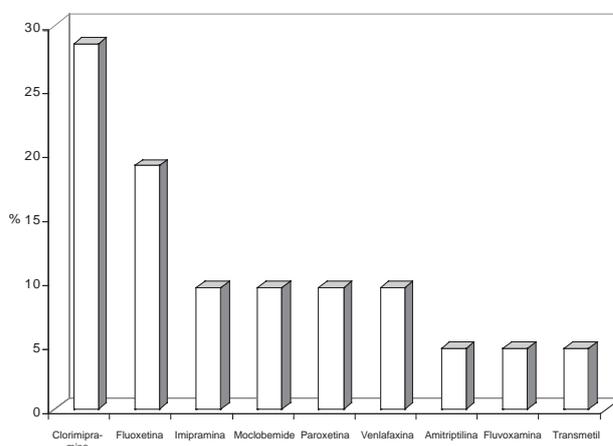


Figura 3. Grupo de antidepresivos.

de pregrado (3.4%), el residente no-psiquiatra (2.38%) y el residente de psiquiatría de enlace (0.68%). Se desconoce quién indicó el medicamento en 6.12% (figura 7).

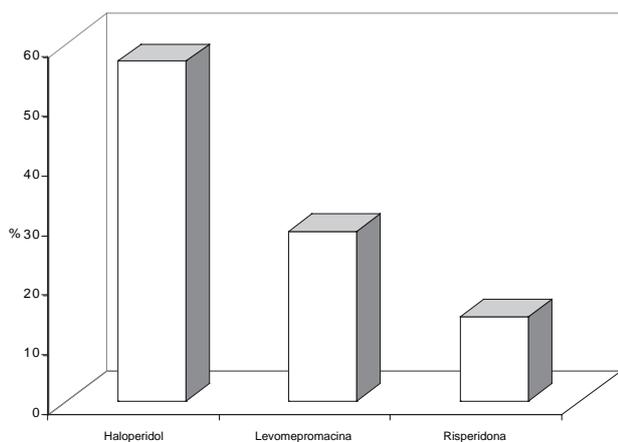


Figura 4. Grupo de neurolépticos.

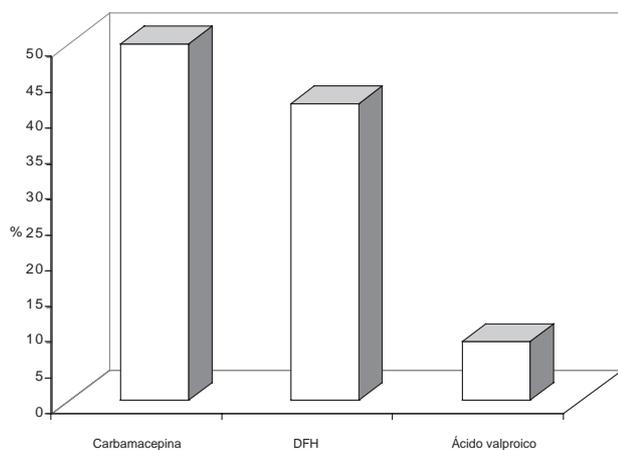


Figura 5. Grupo de anticomiciales. DFH: difenilhidantoína.

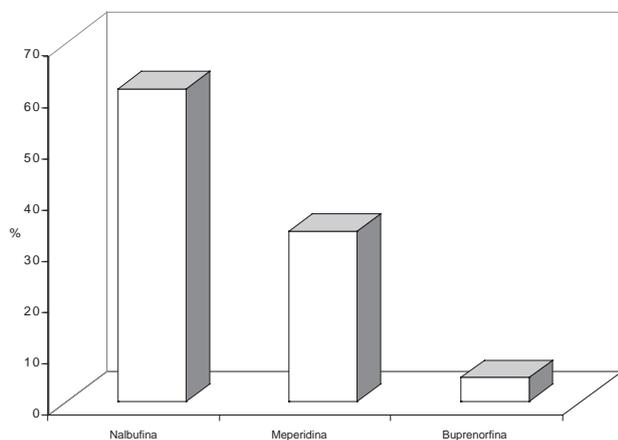


Figura 6. Grupo de narcóticos.

El tratamiento ambulatorio, documentado con psicofármacos, fue sólo del 6.8% vs 93.19%.

Cuadro 9. Indicación para el uso de psicofármacos

Indicación	Número	Porcentaje
Insomnio	61	20.75
Ansiedad	31	10.54
Tristeza	15	5.10
Agitación psicomotriz	10	3.4
Dolor	17	5.78

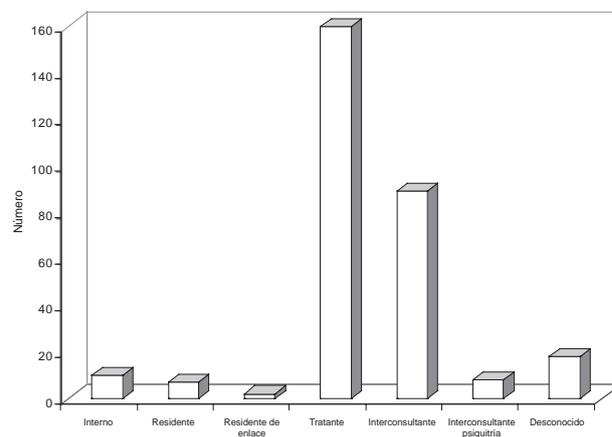


Figura 7. Médico que indica el fármaco.

Se perdieron 27 casos de los 958 evaluados. Éstos representaron menos del 3% de los pacientes totales.

DISCUSIÓN

La finalidad de este estudio fue conocer la frecuencia de uso de psicofármacos y las características de los pacientes a quienes se prescribieron; por lo tanto, la investigación describe la población con uso de psicofármacos y sólo se compara con el grupo que no los recibió, distribuido por sexo y especialidad.

El porcentaje de usuarios que acudió a medicina interna resultó mayor a lo esperado.

En relación con la variable de sexo, no hubo diferencias significativas entre usuarios y no usuarios de psicofármacos. Los pacientes que recibieron ese tipo de medicamentos (82.1%) pertenecieron al grupo de 16 a 60 años de edad. Sólo un paciente, internado en la sala de medicina interna, fue menor de edad.

De los pacientes que recibieron psicofármacos durante el internado, 10.4% los consumía con anterioridad y 90% lo hizo por primera vez. Los primeros utilizaron con mayor frecuencia las benzodiacepinas y los demás, combinaciones de anticomiciales, antide-

presivos, fitofármacos y otros no especificados, lo cual coincide con los reportes bibliográficos.

Los pacientes que recibían psicofármacos (10.4%) tenían diagnóstico psiquiátrico conocido, cuyos trastornos más frecuentes fueron los afectivos y los de ansiedad (78.93%).

Los pacientes internados para tratamiento quirúrgico representaron 72% y el 28% restante se mantuvo en tratamiento médico.

Los motivos de ingreso al hospital (25.76%) son el dolor (conocido factor ansiogénico con repercusión en el estado de ánimo) y la desviación septal, la cual desencadenó un evento correctivo con repercusiones estéticas. No se pudo demostrar si este evento tuvo alteraciones traumáticas y funcionales o solo estéticas.

Como se esperaba, 83% de los pacientes internados por psiquiatras recibieron psicofármacos. En algunas ocasiones, los pacientes que ingresan al hospital no se relacionan con la especialidad del médico tratante, es decir, los pacientes pueden nombrar médico tratante a un especialista conocido, aunque no se relacione con la enfermedad a tratar.

La combinación de psicofármacos fue muy frecuente (42.17%) y coincide con otros estudios al prescribir las benzodiazepinas en la mayoría de los pacientes (79.25%). El antidepresivo más usado fue la clorimipramina (28.57%). Los tricíclicos se utilizaron en 42.85% con similar porcentaje a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y serotoninanoradrenalina. El resto se agrupó en los inhibidores de la monoaminoxidasa y en atípicos.

Se utilizaron neurolepticos clásicos (85.71%) con mayor frecuencia que los antipsicóticos atípicos (14.28%).

La mayoría de los pacientes que recibieron antimicrobiales usaron carbamacepina (50%) y difenilhidantoína (41.66%). Los narcóticos más utilizados fueron nalbufina (61.09%) y meperidina (33.33%).

La indicación más frecuente fue la premedicación anestésica (34.35%); ésta coincide con la mayoría de los pacientes en tratamiento quirúrgico, seguida del insomnio (20.75%) y ansiedad (10.54%). En 16.67% de

los pacientes no hubo indicación precisa que justificara su uso.

El médico tratante o interconsultante fue quien prescribió psicofármacos con mayor frecuencia, dada la estructura de atención médica hospitalaria.

CONCLUSIONES

Es importante conocer la comorbilidad de las enfermedades psiquiátricas y médicas. Se debe establecer estricto control en el uso de psicofármacos, disminuir los efectos colaterales y optimizar el tratamiento integral de los pacientes con diagnóstico completo (físico y mental) para mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Goodman A, Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Cap. 19. En: Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Pamamericana, 1989;pp:378-431.
2. Cassem EH, Stern TA, Rosenbaum JF, Jellinek MS. Manual de Psiquiatría en hospitales generales; Massachusetts General Hospital. 4ª ed. Madrid: Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1998.
3. Cassem EH. Depression and anxiety secondary to medical illness. *Psychiatr Clin North Am* 1990;13:597-612.
4. Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA* 1970;212:1333.
5. Rabins PV, Harvis K, Koven S. High fatality rates of late-life depression associated with cardiovascular disease. *J Affect Disord* 1985;9:165-7.
6. Secín Diep Ricardo, Rivera Meza BL. Los trastornos de ansiedad en la psiquiatría de Hospital General. México: Intersistemas, 2000.
7. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(10):949-58.
8. George LK, Huhges DC, Blazer DG. Urban/rural differences in the prevalence of anxiety disorders. *Am J Soc Psychiatr* 1986;6:249-56.
Blazer D, George LK, Landerman R, et al. Psychiatric disorders. A rural/urban comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(7):651-6.
9. Wells KB, Golding JM, Burnham MA. Psychiatric disorder in a sample of the population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 1988;145:976-81.
10. Popkin MK, Callies AL, Lentz RD, Colon EA, Sutherland DE. Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with longstanding type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:64-68.



Función del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular

María Teresa Bourlon de los Ríos,* René Bourlon Cuellar,** Miguel Ángel Gómez Sámano,* Omar Coronel Ayala***

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular es la quinta neoplasia con mayor frecuencia en el mundo, responsable de 500,000 muertes al año. A pesar de ser un tumor de crecimiento lento, se identifica clínicamente en estadios avanzados y concomitante con la cirrosis. El tratamiento curativo es la resección quirúrgica (hepatectomía parcial o hepatectomía total, seguida de trasplante hepático). La posibilidad de reseccionar el tumor depende de varios factores, éstos incluyen: función hepática, ausencia de metástasis extrahepática, tamaño del hígado residual, disponibilidad de órganos para trasplantar y experiencia del equipo quirúrgico. Los pacientes sin cirrosis pueden tolerar resecciones extensas; la hepatectomía parcial es el primer tratamiento a considerar. El trasplante hepático es exitoso en el tratamiento del carcinoma hepatocelular en estadios tempranos. El trasplante es el único tratamiento que, de manera simultánea, cura la enfermedad neoplásica y la cirrosis o enfermedad hepática concomitante. Son pocos los pacientes con carcinoma hepatocelular que cumplen con los criterios de selección para el trasplante. Los pacientes con un nódulo de carcinoma hepatocelular ≤ 5 cm de diámetro, o dos a tres nódulos ≤ 3 cm cumplen con los criterios para el trasplante (criterios de Milán); sin embargo, es frecuente la exclusión de la lista mientras esperan. Expandir los criterios de selección resulta en mayor número de pacientes curados a expensas de mayor incidencia de recurrencia. Los métodos para limitar la progresión en los pacientes que se encuentran en la lista de espera incluyen: inyección percutánea de etanol (depende del tamaño del tumor), ablación por radiofrecuencia, quimioembolización y crioterapia.

Palabras clave: trasplante hepático, carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the fifth most common malignancy in the world, responsible of 500,000 deaths globally every year. Although hepatocellular carcinoma is a slowly growing tumor, it is identified clinically at an advanced stage and usually together with cirrhosis. For treatment with a curative intent, the gold standard remains surgical resection, by either partial hepatectomy or total hepatectomy followed by liver transplantation. Resectability and choice of procedure depends on many factors, including liver function, absence of extrahepatic metastases, size of residual liver, availability of resources including liver graft, and expertise of the surgical team. Patients without cirrhosis can tolerate extensive resections, and partial hepatectomy should be considered first. Liver transplantation has been successful in treating limited-stage hepatocellular carcinoma. Liver transplant is the only treatment that simultaneously cures both, the tumor and the underlying liver disease/cirrhosis. However a minority of patients with hepatocellular carcinoma qualifies for transplantation. Patients with 1 hepatocellular carcinoma nodule ≤ 5 cm in diameter, or 2 to 3 nodules ≤ 3 cm meet the criteria for transplantation (Milan criteria); nevertheless, dropout from the waiting list is common. Expanding the selection criteria results in more patients being cured at the expense of higher incidence of recurrence. Recently radiofrequency ablation, chemoembolization, and cryotherapy might be indicated to limit tumor progression for patients on waiting lists.

Key words: hepatic transplant, hepatocellular carcinoma.

* Médico interno de pregrado de la Universidad Panamericana.

** Médico adscrito del Servicio de Medicina Interna. Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Presidente de admisión del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

*** Médico residente de segundo año de medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal

Correspondencia: Dr. René Bourlon Cuellar. Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Tel: 5449-5500.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

El carcinoma hepatocelular representa un problema de salud mundial. Es la quinta neoplasia con mayor frecuencia en el mundo y ocupa el tercer lugar de las muertes ocasionadas por cáncer.¹ Se diagnostican más de 500,000 casos nuevos al año en todo el mundo. En Estados Unidos y Europa existe gran interés en el carcinoma hepatocelular debido a la alta incidencia durante los últimos 10 años.² El carcinoma hepatocelular es la principal causa de muerte en Europa de los pacientes con cirrosis.³

El hepatocarcinoma es una complicación grave de la enfermedad hepática crónica. En más del 90% de los casos se relaciona con cirrosis preexistente.⁴ El riesgo de padecer carcinoma hepatocelular de los pacientes con cirrosis causada por el virus de la hepatitis B es ocho veces mayor. En la infección por el virus de la hepatitis C el riesgo es cuatro veces mayor.⁵ Cuando se relaciona la infección viral crónica con la enfermedad hepática alcohólica, se incrementa aún más el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.⁶

Se estima que 1.8% de la población estadounidense (3.9 millones de personas) está infectada por el virus de la hepatitis C, de los cuales 20% progresará a cirrosis y fibrosis. Y de éstos 20% llegarán a padecer carcinoma hepatocelular 20 a 30 años más tarde.⁷

Se debe realizar ultrasonido abdominal y medición de las concentraciones séricas de alfa feto proteína (cada seis meses de manera seriada) en los pacientes con cirrosis. La finalidad es detectar de forma temprana el carcinoma hepatocelular, ya que la cirrosis (cualquiera que sea su origen) constituye el principal factor de riesgo de la neoplasia.⁸

No existe ningún tratamiento médico que sea efectivo; sin embargo, la opción es la resección del tumor (o tumores) antes de que aparezca la metástasis extrahepática. La enfermedad hepática de base y el carcinoma hepatocelular (multicéntrico) ocasionan que la mayoría de los pacientes sean inapropiados para la resección. Otros métodos (como la ablación) no son efectivos para destruir por completo el tumor. El trasplante hepático tiene la ventaja de eliminar la enfermedad neoplásica y la cirrosis subyacente. Por lo tanto, el tratamiento óptimo para los pacientes sin o con cirrosis mínima es la resección; los casos con cirrosis más avanzada son aptos para trasplante.

PROGRESIÓN

La historia natural del carcinoma hepatocelular al cabo de un año, en pacientes sin invasión vascular o metástasis extrahepáticas, demostró diseminación intrahepática del 71%. Éstos tuvieron invasión vascular macroscópica (21%) y metástasis extrahepática (9%).⁹

ENFERMEDAD HEPÁTICA CONCOMITANTE

El carcinoma hepatocelular tiene gran heterogeneidad con el comportamiento tumoral y la enfermedad hepá-

tica subyacente, pues 80% de los pacientes manifiestan dos tipos de enfermedades: el cáncer y la cirrosis de fondo. La cirrosis es más importante que el tamaño del tumor, ya que limita todas las opciones terapéuticas, excepto el trasplante hepático.¹⁰

La cirrosis limita la extensión de la resección, puesto que el tejido hepático residual debe ser capaz de tolerar la pérdida de volumen y de regenerarse. En los pacientes con cirrosis, es restringida la quimioterapia sistémica o en la arteria hepática porque todos los agentes son citotóxicos y causan mayor daño hepático. El trasplante es el tratamiento que no limita la disfunción, ya que es capaz de curar el cáncer y la cirrosis por sí mismo.¹⁰

ESTADIFICACIÓN

La finalidad de la estadificación es determinar el pronóstico de la enfermedad y establecer la mejor opción terapéutica para el paciente.⁸ La mayor parte de los tumores se clasifican de acuerdo con el sistema TNM. No se tiene consenso para la estadificación del carcinoma hepatocelular ya que la enfermedad es uniforme.¹⁰

Años atrás, el carcinoma hepatocelular se clasificaba por el sistema TNM o por la clasificación de Okuda. La clasificación TNM es poco útil, no considera el grado de la enfermedad hepática subyacente y tiene poca precisión. El sistema Okuda (utilizado con mayor frecuencia) considera el tamaño del tumor y el estado de la función hepática; sin embargo, no distingue entre estadificación temprana y avanzada de la enfermedad. Varios grupos vanguardistas (Cancer of the Liver Italian Program,¹¹ Barcelona Clínic Liver Cancer staging,¹² Chinese University Prognostic Index store,¹³ Liver Study Cancer Group of Japan)¹⁴ han propuesto nuevas clasificaciones; éstas incluyen pronosticadores con la intención de proporcionar mejor acercamiento a la enfermedad y al tratamiento. Algunas validaciones prospectivas sugieren que las clasificaciones pueden ser superiores; sin embargo, ninguna ha recibido aceptación universal.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

La mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular no recibe ningún tratamiento; las estadísticas estadounidenses demuestran hasta 50%. La razón

principal es que con frecuencia la enfermedad hepática es asintomática y el paciente desconoce que padece cirrosis. Además, de los pacientes con diagnóstico de daño hepático, son pocos los incluidos en sistemas de vigilancia para la detección temprana del carcinoma hepatocelular. Los pacientes con este padecimiento no manifiestan síntomas, a menos que la enfermedad esté muy avanzada. Cuando es así, no son aptos al tratamiento en centros especializados, pues la ascitis y la enfermedad hepática terminal limitan la aplicación de cualquier tratamiento.¹⁰

Resección hepática

La resección quirúrgica en diversas extensiones se considera el tratamiento óptimo en los pacientes con enfermedad limitada y buena función hepática. La reseabilidad del tumor depende de la distribución anatómica de las lesiones en el hígado y de la invasión vascular. El número y tamaño del tumor es menos importante. Los más aptos son pacientes sin ascitis, metástasis extrahepáticas, invasión vascular o unilateral y tumor confinado al área hepática, el cual pueda researse y dejar suficiente tejido hepático residual. Song y colaboradores definen al sistema Child-Pugh adecuado para determinar los sujetos susceptibles de recibir trasplante. Los pacientes seleccionados son aquellos sin cirrosis, los que se encuentran en clase A, e incluso, con buen estado funcional hepático clase B.¹⁵ La contraindicación médica para la resección quirúrgica incluye: funcionalidad hepática clase C, enfermedad pulmonar obstructiva crónica-grave y enfermedad cardiovascular grave. Años atrás, la mortalidad perioperatoria era del 10 al 20%; en la actualidad, es menor al 5%.¹⁶

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las primeras series del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular mostraron resultados desalentadores.¹⁷⁻²⁰ Más tarde, Mazzaferro y sus colaboradores demostraron que el trasplante es opción viable de tratamiento en pacientes cuidadosamente seleccionados.²¹ Probaron que cuando el trasplante se realiza en pacientes en estadio temprano (un nódulo de carcinoma hepatocelular ≤ 5 cm de diámetro, o dos a tres nódulos ≤ 3 cm de diámetro) la supervivencia a cuatro años fue del 75%, similar a la supervivencia de

los pacientes que se someten al trasplante con cirrosis sin carcinoma hepatocelular. Así se originó lo que se denomina "Criterio de Milán para trasplante hepático". Estudios posteriores han confirmado buenos resultados al aplicar estos criterios de selección.²²

Asignación de órganos

Los resultados que se obtuvieron (con estrictos criterios de selección) fueron satisfactorios. El tiempo prolongado en la lista de espera se relaciona con progresión del tumor y exclusión de la lista.¹⁴ Por tal motivo, United Network for Organ Sharing, organismo estadounidense encargado de las políticas de asignación de órganos para trasplante, acordó dar prioridad en la lista a pacientes que cumplan con los criterios de Milán.⁴

Esto se logró mediante la introducción del Model of End-Stage Liver Disease que constituye la política de asignación de órganos, cuyos pacientes cumplen los criterios de Milán, reciben puntaje adicional para minimizar su tiempo en la lista de espera y limitan la progresión del tumor.²³

Prevención de la progresión del tumor en la lista de espera

Yao y sus colaboradores estudiaron la posibilidad de exclusión de la lista de espera de los pacientes que cumplen con los criterios de Milán.²⁴ Los autores reportan que los pacientes con tumores únicos (< 3 cm) tienen baja probabilidad de exceder los criterios de Milán después de un año. Por lo tanto, los pacientes con múltiples tumores o con tumor único de 3 a 5 cm tienen posibilidad del 50% de excluirse de la lista.

Las modalidades para evitar la progresión, en los pacientes en espera, incluyen: la inyección percutánea de etanol, la quimioembolización y la ablación por radiofrecuencia.⁴ La inyección percutánea de etanol es efectiva porque destruye tumores ≤ 2 cm.²⁵ La ablación por radiofrecuencia se utiliza en tumores > 2 cm de diámetro.²⁶ La quimioembolización se realiza en pacientes con tumores > 4 cm de diámetro o cuando tienen múltiples lesiones en cierta parte anatómica.²⁷ Varios autores mencionan que se carece de pruebas claras para la aplicación de estos tratamientos.⁴

Se tiene nueva problemática con la aplicación de estos tratamientos, pues los pacientes que exceden

los criterios de Milán (después de someterse a estos tratamientos) son reclasificados en estadios más tempranos y se incluyen en la lista en lugares prioritarios.⁴ Estos casos deben valorarse individualmente.

Criterios de selección y posibilidad de ampliarlos

El propósito principal de los criterios de selección es evitar el trasplante en los pacientes que puedan manifestar recurrencia y promoverlo en los que tienen alta probabilidad de curarse. Esto se logra con los criterios de Milán; la supervivencia a cinco años es del 74% y la tasa de recurrencia es del 8%.¹⁴ La recurrencia postrasplante es por definición metastásica.⁴ El ampliar los criterios de selección incrementará la recurrencia, así como el número de pacientes curados.

Es posible que existan pacientes que excedan los criterios de Milán que aún puedan curarse con el trasplante. Un estudio en el Mount Sinai Hospital analizó la función del trasplante en pacientes con carcinoma hepatocelular ≥ 5 cm. La supervivencia a un año fue del 44% y a los tres del 3%. Sin embargo, al analizar el tamaño del tumor, los nódulos entre 5 a 7 cm de diámetro mostraron resultados similares o peores a los tumores clasificados dentro de los criterios de Milán.²⁸ El estudio de University of California, San Francisco (UCSF) revela que los pacientes (en los que se realiza el trasplante) con nódulo único ≤ 6.5 cm o con tres nódulos, cuyo tamaño más grande sea ≤ 4.5 cm y la suma de los diámetros no exceda 8 cm, tienen resultados de supervivencia similar a los tumores clasificados dentro de los criterios de Milán.²⁹ No obstante, los pacientes con los criterios UCSF manifiestan mayor recurrencia que los pacientes con los criterios de Milán.⁴

La nueva perspectiva es, quizás, establecer criterios de selección más allá del número y tamaño del tumor, pues se requieren pronosticadores más sofisticados del comportamiento y progresión tumoral como: marcadores biológicos, moleculares o genotípicos.³⁰

El factor limitante con mayor prioridad es la escasez de órganos, ya que no se justifica usar un órgano de donador cadavérico si la recurrencia es alta. Por lo tanto, los donadores vivos pueden ser alternativa a esta problemática.³¹

Trasplante de donador vivo

El carcinoma hepatocelular es indicación importante para el trasplante hepático. El trasplante de donador vivo para adultos proporciona nueva expectativa, en particular para los pacientes que no son susceptibles de recibirlo según los criterios actuales.³²

Una de las ventajas principales es que, cuando se reduce el tiempo de espera, disminuye el tiempo de progresión del tumor. Se pronostica que los pacientes que reciben trasplante de donador vivo tengan tasa de recurrencia menor en comparación con los que esperaron por uno de donador cadavérico.³³

En la actualidad, no existen pruebas suficientes, relacionadas con el trasplante de donador vivo ni comparación de trasplante entre donador vivo y cadavérico. Se requieren estudios prospectivos adicionales para definir los sujetos aptos a este tipo de procedimiento. Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos realizan estudios con nueve centros que hacen el procedimiento: "Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study" (A2ALL). La finalidad de este estudio es comparar el trasplante de donador vivo con el cadavérico y establecer el riesgo general del donador.³⁴

CONCLUSIÓN

El carcinoma hepatocelular es una enfermedad heterogénea, cuya supervivencia está determinada no sólo por la estadificación tumoral, sino también por la función hepática que afecta los esquemas de tratamiento. Es necesario un consenso para la estadificación tumoral.

Los pacientes con cirrosis leve (Child A) y sin hipertensión portal (con nódulo único circunscrito) deben someterse a resección. Los que manifiestan enfermedad irreseccable (que están dentro de los criterios de Milán) deben enlistarse para el trasplante hepático. El trasplante es el único tratamiento que cura la enfermedad tumoral y la enfermedad hepática subyacente.

Los pacientes con riesgo de ser descartados de la lista de espera deben usar métodos no quirúrgicos para prevenir la progresión.

La mayoría de los pacientes con enfermedad irreseccable (que exceden los criterios de Milán) pueden

curarse con el trasplante; en particular, los que tienen tumores entre 5 y 7 cm sin invasión vascular. La tasa significativa de recurrencias obliga a incorporar nuevos parámetros (marcadores biológicos, moleculares o genotípicos) en los criterios de selección para definir la conducta de tratamiento.

El carcinoma hepatocelular es indicación importante de trasplante de donador vivo. En los pacientes con menor riesgo de ser descartados de la lista de espera, no se requiere tratamiento para prevenir la evolución de la enfermedad (su aplicación no está limitada por los criterios de Milán);⁴ sin embargo, se necesitan estudios que analicen este procedimiento.

REFERENCIAS

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
- Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998;351:214-5.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective study follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
- Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S286-S276.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
- Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999;107(6B):10S-15S.
- França AV, Elias Junior J, Lima BLG, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(11):1689-705.
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
- Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S218-S224.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31(4):840-5.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
- Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, et al. Construction of the Chinese University prospective Index for the hepatocellular carcinoma and comparison with TNM staging system, the Okuda staging system, and the cancer of the liver Italian Program Staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-9.
- Tobe T, Uchino J, Endo Y, Oto M, et al. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 1994;74(10):2272-80.
- Song T, Wai E, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S248-S260.
- Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-8.
- Iwasaki S, Starazi TE, Sheahan DG, Yokoyama I, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-8.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15(2):270-85.
- Moreno P, Jaurrieta E, Figueras J, Benasco C, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 1995;27:2296-8.
- Bismuth H, Chinche L, Adam R, Castaing D, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-51.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, et al. Liver transplant for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
- Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: The Impact of the MELD Allocation Policy. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S261-S267.
- Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davem DJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant* 2002;8:873-83.
- Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T, Sako K, et al. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1999;86:1682-90.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-61.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
- Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, et al. Long term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002;235:533-9.
- Yao FY, Ferrel L, Bass NM, Watson JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
- Cillo U, Vitale A, Basanello M, Boccagni P, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-9.

31. Gondolesi G, Muñoz L, Matsumoto C, Fishbein T, et al. Hepatocellular carcinoma a prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002;6:102-7.
32. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):277-82.
33. Cheng SJ, Pratt DS, Freeman RB, Kaplan MM, Wong JB. Living donor *versus* cadaveric liver transplantation for non-respectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: a decision analysis. *Transplantation* 2001;72:861-8.
34. A2ALL <www.nih-a2all.orgf>.

AVISO IMPORTANTE

Compañeros miembros del Colegio de Medicina Interna de México, por medio de la presente hago de su conocimiento la nueva clasificación para agrupar a los miembros del Colegio, esta clasificación fue presentada a votación y aceptada en la última sesión extraordinaria que se llevó a cabo el día 23 de junio del año en curso.

Nueva clasificación:

Colegiado	Internista afiliado	Médico asociado	Profesional no médico asociado	Socio honorario
-----------	---------------------	-----------------	-----------------------------------	-----------------

Serán **Colegiados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso acompañada de copia de la cédula profesional para ejercer la medicina interna y copia de la certificación del Consejo de Medicina Interna de México.

Serán **Internistas afiliados** quienes hubieran sido miembros de AMIM o sean aceptados por la Secretaría de admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y diploma de especialidad, título de especialidad o carta de terminación del curso emitida por una institución avalada.

Serán **Médicos asociados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y cédula profesional de médico general o de otra especialidad.

Será **Asociado** cualquier ciudadano que sea aceptado por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y una carta de intención que justifique su incorporación.

Será **Socio honorario** cualquier ciudadano propuesto por el Consejo Directivo o cualquier colegiado, avalando la solicitud con una carta justificante y cuya designación sea resuelta por el Consejo Directivo en sesión ordinaria. Se limita esta distinción a los individuos de alta calidad moral cuyo desempeño genere conocimientos científicos, o prácticas humanísticas acordes con la misión del Colegio de Medicina Interna de México AC. Solo podrán otorgarse dos distinciones por año.

En los anteriores rubros se incluirán a todos los miembros del Colegio de la siguiente manera:

Los internistas que por sus credenciales puedan ser colegiados y que serán los únicos con derecho a voto dentro del colegio y que gozarán de todos los beneficios dentro de éste. (Colegiado)

Los médicos internistas que por falta de algún requisito o por decisión propia no quieran o puedan colegiarse. (Internista afiliado).

Médicos de otras especialidades, médicos generales o residentes de medicina interna, estos últimos en espera de ascender a alguna de las dos opciones anteriores. (Médicos asociados).

Enfermeras, paramédicos o cualquier miembro del equipo de salud etc. Que deseen pertenecer al colegio (Profesional no médico asociado)

Cualquier ciudadano ajeno a la medicina que por sus méritos científicos, morales o sociales el Colegio invite a pertenecer. (Socio honorario).

Por favor no duden en comunicarse con un servidor para cualquier aclaración o duda y con gusto los atenderemos.

Dr. Carlos Fadl Adib
Vocal Admisión
Colegio de Medicina Interna de México

cafadl@megared.net.mx



Neurohormonas hipotalámicas: acciones biológicas y aplicaciones clínicas

Ulices Córdoba Saucedo,* José Eduardo Navarro Zarza,* Edgar Gerardo Durán Pérez,* Juan Antonio Peralta Calcaneco,* Elvira Graciela Alexanderson Rosas**

RESUMEN

Roger Guillemin obtuvo el Premio Nobel de Medicina por su planteamiento de que la secreción pituitaria estaba controlada por el hipotálamo, y por la investigación y aislamiento de las primeras hormonas hipotalámicas, las cuales fueron descritas posteriormente. En la actualidad, estas hormonas se denominan factores liberadores hipotalámicos. En su mayor parte son péptidos, con excepción de la dopamina, que es una amina biogénica y que constituye el principal factor inhibidor de la prolactina. Además de regular la liberación de hormonas pituitarias, algunos de estos factores controlan el crecimiento celular hipofisiario, la diferenciación, proliferación y síntesis hormonal. Tienen ciertas peculiaridades: pueden actuar como neurotransmisores o neuromoduladores, o sobre una o más hormonas hipofisiarias, realizar un control dual y ejercer en sí mismas un control de retroalimentación negativa. Ya se encuentran disponibles para investigación y tratamiento; además, se han sintetizado análogos para el manejo de diversas enfermedades. Este artículo de revisión trata de los principales factores liberadores disponibles, de sus aspectos biológicos y su aplicación clínica, con el fin de dar un panorama general sobre su uso potencial en la práctica cotidiana.

Palabras clave: factores liberadores hipotalámicos, hormonas, análogos.

ABSTRACT

Roger Guillemin awarded Nobel Prize in Medicine for his idea that the pituitary secretion was controlled by the hypothalam, and for his investigation and isolation of the first hypothalamic hormones; later, they were characterized and denominated hypothalamics releasing factors. Mostly, they are peptides, except for the dopamin, that is a biogenic amine and constitutes the main factor inhibitor of the prolactin. Besides regulating the liberation of pituitary hormones, some of these factors control the cellular pituitary growth, differentiation, proliferation and hormonal synthesis. They have some peculiarities: they can act on one or more pituitary hormones, to exercise dual control, likewise as neurotransmitters or neuromodulators, and to exercise in themselves control of negative feedback. Now they are available for investigation, and analogs have been synthesized for treatment of diverse illnesses. This revision focuses on the main releasing factors available, on their biological aspects and clinical application in order to give a general panorama about their potential use in clinical practices.

Key words: hypothalamic releasing factors, hormones, analogs.

Con el descubrimiento, en la primera mitad del siglo XX, de que la secreción hipofisiaria era controlada por hormonas liberadoras hipotalámicas hacia la circulación portal, la investigación se centró en encontrar tales factores liberadores. El estudio de las propiedades reguladoras

de la adenohipófisis se realizó en extractos del tallo hipofisiario, la eminencia media, el lóbulo neural y el hipotálamo de ovejas y cerdos. Se requirieron aproximadamente 250,000 fragmentos hipotalámicos para purificar y definir el primer factor: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). La identificación y la caracterización de esta hormona en 1970 y de otras hormonas liberadoras les valió el premio Nobel de Medicina en 1977 a Andrew Schally y Roger Guillemin. Tales sustancias hipofisiotrópicas recibieron inicialmente el nombre de factores liberadores, aunque ahora son comúnmente llamadas hormonas liberadoras.

Todas las hormonas liberadoras son péptidos, con excepción de la dopamina, que es una amina biogénica, y están disponibles para investigación y tratamiento.¹

En este artículo de revisión se describen las acciones biológicas y las aplicaciones clínicas de los factores

* Residente del curso universitario de medicina interna.

** Médico internista adscrito al servicio de medicina interna, pabellón 108. Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. José Eduardo Navarro Zarza. Hospital General de México OD. Servicio de medicina interna, pabellón 108. Dr. Balmis 48, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Calzada del Peñón 81, colonia Azteca, CP 15320, México, DF. Tel.: 5702-6250. E-mail: edyjoe2000@mexico.com.mx
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

liberadores hipotalámicos con mayor utilidad en la actualidad.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA

El eje hipotálamo-hipófisis-gónada es activado por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, gonadorelina), que es un decapeptido sintetizado en las neuronas hipotalámicas y secretado hacia la circulación hipotálamo-hipofisiaria. La hormona liberadora de gonadotropina actúa en las células gonadotropas de la adenohipófisis y estimula la liberación y la síntesis de dos gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH). En los humanos existen dos formas de hormona liberadora de gonadotropina, denominadas GnRH-I y GnRH-II, codificadas por dos genes diferentes. Aunque estas hormonas comparten estructuras muy similares, su distribución tisular y su regulación de la expresión genética son diferentes, por lo que se infiere que tienen funciones distintas. Las acciones de la hormona liberadora de gonadotropina son mediadas por el receptor de GnRH, que pertenece a un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G parecidos a la rodopsina; sin embargo, hasta la fecha, a diferencia de los animales, sólo se ha identificado un subtipo de receptor (r-GnRH-1). Aparte de su rol reproductivo, hay cada vez más pruebas que muestran que ambas hormonas son potencialmente importantes como reguladores autocrinos y paracrinos en sitios extrapituitarios.²

Desde su descubrimiento, hace más de 30 años, se han desarrollado y estudiado muchos análogos de hormona liberadora de gonadotropina (tanto agonistas como antagonistas) con mayor potencia biológica. Los GnRH agonistas, tales como triptorelina, leuprolida, buserelina, goserelina, entre otros, se diseñaron inicialmente para proveer agentes con más potencia estimuladora que la hormona liberadora de gonadotropina nativa. Su administración prolongada, sin embargo, resulta en un incremento breve de la síntesis y la liberación de gonadotropinas, seguido de una disminución más duradera de la secreción pituitaria, un efecto de desensibilización. Recientemente, se introdujeron en la práctica clínica los GnRH antagonistas, que inducen una reducción inmediata

de las concentraciones de gonadotropinas, entre las cuales están cetorelix y ganirelix.³

Los análogos de hormona liberadora de gonadotropina pueden usarse en el tratamiento de varios trastornos para prevenir el desarrollo dependiente de hormonas sexuales, así como de padecimientos benignos, malignos y otros. A continuación se mencionan algunos ejemplos clínicos específicos del uso de análogos.

Padecimientos benignos

Endometriosis

Como otros agentes endocrinos, los análogos GnRH son efectivos en inducir atrofia de las glándulas endometriales ectópicas y del estroma por supresión de la esteroidogénesis, con mejoría concomitante del dolor y hallazgos físicos.³ Soysal et al., en un estudio clínico, prospectivo y con asignación al azar compararon los efectos de la administración de goserelina más anastrozol y goserelina simple en la endometriosis grave. Los puntos evaluados fueron: *a*) primarios, recurrencia de los síntomas y el impacto del tratamiento; *b*) secundarios, calidad de vida y densidad mineral ósea (DMO). Se incluyeron en el estudio 80 pacientes premenopáusicas con endometriosis grave que recibieron un manejo quirúrgico conservador y se asignaron al azar a uno de dos grupos, durante un seguimiento de 24 meses. En el análisis, se encontró una ventaja estadísticamente significativa, en cuanto a la recurrencia de los síntomas, de la goserelina más anastrozol en comparación con la goserelina sola ($p = 0.0089$). Asimismo, hubo una diferencia significativa en la supresión de las concentraciones de estradiol y mayor pérdida de densidad mineral ósea al final del tratamiento con goserelina *vs* goserelina más anastrozol ($p < 0.0001$). Los autores concluyeron que el tratamiento combinado incrementa el intervalo libre de dolor y disminuye la recurrencia de los síntomas.⁴

Leiomiomas uterinos

Dado que su crecimiento y desarrollo es causado por la proliferación dependiente de estrógenos de las células musculares lisas, los anteriores abordajes terapéuticos para antagonizar los efectos de los estrógenos no han sido totalmente exitosos. La administración subcutánea de análogos de GnRH, de manera preoperatoria facilita la operación e incrementa la concentración de hematocrito.³ Palomba et al., en un estudio prospec-

tivo con asignación al azar, doble ciego y controlado con placebo, evaluaron la efectividad de la adición del raloxifeno a análogos de GnRH en el tratamiento de leiomiomas uterinos, con respecto a la disminución del tamaño y el alivio de los síntomas. Después de la asignación, 100 pacientes premenopáusicas con leiomiomas uterinos sintomáticos recibieron acetato de leuprolida de depósito más raloxifeno en dosis de 60 mg diarios (grupo A) o leuprolida más placebo (grupo B) durante seis ciclos de 28 días. Se evaluó el tamaño de los leiomiomas y el alivio de los síntomas al inicio y después del tratamiento. El análisis estadístico mostró una disminución significativa en el tamaño del leiomioma uterino ($p \leq 0.05$) en el grupo A, pero no hubo diferencia en el alivio de los síntomas, por lo que se concluye que la adición del raloxifeno al análogo de GnRH induce una reducción mayor del tamaño del leiomioma.⁵

Sangrado uterino disfuncional

Se ha tratado tradicionalmente con progestágenos, anticonceptivos orales, danazol y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o agentes antifibrinolíticos. Si la terapia hormonal falla, en 35% de las pacientes llega a realizarse ablación endometrial y, en su defecto, histerectomía. Pueden efectuarse también procedimientos de mínimo acceso, como la ablación endometrial con destrucción de la capa basal del endometrio. En estudios clínicos, el adelgazamiento del endometrio por los análogos de GnRH simplifica la ablación endometrial, incrementa las tasas de éxito y reduce la pérdida sanguínea adicional al controlar el sangrado perioperatorio. Esto hace que los análogos de GnRH estén indicados para el manejo preoperatorio de la ablación endometrial y, potencialmente, como opción no quirúrgica en los casos de sangrado uterino disfuncional por hiperplasia endometrial sin atipia.³

Síndrome premenstrual

Di Carlo et al., en un estudio prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, evaluaron el efecto del acetato de leuprolida más tibolona en el tratamiento del síndrome premenstrual intenso. Se incluyeron 30 pacientes con edades de 23 a 29 años y se asignaron a uno de dos grupos; recibieron tratamiento durante dos ciclos con leuprolida de depósito (3.75 mg por vía intramuscular durante 28 días) y tibolona (2.5 mg/día

por vía oral). Se valoraron los síntomas mediante una escala análoga y se concluyó que la hormona liberadora de gonadotropina no menoscaba el efecto terapéutico de la tibolona, antes bien, disminuye los efectos adversos de manera significativa ($p \leq 0.005$), por lo que la combinación puede administrarse a largo plazo con resultados benéficos.⁶

Neoplasias hormona-dependientes

Cáncer de próstata

Los agonistas GnRH tienen un rol bien establecido y probado en el manejo del cáncer de próstata, ya que suprimen las concentraciones de testosterona y del antígeno prostático específico. Algunas adaptaciones en las secuencias de aminoácidos condujeron al desarrollo de antagonistas con usos terapéuticos potenciales. El tratamiento con agonistas GnRH produce una intensificación inicial de los síntomas, que puede ser prevenida con la coadministración de antiandrógenos no esteroides o esteroides. En estudios clínicos se ha mostrado que los antagonistas GnRH (cabarelix y cetorelix) producen un rápido menoscabo de la testosterona, pero sin el incremento inicial; sin embargo, no se ha comprobado que estos efectos en corto conduzcan a beneficios a largo plazo.⁷

Neoplasias ginecológicas

Debido al riesgo elevado de las mujeres de padecer cánceres ginecológicos, en especial el endometrial, por la exposición total incrementada a los estrógenos, los tratamientos quirúrgicos, endocrinos y de quimioterapia suprimen la producción de estas hormonas. En el cáncer de mama, una alternativa de manejo es la supresión de la función ovárica usando análogos GnRH. En estudios experimentales y clínicos se ha comprobado que los agonistas usados como coadyuvantes al tamoxifeno reducen de manera significativa el riesgo de recurrencia, cáncer contralateral y muerte. Más de 80% de los cánceres ováricos epiteliales producen hormona liberadora de gonadotropina y expresan receptores a ésta, indicándole un sistema autocrino, de ahí el potencial terapéutico de los análogos. El uso de GnRH agonistas solos o en combinación con quimioterapia citotóxica no ha demostrado ventajas ni una mejor respuesta; son superiores los resultados con antagonistas GnRH, sobre todo cetorelix, que en

estudios clínicos fase I y II han producido beneficios notorios.⁸

Otras aplicaciones

En casi 20% de las mujeres a las que se les realizan procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV) hay un incremento prematuro de la hormona luteinizante (LH) que puede afectar de manera negativa al oocito y la calidad del embrión, y disminuir las tasas de embarazo. Con la introducción de los agonistas GnRH, la prevención del incremento inoportuno de la hormona luteinizante surge como una acción útil en varios estudios clínicos.³

DOPAMINA

La dopamina se sintetiza principalmente en el sistema nervioso central, aunque también existe producción escasa en la médula adrenal. Las fuentes cerebrales de dopamina son las partes posterior, ventromedial y lateral del hipotálamo, el núcleo arcuato y el núcleo periventricular. La biosíntesis comienza con la activación consecutiva de dos enzimas, la tirosina hidroxilasa y la dopa descarboxilasa, que convertirán el aminoácido tirosina en dopamina. Se conocen a la fecha cinco tipos de receptores de dopamina: D1 y D5 estimulan la adenilciclase y D2 a D4 la inhiben. La dopamina sale del hipotálamo para impedir la liberación de prolactina de la hipófisis anterior. La dopamina como fármaco no cruza la barrera hematoencefálica, tiene una vida media de dos minutos y su acción dura cinco veces más, por lo que se utilizan agonistas de dopamina, como los derivados ergotamínicos bromocriptina, carbegolina y pergolida, además de quinagolida, que no es ergotamínico; todos tienen afinidad muy alta por receptores D2 en la hipófisis. Estos fármacos disminuyen la prolactina circulante y el tamaño de los tumores secretores de prolactina mediante el aumento en la secreción de dopamina en el núcleo arcuato, que no está bajo control de retroalimentación negativa, y directamente en los receptores hipofisarios, inhibiendo la liberación de prolactina. También estimulan la secreción de hormona del crecimiento en sujetos normales y paradójicamente la suprimen en acromegálicos.

La hiperprolactinemia es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario. Los agonistas dopami-

nérgicos son el tratamiento usual inicial en pacientes con prolactinomas, ya que reducen el tamaño y las concentraciones de prolactina séricas en 85% a los seis meses de tratamiento; también son eficaces en las alteraciones inducidas por hiperprolactinemia como amenorrea, galactorrea, mastodinia, infertilidad e hipogonadismo. Para tratar la acromegalia, puede utilizarse un agonista de dopamina solo o en combinación con un procedimiento quirúrgico hipofisario, radiación u ocreótida. La carbegolina, la pergolida y la bromocriptina mejoran la función motora y reducen la dosis necesaria de levodopa en la enfermedad de Parkinson.⁹

La cirugía continúa siendo el tratamiento inicial preferido en pacientes con acromegalia; durante muchos años se habían utilizado los agonistas de dopamina como terapia coadyuvante, aunque no se habían evaluado los nuevos fármacos, como la carbegolina, que posee menos efectos secundarios que la bromocriptina, tiene una vida media más larga y requiere menor dosificación. En un estudio se reportó el caso de un paciente con un macroadenoma pituitario con secreción de hormona de crecimiento y prolactina. Antes del tratamiento tenía concentraciones elevadas de esta hormona (GH), de factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) y de prolactina (PRL); después de la administración de carbegolina, las concentraciones de las tres hormonas se normalizaron, disminuyó el tamaño del tumor y mejoró su función gonadal. En este mismo estudio se evaluaron 14 pacientes acromegálicos, siete hombres y siete mujeres, durante seis meses bajo tratamiento sólo con carbegolina. A todos se les realizó un procedimiento quirúrgico transesfenoidal, y dos de los 14 requirieron radioterapia coadyuvante. Doce tenían macroadenomas mayores de 1 cm y dos menores; 9 tumores fueron inmunopositivos para hormona del crecimiento y cinco para ésta y prolactina; ninguno de los pacientes había recibido tratamiento para acromegalia antes de empezar el estudio. Los resultados demostraron que la carbegolina disminuyó las concentraciones de hormona de crecimiento, prolactina y factor de crecimiento similar a insulina 1, pero estas últimas sólo permanecieron bajas en tres sujetos. No se observaron cambios en el tamaño del adenoma residual de los pacientes (siete de ellos). No hubo síntoma de acromegalia durante el tratamiento con

carbegolina y sólo uno refirió disminución del edema de tejidos blandos. Tres pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios (constipación, cefalea, congestión nasal, cambios de humor, enfriamiento de dedos y descontrol de diabetes). El hecho de que los tumores fueran positivos para la hormona del crecimiento y la prolactina no influyó en el pronóstico de respuesta a los agonistas de dopamina.⁹

Como se mencionó, la neurocirugía es el tratamiento de primera elección para la acromegalia. Los análogos de somatostatina de depósito han mostrado de manera consistente la disminución de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a insulina 1 en pacientes acromegálicos, pero en algunos incluso dosis altas de dichos análogos no han inducido un control bioquímico. Muchos de los adenomas provocan hipersecreción de prolactina, por lo que en un estudio realizado en Brasil se evaluó la adición de agonistas de dopamina a análogos de somatostatina de depósito en pacientes resistentes a control. La prueba incluyó a 12 mujeres y cinco hombres en esquema combinado y se observó que este tratamiento disminuyó la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1), normalizando la cifra de la primera en 21% y la del segundo en 42% de los pacientes, por el contrario, en dos pacientes las concentraciones de GH e IGF-1 se incrementaron, pero posteriormente se demostró que uno de ellos tenía un tumor pulmonar carcinóide secretor de hormona liberadora de hormona del crecimiento. No se reportó ningún efecto secundario.¹⁰

El síndrome de Nelson se define como un tumor pituitario creciente concomitante con concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticotropa (ACTH) e hiperpigmentación que se desarrolla en 8 a 50% de los pacientes a quienes se realizó una adrenalectomía bilateral para el tratamiento de la enfermedad de Cushing. La carencia de retroalimentación negativa de los corticoesteroides en el hipotálamo y la hipófisis podría explicar el rápido crecimiento en estos tumores. Ni el tratamiento quirúrgico ni la radioterapia son completamente exitosos debido a la necesidad de controlar las concentraciones de hormona adrenocorticotropa, por lo que se utilizan fármacos como el ácido valproico y la ciproheptadina, aunque sólo de manera ocasional han disminuido el tamaño de los tumores. La bromo-

criptina es más efectiva que ambos en el control de estas concentraciones en pacientes con síndrome de Nelson. Se reportó un caso de síndrome de Nelson en una mujer de 26 años de edad con tratamiento a largo plazo (cinco años) con ciproheptadina y carbegolina en el que se controló la hormona adrenocorticotropa hasta concentraciones normales y disminuyó el tamaño del tumor hasta que desapareció al final del tratamiento.¹¹

Las investigaciones han corroborado que existe una correlación entre la hiperprolactinemia latente y la mastalgia. En un estudio se evaluaron 40 mujeres con mastalgia cíclica y 40 con hiperprolactinemia y se comparó el efecto de *fructus agni casti* (Agnucaston® 40 mg diarios) con el de la bromocriptina (Parlodel® 2.5 mg dos veces al día). Se midieron las concentraciones séricas de prolactina los días 5 y 8 del ciclo menstrual y el dolor con escala visual análoga. Ambos medicamentos redujeron significativamente las concentraciones de prolactina y el dolor, pero no hubo diferencias importantes entre uno y otro; sin embargo *fructus agni casti* no provocó efectos secundarios, mientras que 12% de las pacientes tratadas con bromocriptina manifestó náuseas y vómito.¹²

Se reportó el caso de un paciente de 13 años de edad con prolactinoma pituitario y retraso en el crecimiento de dos años, al cual se le dio tratamiento con bromocriptina sola durante 140 semanas. Después de 16 semanas de tratamiento se normalizaron las concentraciones de prolactina, el sujeto recuperó la estatura y el peso acordes a su edad y el tumor mostró regresión. Los autores concluyeron que ésta podría ser la primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos.¹³

HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

La hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que se secreta por neuronas que se localizan en los núcleos arqueados, y los axones terminan en la capa media de la eminencia media; tiene un promedio de vida de 50 minutos. Es similar a muchos péptidos gastrointestinales como la secretina, la gastrina, el polipéptido intestinal vasoactivo, etc. La secreción de la hormona del crecimiento por las células somatotropas

es estimulada primariamente por la hormona liberadora de hormona del crecimiento y también por la Ghrelin al activar los receptores de secretagogos GHS-R; mientras que la somatostatina inhibe la secreción de esta hormona alterando la expresión de éstos. La Ghrelin es un péptido producido por el hipotálamo y el estómago con acciones anabólicas.^{14,15} En estudios clínicos se ha demostrado que la administración de secretagogos de la hormona del crecimiento, como los mencionados GHRH y Ghrelin, pueden considerarse el patrón de referencia de reserva de esta hormona en humanos.¹⁶ Así, los secretagogos de la hormona del crecimiento se han convertido en una alternativa atractiva para el tratamiento de afecciones que pueden beneficiarse de la activación de la hormona y posteriormente del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), ahora la hormona liberadora de hormona del crecimiento (1-44) amida es producida por tecnología recombinante para administración subcutánea y se encuentra en evaluación como tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y la osteoporosis, así como para el mejoramiento de las funciones orgánicas de los ancianos.¹⁷

En una etapa temprana, posterior al tratamiento con radioterapia de tumores del sistema nervioso central o leucemias, puede ocurrir una disfunción hipotalámica, provocando deficiencia de hormona liberadora de hormona del crecimiento, y en una etapa tardía puede haber disfunción de las células somatotropas, ya sea por atrofia debida a esta deficiencia o a la propia radiación. Para hacer el diagnóstico, es útil la prueba de estimulación con arginina más hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH + AST), y una vez confirmado, hay que administrar GH.¹⁸ Dicha prueba también ha mostrado ser útil en la deficiencia de hormona de crecimiento causada por craneofaringeomas, histiocitosis o lesión pituitaria inflamatoria.¹⁹

La hormona liberadora de hormona del crecimiento se expresa en menos de 2% de las células mononucleares de la sangre periférica; lo hacen tanto los monocitos como las células B, y en mayor porcentaje, los linfocitos T. Su expresión en ciertos tumores del sistema inmunitario sugiere que puede ser mitogénica bajo ciertas condiciones y, por lo tanto, participar en la patogénesis de algunos tumores de células inmunitarias. Varios autores han reportado que el tratamiento con hormona

liberadora de hormona del crecimiento de niños con deficiencia de esta última no disminuyó la actividad celular de las células NK. Además, su administración en personas de edad avanzada condujo a una potente activación de la función de los linfocitos T, los monocitos y los linfocitos B al mes de tratamiento. Es poco claro si estos efectos se deben a la activación del eje GH/IGF-1. Con base en estos hallazgos, se propone que la hormona liberadora de hormona del crecimiento puede tener potencial terapéutico en estados de inmunodeficiencia.²⁰

HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), un péptido de 41 aminoácidos, es secretada por neuronas que están en la porción anterior de los núcleos paraventriculares y por la placenta humana. Tiene una vida media plasmática aproximada de 60 minutos. La estructura de la hormona liberadora de corticotropina humana es idéntica a la de la rata. En los animales vertebrados induce la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) actuando directamente en la glándula hipófisis al activar los receptores específicos CRH-R2 que se encuentran en células tirotropas; aún no se concluye qué implicaciones terapéuticas pueda tener esta acción.²¹

El locus coeruleus, núcleo noradrenérgico inervado por neuronas productoras de hormona liberadora de corticotropina, regula la respuesta conductual al estrés y está implicado en el control de la secreción pulsátil de la hormona luteinizante a través de la acción sobre la hormona liberadora de gonadotropinas. La administración central (en el líquido cefalorraquídeo) de la hormona liberadora de corticotropina (10 ng a 1 mcg) suprime los pulsos de secreción de la luteinizante en el locus coeruleus de las ratas, y puede influir en las funciones reproductivas.²²

La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda severa tienen insuficiencia corticoesteroide, aunque casi siempre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales está intacto y las concentraciones de hormona liberadora de corticotropina son generalmente elevadas; la insuficiencia se debe a la rápida disminución de globulina fijadora de corticoesteroides; al deterioro de la síntesis adrenal de cortisol por el uso de fármacos o

por hemorragia adrenal, sepsis, destrucción adrenal provocada por tumores o infecciones, etc.; en estos pacientes se recomienda la terapia de reemplazo corticoesteroide.²³

En estudios realizados en ratones se ha encontrado que la deficiencia de hormona liberadora de corticotropina aumenta la inflamación de las vías respiratorias y la disfunción mecánica pulmonar inducida por alérgenos; por lo tanto, se estima que su déficit puede incrementar la gravedad del asma en los seres humanos, implicando la necesidad terapéutica de glucocorticoides.²⁴

La hormona liberadora de corticotropina, al igual que la fosfatasa alcalina y la α -fetoproteína, se han encontrado significativamente elevadas en embarazos que finalizan con parto pretérmino (menos de 35 semanas de gestación). Las altas concentraciones de esta hormona a las 28 semanas de gestación se vinculan con un nacimiento prematuro. Se intenta detectar el valor diagnóstico de este hallazgo para predecir un parto prematuro posterior.²⁵ Se han registrado bajas concentraciones plasmáticas de factor liberador de corticotropina (CRF, hormona análoga a la CRH producida en la placenta) en mujeres embarazadas, entre las 28 y 29 semanas de gestación, que desarrollan preeclampsia; una concentración de corte de 425.95 pmol/L de factor liberador de corticotropina tuvo una sensibilidad de 94.8% y una especificidad de 96.9% como marcador de preeclampsia.²⁶

SOMATOSTATINA

Se describió inicialmente como una sustancia hipotálamica que inhibe la liberación de hormonas, tanto del crecimiento como de la hipófisis anterior (hormona estimulante de la tiroides, adrenocorticotropa y prolactina). En la actualidad se sabe, sin lugar a dudas, que la somatostatina se encuentra en otros tejidos como el páncreas y algunas partes del tracto gastrointestinal, donde impide la liberación de glucagón y de secretina, renina, péptido intestinal vasoactivo y motilina. Además, es un potente inhibidor de la secreción ácida gástrica y del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.^{27,28}

La somatostatina es un polipéptido de 14 residuos de aminoácidos que contiene un enlace disulfuro

interno entre los residuos 3 y 14. Su precursor (prosomatostatina) difiere de ésta por la existencia de una extensión de 14 aminoácidos N-terminal. En estudios de estructura y función se ha demostrado que los residuos 7 a 10 (Phe-Trp-Lys-Thr) son esenciales para la actividad biológica de la somatostatina.²⁷

Se han identificado cinco subtipos de receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5) por medio de una técnica de clonación de genes. Estos subtipos están codificados por genes separados localizados en cromosomas diferentes, se expresan de manera única o distribuida con otros receptores en muchos órganos diana, y difieren en su unión con las moléculas de segundo mensajero y, por lo tanto, en su rango y mecanismo de acción intracelular. Estos subtipos también discrepan en su afinidad para análogos de somatostatina específicos. Muchas de estas diferencias tienen implicaciones importantes para el uso terapéutico y el diagnóstico imagenológico de los análogos de la somatostatina.

Efectos biológicos

Hay varios receptores de somatostatina y todos son miembros de la familia de acoplados a proteína G. La unión de la somatostatina a sus receptores en la hipófisis da lugar a la inhibición de la adenil ciclasa y de los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje, así como a la estimulación de los canales de K^{+} .²⁸

La somatostatina no afecta la síntesis de la hormona de crecimiento, pero sí la cronología y la amplitud de los impulsos de su liberación, quizá por atenuación de la acumulación del AMP cíclico y por el decremento del Ca^{2+} citosólico. Cuando los somatotropos se exponen a la vez a la hormona de liberación de hormona del crecimiento y a la somatostatina, domina esta última y se inhibe la liberación de la hormona de crecimiento.

Dado que los receptores de somatostatina se encuentran distribuidos con abundancia considerable por todo el organismo, no sorprende que tenga muchos efectos biológicos, además de impedir la liberación de la hormona de crecimiento; por ejemplo, la inhibición de la secreción de la hormona estimulante de la tiroides y la prolactina por tirotropos y lactotropos, respectivamente. También se reduce el flujo sanguíneo renal, el hepático, el esplácnico y de la mucosa gástrica.^{29,30}

Propiedades farmacológicas y aplicación clínica

El uso clínico de la somatostatina para inhibir la liberación de la hormona de crecimiento está limitado por varios factores, entre ellos su vida media breve, su falta de selectividad inhibitoria y la hipersecreción de rebote de la hormona del crecimiento cuando se suspende la administración. Existen dos análogos recientemente aprobados por la FDA: octreótida y lancreótida.²⁹

La octreótida es un análogo resistente a la desintegración enzimática y tiene una vida media más prolongada (50 minutos) que la somatostatina; inhibe de manera preferente la secreción de hormona del crecimiento sobre la de insulina, y es activa por vía subcutánea. Una vez que se interrumpe su administración, no hay hipersecreción de rebote. La dosis habitual es de 100 mcg por vía subcutánea tres veces al día.^{28,29}

Se ha aprobado para el tratamiento de carcinoides y neoplasias metastásicas que secretan péptidos vasoactivos. Sus efectos secundarios se vinculan primordialmente con su acción supresora de la motilidad y la secreción gastrointestinal. Es efectiva en el tratamiento de la acromegalia; casi todos los pacientes acromegálicos responden a la octreótida con disminución de la hormona del crecimiento circulante, además de que en 50% de los casos se reduce el tumor. La octreótida también inhibe la secreción de insulina y previene las concentraciones de la vesícula biliar. Las reacciones adversas del uso prolongado son similares a los efectos producidos por los tumores secretantes de somatostatina, e incluyen esteatorrea, diabetes y colelitiasis.³⁰

HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA

La hormona liberadora de tirotrópina (pGlu-His-Pro-NH₂), que es un tripéptido, fue el primer factor liberador hipotalámico en ser identificado. Tiempo después se demostró que sus funciones biológicas van más allá de la regulación del eje tiroideo.^{31,32} Más de dos tercios de la hormona liberadora de tirotrópina inmunorreactiva en el sistema nervioso central se detectan fuera de la zona tirotrópica del hipotálamo, por lo que se le ha implicado en la regulación del despertar, la función autonómica, el control del ritmo circadiano, el choque hemorrágico y el endotóxico,

en el estado de ánimo, la percepción del dolor, la actividad en las crisis convulsivas y la acción motora espinal.³² Las funciones de la hormona liberadora de tirotrópina inician con la interacción de los receptores sobre las superficies de las células. El primer receptor, R1-TRH (tipo 1), fue aislado de un tumor hipofisiario de ratón; se clonaron de diferentes especies, incluso la humana. El segundo receptor, R2-THR (tipo 2), se identificó en ratas y no se ha descrito aún en humanos.³³ La hormona liberadora de tirotrópina se procesa enzimáticamente de un gran precursor prepro-TRH; se distribuye en vías anatómicas a lo largo de neuroejes; se almacena; se libera mediante gránulos secretores en terminales sinápticas y se degrada selectivamente por enzimas específicas.^{33,34} Con base en la distribución anatómica de la hormona liberadora de tirotrópina y sus diversos efectos biológicos y conductuales, se han conceptualizado cuatro sistemas homeostáticos.

Sistema neuroendocrino hipotálamo-hipofisiario

Este eje sirve como controlador del metabolismo. La hormona liberadora de tirotrópina hipotalámica (TRH) es la clave de la regulación positiva para la liberación de hormona estimulante de la tiroides en la hipófisis anterior; en contraste, las hormonas tiroideas regulan negativamente la liberación de TRH y el contenido de prepro-TRH hipotalámico. Las pruebas de estimulación de hormona liberadora de tirotrópina son una herramienta diagnóstica que mide la respuesta secretora de ésta.

Sistema tallo cerebral/cerebro medio/médula espinal

Las neuronas del rafe contienen hormona liberadora de tirotrópina, al igual que serotonina y en algunos casos sustancia P, lo que sugiere una interacción fisiológica entre la hormona liberadora de tirotrópina y estos elementos neuroactivos. La identificación de los R1-TRH en la sustancia gelatinosa y en la lámina IX en proximidad con el cuerno anterior de alfa-motoneuronas, sugiere la implicación en funciones motoras y en la modulación para la transmisión del dolor. En modelos animales con daño de la médula espinal, la hormona liberadora de tirotrópina produjo una mejoría de la función motora (Faden et al., 1989). La administración de esta hormona en el modelo roedor Rolling Nagoya sobre ataxia hereditaria provocó, ade-

más, disminución de los síntomas atáxicos (Sobue et al., 1983). El sistema en cerebro medio/tallo cerebral propone una variedad de funciones vegetativas con la administración periférica, intracisternal e *in situ* de hormona liberadora de tiotropina o análogos. Esta administración produce efectos que simulan la secreción gástrica ácida. Otras de sus acciones son su citoprotección, que minimiza la úlcera gástrica inducida por etanol, la elevación de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, la secreción de catecolaminas por la médula adrenal y el incremento del esfuerzo respiratorio (Horita et al., 1986).

Sistema límbico/cortical

Diversos estudios clínicos coinciden sobre la eficacia de la hormona liberadora de tiotropina en el tratamiento de la depresión. Esta hormona se ha encontrado activa en pruebas de conflicto que incluyen respuesta al traumatismo. Otra respuesta conductual que genera es la reversión de la sedación (Horita, 1998). La hormona liberadora de tiotropina acorta el sueño inducido por etanol o barbitúricos; este sorprendente efecto analéptico también se ha observado después de la administración de otros componentes depresores del sistema nervioso central, como los opiáceos, las fenotiazinas y las benzodiacepinas. La hormona liberadora de tiotropina avanza con muchos de sus análogos para aumentar el aprendizaje y la memoria, mejorando las pruebas de realización de laberintos en animales con lesión del septum-medio y también revierte el déficit de memoria producido por escopolamina, exposición a CO₂ o lesiones de los núcleos de la base de Meynert. La inducción de crisis generalizadas a través de procedimientos experimentales, como la administración de fentilenetetrazol, ácido ciánico, toxina tetánica y terapia electroconvulsiva eleva las concentraciones de hormona liberadora de tiotropina y reduce las de R1-TRH en regiones límbicas. Post y Weiss (1996) especularon que la estimulación del sistema neuronal de la hormona liberadora de tiotropina por medio de crisis convulsivas representa un mecanismo compensatorio para terminar la actividad neuronal excesiva.

Sistema cronobiológico

Existe una interrelación entre la hormona liberadora de tiotropina y el sistema biológico que exhibe

actividad rítmica. La TRH y R1-TRH se localizan en el hipotálamo en el núcleo supraquiasmático, el marcapaso circadiano primario. Aún falta por dilucidar sus efectos.^{32,34}

Implicaciones terapéuticas

En numerosos estudios se ha reportado una respuesta disminuida de la hormona estimulante de la tiroides ante la administración de hormona liberadora de tiotropina en pacientes deprimidos (Loosen y Orange, 1982). Tal respuesta también se ha observado en otros padecimientos psiquiátricos, como esquizofrenia, trastorno bipolar y alcoholismo (Winokur, 1991), con resultados inconsistentes, tanto positivos como negativos, probablemente debido a la variedad farmacocinética del péptido y sus análogos. Itil et al. (1975) comunicaron no sólo la rápida mejoría en los síntomas de depresión después de una monodosis de hormona liberadora de tiotropina, sino también la activación de patrones del electrocardiograma en una manera que simulaba los efectos producidos por estimulantes y por medicación antidepressiva. Mellow y col., (1989) de acuerdo con lo reportado acerca de la mejoría de la función cognitiva en varios animales después de la administración de hormona liberadora de tiotropina, usaron altas dosis por vía intravenosa (0.5 mg/kg) en estudios de voluntarios normales con alteración cognitiva transitoria producida por agentes colinérgicos y de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los resultados indicaron una modesta mejoría en algunos puntos de la función cognitiva en ambos grupos. En pruebas positivas iniciales tras la administración de hormona liberadora de tiotropina a sujetos con esclerosis lateral amiotrófica se notó un aumento de la fuerza motora y la coordinación, con mínima evidencia de este beneficio a largo plazo. En un estudio posmortem, se halló que en muestras de médula espinal de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica las concentraciones de R1-TRH están reducidas 60 a 90% en las regiones de la lámina IX. No hay ensayos controlados con placebo sobre el uso de hormona liberadora de tiotropina en crisis epilépticas, sólo se ha evaluado como terapia adicional. Existen algunas pruebas de su manejo en crisis de espasmo infantil, síndrome de Lennox-Gaston, crisis parciales y crisis mioclónicas. En un estudio realizado por Hartrof

et al., (2004) se determinó el valor de las pruebas de estimulación de hormona liberadora de tirotropina en el diagnóstico de la función tiroide de pacientes con enfermedad hipofisiaria, y se reportó que no hay diferencias en la respuesta tirotrópica a esta hormona. La mejor forma de evaluar el hipotiroidismo central aún es la estimación de tiroxina libre combinada con hormona estimulante de la tiroides inapropiada.^{32,35}

Uso de análogos de hormona liberadora de tirotropina

Estos compuestos demostraron ser similares en experimentos preclínicos. Al compararse con la hormona liberadora de tirotropina exhiben las siguientes propiedades: afinidad reducida a receptores, resistencia a la degradación metabólica y aumento de la penetración al sistema nervioso central. Existen varios análogos, pero un solo compuesto, el TA-0910, que se ha registrado en Japón con el nombre comercial de Ceredist para el tratamiento de la degeneración espinocerebelar.^{32,33}

Aplicaciones terapéuticas futuras

La hormona liberadora de tirotropina, en su papel como modulador del sistema nervioso central, requiere novedosas conceptualizaciones. Es analéptica sólo cuando el organismo está sedado y es anticonvulsivante únicamente cuando el organismo es amenazado por convulsión; por lo tanto, es un agente homeostático. El rango de efectos fisiológicos y conductuales provee una base para considerar su acción terapéutica en una variedad de padecimientos, como depresión, sobre todo acompañada de hipersomnolencia, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, neurastenia, letargia, sedación secundaria a medicamentos, quimioterapia o radiación, inicio de dificultad respiratoria, intoxicación por sedantes, recuperación de anestesia general, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno afectivo bipolar y de ansiedad, alteración en el ritmo circadiano, enfermedad de Alzheimer y otras demencias con déficit cognitivo, crisis epilépticas y trastorno de neurona motora. La efectividad de la hormona liberadora de tirotropina en estos padecimientos requiere mayores pruebas científicas.³²

REFERENCIAS

- Guillemin R. Hypothalamic releasing factors. *J Endocrinol* 2005;184:11-28.
- Cheng CK, Leung CK. Molecular biology of GnRH-I, GnRH-II and their receptors in humans. *Endocr Rev* 2005;26:283-306.
- Kiesel LA, Rody A, Grebb RR, Szylagyi A. Clinical uses of GnRH analogues. *Clin Endocrinol* 2002;56:677-87.
- Soysal S, Soysal ME, Oser Z, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19(1):160-7.
- Palomba S, Russo T, Orio F, Nappi C. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene in treatment of uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2002;17(12):3213-9.
- Di Carlo C, Palomba S. Use of leuprolide plus tibolone in the treatment of PMS. *Fertil Steril* 2001;75(2): 380-4.
- Weckermann R. Hormone therapy in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:279-84.
- Chengalvala MV, Pelletier JC. GnRH agonist and antagonists in cancer therapy. *Curr Med Chem Anti Canc Agents* 2003;3:399-410.
- Freda PU, Reyes CM. Carbegoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2004;(7):21-30.
- Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S. Carbegoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004;(61):209-15.
- Casulari L, Naves LA, Mello PA. Nelson's syndrome: complete remission with carbegoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res* 2004;(62):300-5.
- Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;(85):292-3.
- Sakazume S, Obata K, Takahashi E, Yoshino A, Murakami N, Sakuta R. Bromocriptine treatment of prolactinoma restores growth hormone secretion and causes a catch up growth in a prepubertal child. *Eur J Pediatr* 2004;(173):472-4.
- Luque RM, Kineman RD, Park S, Peng XD. Homologous and heterologous regulation of pituitary receptors for ghrelin and growth hormone releasing hormone. *Endocrinology* 2004;145:3182-89.
- Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003;144:967-74.
- Baldelli R, Otero XL, Camina JP, Gualillo O. Growth hormone secretagogues as diagnostic tools in disease status. *Endocrine* 2001;14:95-99.
- Ehlers MR. Recombinant human GHRH (1-44) NH2. *Endocrine* 2001;14:137-41.
- Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E. The usefulness of combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:95-102.
- Maghnie M, Caviglioli F, Tinelli C, Autelli M, Arico M. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2740-4.
- Khorrarn O, Garthwaite M, Golos T. The influence of aging and sex hormones on expression of growth hormone-releasing

- hormone in the human immune system. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3157-61.
21. Groeff R. Corticotropin-releasing hormone (CRH)-induced thyrotropin release is directly mediated through CRH receptor type 2 on thyrotropes. *Endocrinology* 2003;144:5537-44.
 22. Li XF, Bowe JE, Mitchell JC, Brain SD, Lightman SL. The role of the locus coeruleus in corticotropin-releasing hormone and stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the female rat. *Endocrinology* 2005;146:323-31.
 23. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, Bartlett WA, Hewison M. Corticoesteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
 24. Silverman ES, Breault DT, Vallone J, Subramanian S, Yilmaz AD, Mathew S. Corticotropin releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:747-54.
 25. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ. The preterm prediction study. The value of alkaline phosphatase, a fetoprotein, plasma corticotropin releasing hormone and other markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:990-6.
 26. Florio P, Imperatore A, Sanseverino F. The measurement of maternal plasma corticotropin releasing factor (CRF) and CRF-binding protein improves the early prediction of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4673-7.
 27. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
 28. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3013-8.
 29. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-Lar) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;88(6):2849-53.
 30. Newman CB, Melmed S, George A, Torigan D, Duhaney M, Snyder P. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3034-40.
 31. Jain R, Singh J, Perlman JH, Gershengorn MC. Synthesis and biology of new thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogues. *Bioorg Med Chem* 2002;10:189-94.
 32. Gary KA, Sevarino GG, Yarbrough AJ, Prange J. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: Implications for TRH-based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:410-6.
 33. Sun Y, Lu X, Gershengorn MC. Protein-coupled receptor signalling in neuroendocrine systems. Thyrotropin-releasing hormone receptors: similarities and differences. *J Mol Endocr* 2003;30:87-97.
 34. Hinkle PM, Pekary AE, Senanayaki S. Role of TRH receptors as possible mediators of analeptic actions of TRH-like peptides. *Brain Research* 2002;935:59-64.
 35. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK, Scherer S. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. *Horm Res* 2004;61:53-57.

NMS Medicina interna, 5ª ed.

752 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5705-8

AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.



Tratamiento de la hepatitis crónica

María Gabriela Liceaga Craviotto,* María Guadalupe Castro Martínez*

RESUMEN

El tratamiento de la hepatitis crónica depende de su origen, aunque sigue los principios comunes de manejo de la hepatitis en general. Los individuos con este padecimiento pueden llevar una vida normal y practicar deporte, ya que no requieren reposo; sin embargo, el consumo de alcohol, aun en mínimas cantidades, favorece la progresión de la enfermedad, por lo que hay que evitarlo. El manejo de la hepatitis crónica causada por el virus B debe dirigirse a inhibir su multiplicación durante el mayor tiempo posible. En la actualidad existen tres agentes orales y un interferón aprobados para el tratamiento de la hepatitis B. En los pacientes con hepatitis crónica por virus C, antes de comenzar cualquier esquema, hay que realizar una prueba de selección para descartar otras infecciones hepáticas crónicas. La finalidad del tratamiento es erradicar el virus, y por consiguiente, la curación de la enfermedad. Las indicaciones todavía son tema de debate en foros nacionales e internacionales.

Palabras clave: hepatitis crónica, tratamiento.

ABSTRACT

The treatment of the chronic hepatitis depends on its origin, although it follows the common principles of management of the hepatitis in general. The individuals with this affection can live a normal life and practice sport, since they do not require rest; nevertheless, the alcohol consumption, even at minimum levels, favors the progression of the disease, for that, it must be avoided. The treatment of the chronic hepatitis caused by virus B focuses to inhibit its multiplication as long as it is possible. At the present time, three approved oral agents and one interferon exist for the treatment of hepatitis B. In the patients with chronic hepatitis by virus C, before beginning any scheme, it is necessary to make a selection test to discard other chronic hepatic infections. The purpose of the treatment is to eradicate the virus, and then, the disease. The indications still are controversial in national and international forums.

Key words: chronic hepatitis, treatment.

El manejo de la hepatitis crónica varía según el agente causal, pero sigue lineamientos comunes. Es necesario informar a los pacientes sobre la forma en que se trasmite la enfermedad y cómo controlar su función hepática; también se les debe instar a evitar el consumo de hepatotóxicos como el alcohol y, si es posible, recomendarles un tratamiento específico. No hay datos científicos que justifiquen la indicación de una dieta especial; no obstante, si va a prescribirse algún tratamiento medicamentoso, sería aconsejable que los pacientes tuvieran un peso adecuado, puesto que varios estudios demuestran una peor respuesta entre los obesos.

Los pacientes con hepatitis crónica, y sobre todo los que tienen una lesión hepática grave, deben evitar por completo la ingestión de alcohol, aun en pequeñas cantidades, ya que favorece la progresión de la enfermedad y aumenta la viremia y la actividad necro-inflamatoria en la biopsia. Pueden llevar una vida normal y practicar deporte, pues no es necesario que se mantengan en reposo. La convivencia diaria con el resto de las personas no entraña ningún factor de riesgo.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS B

El objetivo del tratamiento en la práctica clínica actual es inhibir la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) al mínimo nivel y durante el periodo más prolongado posible, con lo que se consigue disminuir el daño histológico hepático (inflamación y fibrosis) y el riesgo de evolución de la enfermedad a cirrosis, hepatocarcinoma, o ambos. Desafortunadamente, puede persistir un grupo residual de virus en forma de

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Gabriel Mancera, IMSS, México, DF.

Correspondencia: diabetes2@hotmail.com
Recibido: julio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

ADN circular cerrado covalente (cccADN) sobre el que apenas tienen efecto los fármacos disponibles y que representa una fuente potencial de reactivación cuando se suspende su administración.

Es difícil establecer un tratamiento óptimo, toda vez que las técnicas de manejo evolucionan continuamente. Las diferencias en la estandarización de los estudios de ADN-VHB, la definición de lo que es respuesta y la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiados complican la comparación de respuesta al tratamiento. Conforme se obtienen más datos se incrementan las opciones terapéuticas, pero esto implica obstáculos para lograr un consenso en el manejo.

Las variables de respuesta utilizadas para evaluar la eficacia de los tratamientos anti-VHB son múltiples, por ello se han definido en forma consensuada las categorías que se resumen en el cuadro 1.¹ Hay dos cepas de VHB, una que produce antígeno temprano o "e" (tipo salvaje) y otra que no lo produce, llamada cepa mutante precore. Existen diferentes tratamientos para estas dos cepas que cambian en los objetivos finales: en la primera, hepatitis B con antígeno e positivo (HBeAg), el objetivo final es la desaparición de la antigenemia e idealmente la aparición de anticuerpos contra el antígeno "e" de la hepatitis B (HBeAb). En caso de hepatitis por virus B (HVB) con HBeAg negativo, se utiliza la supresión del ADN viral y la normalización de las aminotransferasas; sin embargo, estas recomendaciones, que fueron acordadas en el 2001 y revisadas en el 2004, ya son insuficientes, debido a que las técnicas actuales utilizadas para determinar el ADN viral son mucho más sensibles y detectan concentraciones del ADN-VHB muy inferiores a las establecidas en los consensos.²

Indicaciones de tratamiento

Hay controversia en cuanto a las indicaciones del tratamiento en determinados grupos de pacientes con hepatitis B crónica. Se recomienda hacer una evaluación individual, tomando en cuenta la edad del sujeto, la actividad de la enfermedad hepática, la probabilidad de respuesta y los efectos secundarios y complicaciones potenciales de los distintos fármacos.

Los pacientes con concentraciones de ADN-VHB $<10^5$ copias/mL, aminotransferasas normales (más de

Cuadro 1. Definición de respuesta al tratamiento viral de la hepatitis crónica B (tomado de la referencia 51)

	<i>Definida por</i>
Categoría de la respuesta	
Bioquímica (RB)	Transaminasas en rango normal
Viroológica (RV)	ADN-VHB en concentraciones indetectables+ pérdida HBeAg si basalmente HBeAg+
Completa (RC)	RB+RV+pérdida de HBsAg
Histológica (RH)	Índice de actividad histológica \geq dos puntos
Tiempo de evaluación	
En tratamiento	Respuesta durante el tratamiento
Mantenida	Persiste a lo largo del tratamiento
Final de tratamiento	Al final de periodo definido de tratamiento
Fuera de tratamiento	Tras interrumpir el tratamiento
Sostenida a seis meses (RS-6)	Seis meses después
Sostenida a 12 meses (RS-12)	Doce meses después

VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno "e" de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B.

dos veces por encima de valores normales) y sin otros marcadores de inflamación hepática no se consideran susceptibles de recibir tratamiento.¹ Hay pocos datos sobre cuál es la concentración de ADN-VHB plasmático vinculada con la enfermedad hepática progresiva. Además, dada la evolución fluctuante de las aminotransferasas, no es posible diferenciar con una simple determinación de ADN-VHB los portadores no activos de los sujetos con una verdadera hepatitis con riesgo de evolucionar a cirrosis, hepatocarcinoma o ambos.³ Si existen más de 10^5 copias/mL del ADN-VHB en la hepatitis HBeAg negativo, se sugiere, debido a la escasa eficacia del manejo con interferones o nucleósidos análogos, hacer un seguimiento del paciente y considerar el tratamiento sólo si las aminotransferasas se incrementan.¹ Algunos autores, sin embargo, recomiendan efectuar una biopsia hepática en estos casos y prescribir el tratamiento si se demuestra actividad.⁴ En lo que sí existe consenso es en que el manejo está indicado en pacientes con valores de aminotransferasas dos veces mayores a la cifra normal y de ADN-VHB $>10^5$ copias/mL.^{1,4}

Tratamientos disponibles

En la actualidad existen tres agentes orales y un interferón autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la hepatitis B: interferón alfa 2b, aprobado en 1992; lamivudina

(3TC), en 1998; adefovir dipivoxilo (ADV), en el 2002 y entecavir, en el 2005. En Estados Unidos no se han autorizado las formas pegiladas del interferón; sin embargo, algunos trabajos expuestos en el 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), del 2005, apoyan su uso.

Lamivudina

Este análogo de nucleósidos se convirtió en el preferido para el manejo de los pacientes con hepatitis B poco después de que fue aprobado, y aunque es muy efectivo para disminuir la carga viral, se vincula con una alta incidencia de mutaciones del gen YMDD de la VHB-DNA polimerasa. Su utilidad se ha visto limitada debido a la frecuencia de esta mutación, que ocurre aproximadamente en 25% de los pacientes al año de tratamiento y alcanza 60 a 70% a los cuatro años. La principal ventaja de este antiviral es su bajo costo, pero se usa poco como monoterapia por la resistencia cruzada que genera y sus patrones de resistencia tanto *in vitro* como *in vivo*. Un estudio de Hasan y col.⁵ demostró que en pacientes inmunocompetentes que recibieron lamivudina en dosis de 100 mg/día de manera temprana se logró detener la progresión de la enfermedad y disminuir la hepatitis fulminante.

La escasa duración de la respuesta y la correlación entre seroconversión y extensión del tratamiento despertaron el interés por prolongar el esquema con lamivudina. En 29% de los pacientes ocurrió seroconversión a HBeAg a los dos años, y en 40% a los tres;⁶⁻⁷ sin embargo, la selección de mutaciones de resistencia a la lamivudina, que también se relacionan con una prolongación del tratamiento, suponen una gran limitante de la eficacia de este fármaco. Las mutaciones a la región YMDD suceden a un ritmo de aproximadamente 15% por año de tratamiento (figura 1).

Adefovir dipivoxil (ADV)

Este análogo de nucleósidos tiene características únicas para el tratamiento de la hepatitis: no comparte resistencias cruzadas con otros compuestos análogos (lamivudina, emitricitabina, telvibudina o entecavir), lo que lo convierte en una excelente opción para pacientes que han desarrollado resistencia a los fármacos mencionados, y se ha encontrado también que a mayor tiempo de uso proporciona mejores resultados.

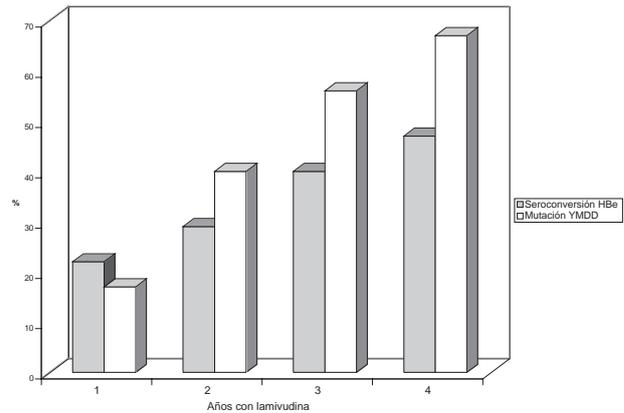


Figura 1. Porcentaje de pacientes que seleccionan mutaciones de resistencia a 3TC y seroconvierten a HBeAg en función del tiempo de tratamiento.

En 26% de los pacientes propicia concentraciones indetectables de ADN-VHB a las 48 semanas, además de que ha sido bien tolerado, sobre todo por los individuos con aminotransferasas elevadas de inicio.⁸ Marcellin y col. reportaron los resultados de un estudio multicéntrico sobre la eficacia y la tolerabilidad de adefovir dipivoxil en dosis de 10 mg/día en 117 pacientes tratados por más de 144 semanas. Hallaron una seroconversión de 12% a las 48 semanas, de 29% a las 96 y de 43% a las 144 semanas. Hubo pérdida de HBeAg en 51% de los pacientes y en 56% las concentraciones del ADN-VHB fueron indetectables (<1000 copias/mL) en la semana 144. Sólo dos pacientes desarrollaron resistencia. La seroconversión fue sostenida en 91% de los sujetos después de la terapia.⁹

Entecavir

Este análogo de nucleósido (2'-deoxiguanosina) recientemente aprobado por la FDA se ha evaluado en pacientes HBVeAg positivos (0.5 mg/dosis), HBVeAg-negativos (0.5 mg/dosis) y en individuos con resistencia a la lamivudina (1 mg/dosis), y se ha encontrado que es equivalente en términos de seroconversión al tratamiento con lamivudina, pero superior respecto a la supresión de la carga viral.¹⁰⁻¹²

Interferón α 2b

El interferón-α2b (IFN-α2b) fue aprobado para el tratamiento de la hepatitis a inicios de la década de 1990. Su principal ventaja es su efectividad en los

pacientes con enfermedad de corta duración, carga viral baja, aminotransferasas elevadas e inmunocompetencia conservada. También induce la desaparición de la antigenemia "s" (HBVsAg), lo que no ocurre con los agentes orales. Sus desventajas radican en que muy pocos individuos reúnen las características demográficas ideales y que los efectos colaterales son múltiples. El antígeno "e" desaparece en un tercio de los pacientes y al término del tratamiento de cuatro a 12 meses las recaídas son relativamente bajas. Las formas pegiladas de interferón se han convertido en el estándar de tratamiento para la hepatitis por virus C (HCV) dada la conveniencia de aplicación una vez a la semana; sin embargo, no se ha autorizado su uso en Estados Unidos. En la Unión Europea sí está permitido el tratamiento con interferón- α 2a pegilado y los estudios parecen demostrar que es más efectivo que la lamivudina y el interferón estándar,¹³ incluso en los pacientes con HBeAg- negativo.¹⁴

Tratamientos combinados

Aunque la combinación de interferón α y lamivudina se ha utilizado en varios estudios, no se puede afirmar que tenga alguna ventaja sobre la monoterapia con lamivudina.^{15,16} La combinación de interferón pegilado y lamivudina administrada durante 24 semanas mejoró la respuesta viral (seroconversión y negativización del ADN-VHB) más que la lamivudina sola durante 48 semanas.¹⁷ En otro estudio, se encontró que la rama

de IFN- α 2a pegilado más lamivudina obtuvo 36% de respuesta, superior a la obtenida con lamivudina sola (14%).¹⁸

Respecto a la combinación de análogos de nucleósidos, la utilización de lamivudina y adefovir dipivoxil en pacientes con resistencia a la primera no parece mejorar la respuesta al tratamiento; sin embargo, en las personas con cirrosis se han producido descompensaciones al retirar la lamivudina.¹⁹ En un estudio se sugiere que la relación retrasa la aparición de resistencia al adefovir dipivoxil.^{20,21}

Otros tratamientos en perspectiva

Otros agentes se encuentran actualmente en vías de utilización; quizá las pruebas más prometedoras son las del nucleósido valcitrabina solo y en combinación con telbivudina, que están en estudios de fase 1 y 2.²²

El tenofovir disoproxil es una prodroga de tenofovir que ha demostrado su eficacia contra cepas de virus resistentes a la lamivudina; está en estudios *in vitro* de control fase 3 (cuadro 2).²³

Conclusiones

El arsenal terapéutico de la hepatitis crónica B ha experimentado un desarrollo considerable en los últimos años, con los fármacos actualmente aprobados y varios en diversas fases de investigación. La respuesta al tratamiento con INF- α es pobre, especialmente cuando el antígeno "e" es negativo; sin embargo, los

Cuadro 2. Fármacos aprobados y en diversas fases de investigación para el tratamiento de la infección por VHB

Fármaco	Clase	Fase de desarrollo	Actividad anti-VIH	Actividad mutantes YMDD
Aprobados				
IFN- α	Inmunomodulador	-	Sí	Sí
Lamivudina	Análogo de los nucleósidos	-	Sí	No
Adefovir	Análogo de los nucleótidos	-	Sí*	Sí
En desarrollo				
Tenofovir	Análogo de los nucleótidos	II**	Sí	Sí
Entecavir	Análogo de los nucleósidos	III	No	Sí
Emtricitabina	Análogo de los nucleósidos	III**	Sí	No
Telbivudina	Análogo de los nucleósidos	III	No	No
Clevudina	Análogo de los nucleósidos	III	No	Sí
DAPD	Análogo de los nucleósidos	II	Sí	Sí
L-Fd4C	Análogo de los nucleósidos	I/II	No	Sí
Val-LdC	Análogo de los nucleósidos	I/II	No	-

* Escasa a las dosis aprobadas para el tratamiento contra la hepatitis B.

** Aprobado para el tratamiento contra el VIH.

VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; IFN- α : interferón alfa; DAPD: análogo de guanósina.

resultados con las formas pegiladas son más prometedores. La utilización de lamivudina ha significado un segundo paso en el tratamiento de la hepatitis por el virus B crónica, debido a la gran ventaja de su administración por vía oral y excelente perfil de tolerancia y baja toxicidad, pero la respuesta también es exigua. Otra limitante es el desarrollo de mutaciones de resistencia al prolongarse el tratamiento. Los resultados del adefovir dipivoxil solo son igual de prometedores tanto en pacientes con HBeAg positivos como negativos, además de que tiene un umbral alto para la generación de resistencia, con ventaja sobre la lamivudina, por lo que algunos autores lo han propuesto como medicamento de primera línea; sin embargo, tiene en su contra su elevado costo en comparación con ella.

En un estudio reciente en el que se evaluaron las distintas estrategias, se concluyó que IFN- α representó el mejor perfil costo-beneficio en pacientes HBeAg positivos, mientras que la estrategia de 3TC en monoterapia seguida de adefovir dipivoxil como rescate cuando aparecía resistencia al primero, fue la más ventajosa en pacientes HBeAg negativos.²⁴ En las terapias combinadas todavía quedan algunos puntos por evaluar, como la duración adecuada, el manejo de pacientes con aminotransferasas normales o casi normales, la posibilidad de erradicación del virus, cuáles fármacos serán de primera línea y cuáles de rescate, entre otros.

Tratamiento en coinfección con VHB de pacientes infectados por el VIH

El abordaje de estos pacientes es un punto aparte que sobrepasa las intenciones de esta revisión. Está plenamente reconocida la influencia mutua de la coinfección VHB/VIH; sin embargo, siendo un punto tan importante no pueden dejar de expresarse algunas consideraciones generales.

- Todos los pacientes con infección activa por el virus de la hepatitis B y aminotransferasas elevadas se consideran aptos, aun en el caso de que no cumplan con los criterios para el tratamiento de la infección por VIH por encontrarse en estadios iniciales de la enfermedad.
- El tratamiento a utilizar debe contemplar la estrategia de manejo de ambos virus en forma conjunta.

- Si sólo se desea tratar el virus de la hepatitis B se prescribirá IFN- α pegilado, sobre todo si es HBeAg positivo.^{25,26}

- El adefovir dipivoxil en monoterapia es una opción razonable. No se recomienda el uso aislado de 3TC o tenofovir disoproxil fumarato (TDF).²⁷

- En los pacientes con indicación de manejo para el VIH se aconseja un régimen TARGA que incluya 3TC, emtricitabina (ETC), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o los tres.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

Antes de iniciar algún tratamiento se debe realizar una prueba de selección para descartar la existencia de otras infecciones hepáticas crónicas, como el virus de la hepatitis B (VHB), o bien investigar si el paciente ha estado en contacto con el virus de la hepatitis A (VHA). En caso de que el sujeto no tenga anticuerpos, deberá vacunarse contra estos virus, ya que se ha demostrado que el riesgo de sufrir hepatitis fulminante por sobreinfección con VHB o VHA es mayor en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.²⁸

El objetivo del tratamiento es la erradicación del virus y por ende la curación de la enfermedad. Se considera que hay una respuesta virológica sostenida (RVS) si el ARN-VHC se mantiene negativo a los seis meses de terminar la dosificación.

El manejo de la hepatitis C parece ser simple, dado que existen guías que establecen bien que los pacientes a tratar son los que tienen un índice de fibrosis menor a 1, además de que sólo hay dos fármacos útiles que siempre deben administrarse combinados: el interferón- α y la ribavirina.²⁹⁻³¹ El tratamiento de la hepatitis crónica C se basó inicialmente en la prescripción de interferón (IFN) durante un tiempo prolongado. La adición de ribavirina, que se dio a mediados de la década pasada, y más recientemente la introducción de interferón pegilado, han determinado un aumento sustancial de la eficacia del tratamiento en relación con la monoterapia con IFN. De hecho, la tasa de respuesta virológica sostenida que se logra con los tratamientos actuales es entre tres y cinco veces superior a la que se alcanzaba hace tan sólo unos años.

El interferón pegilado es una formulación farmacológica que se obtiene mediante la unión fisicoquímica de una molécula de interferón- α recombinante con una o varias moléculas de polietilenglicol. La conjugación de proteínas con polietilenglicol es un método bien conocido para retrasar su depuración, prolongar y mantener su actividad y, en consecuencia, mejorar su eficacia. En la actualidad se comercializan dos moléculas de interferón pegilado: el interferón pegilado α -2a (PEG-IFN α -2a), con un peso molecular de 40 kDa y el interferón pegilado α -2b (PEG-IFN α -2b), de 12 kDa.

El conocimiento de que la adición de ribavirina mejora sustancialmente la eficacia del interferón estándar, junto con los mejores resultados obtenidos con interferón pegilado, tanto α -2a como α -2b, administrado

en monoterapia, sugirió claramente la posibilidad de optimizar el tratamiento con la combinación de ambos. Hasta el momento se han publicado los resultados de dos amplios estudios diseñados para analizar la eficacia y la seguridad de esta nueva combinación en comparación con el tratamiento estándar.^{32,33} Hace poco se publicó un tercer estudio en el que se evaluaron cuatro esquemas de manejo con interferón pegilado α -2a y ribavirina que difieren en la dosificación de esta última y en la duración del esquema (cuadro 3).³⁴ Los resultados indican que el tratamiento combinado produce una mejor respuesta si se utiliza IFN pegilado. En una de las pruebas, la combinación con ribavirina fue más eficaz que la monoterapia con IFN pegilado.

Cuadro 3. Resultados de diferentes esquemas de tratamiento para la hepatitis por virus C

Autor, año	Tratamiento	Duración (semanas)	Número de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipo 1	Genotipos 2-3
Manns, et al. 2001	IFN- α_{2b} (3 MU, 3x semana) Ribavirina (1-1.2 g/día) IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (1.5 μ g/kg/semana)	48	505	47	33	79
	Ribavirina (0.8 g/día) IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (1.5 mcg/kg/semana/4 semanas) (0.5 mcg/kg/semana/44 semanas)	48	511	54	42	82
	Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	514	47	34	80
Fried et al., 2001	IFN- α_{2b} (3 MU, 3 x semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	444	44	36	61
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Placebo	48	224	29	21	45
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	453	56	46	76
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 μ g/día)	24	217	54	29	78
Hadziyannis et al., 2004	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	24	280	62	41	78
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	361	50	40	73
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	382	62	51	77
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 μ g/día)	24	217	54	29	78
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	382	62	51	77

MU: millones de unidades.

IFN: interferón.

PEG: pegilado.

En estos estudios también se percibe la influencia que tiene el genotipo viral en la respuesta al tratamiento. Como ya se había observado, los genotipos 2 y 3 son mucho más sensibles que los virus con genotipo 1. Casi 80% de los pacientes infectados con el virus de genotipo 2 y 3 y más de 40% de los infectados con el virus de genotipo 1 tuvieron una respuesta virológica sostenida. Asimismo, se demostró que la tasa de respuesta de los genotipos 2 y 3 no aumenta si el tratamiento se mantiene durante 48 semanas, tampoco si se utilizan dosis altas de ribavirina, mientras que en los pacientes infectados con el genotipo 1 ocurre lo contrario.³⁴ En otro estudio en el que se utilizó una combinación de ribavirina y PEG IFN α -2b durante 24 semanas, la tasa de respuesta fue igualmente elevada en pacientes infectados con el genotipo 3 y fue casi de 100% en los infectados por virus de genotipo 2.³⁵ Estos datos indican que la determinación del genotipo viral es imprescindible para decidir cuál es la duración óptima del tratamiento. Otros factores que pueden interferir con el manejo son el peso del paciente³² y el apego al tratamiento.³⁶

Efectos adversos del tratamiento

Los efectos indeseables del tratamiento de la hepatitis por virus C son muy frecuentes, diversos y de intensidad variable, por lo que la tolerancia al mismo también es muy distinta de un paciente a otro.³⁷ La mayoría de los enfermos tienen una tolerancia intermedia, con diversas molestias que, en mayor o menor grado, pueden interferir con sus actividades diarias (cuadro 4).

Muchos de los pacientes, sobre todo al principio, sufren síntomas parecidos a los de la gripe horas después de la administración del interferón, que se alivian con paracetamol. También son frecuentes la astenia, la dificultad para concentrarse, el insomnio y la depresión, que pueden ser intensos y obstaculizar el desarrollo de las actividades habituales. En algunas ocasiones, las alteraciones psicológicas requieren atención psiquiátrica. El apoyo psicológico y el estímulo al paciente para que cumpla adecuadamente con el tratamiento son, a menudo, factores importantes del éxito terapéutico.

El interferón puede ocasionar neutropenia y trombocitopenia, y la ribavirina provoca anemia por exceso

Cuadro 4. Efectos adversos del tratamiento de la infección por VHC

Atribuidos al interferón*

Frecuentes y generalmente leves

Seudogripales: fiebre, cefalea, escalofríos, artralgias, dolor muscular.

Generales: astenia, anorexia, adelgazamiento, impotencia.

Neuropsiquiátricos: apatía, dificultad de concentración, irritabilidad, mal humor, insomnio, depresión leve.

Digestivos: anorexia, náuseas, diarrea.

Cutáneos: exantema, pérdida de cabello, eritema local.

De laboratorio: granulocitopenia, trombocitopenia, aumento de triglicéridos.

Más graves pero menos frecuentes o raros

Neuropsiquiátricos: depresión mayor, intento de suicidio, suicidio, psicosis, delirio, confusión, ataxia, convulsiones, alteraciones extrapiramidales.

Inmunológicos: tiroiditis (hipo o hipertiroidismo), exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis intersticial pulmonar, diabetes.

Miscelánea: retinopatía, aplasia medular, impotencia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus.

Atribuidos a la ribavirina

Anemia hemolítica, tos seca, intolerancia digestiva, hiperuricemia.

Teratogenicidad potencial.

* Son similares si se utiliza interferón pegilado, con excepción de un mayor grado de neutropenia y plaquetopenia y de reacciones cutáneas.

de hemólisis, lo que hace necesario la vigilancia regular de la biometría hemática y el ajuste continuo de las dosis de medicamentos. Las alteraciones de la función tiroidea son relativamente frecuentes en forma de hipertiroidismo o, más comúnmente, como hipotiroidismo; estos trastornos pueden ser permanentes y su detección puede obligar a considerar la interrupción del tratamiento. Otro efecto secundario habitual y de base poco conocida es la tos seca, irritativa y por lo general leve, que experimentan los pacientes tratados con ribavirina; asimismo, este fármaco tiene efecto teratogénico, lo que aunado al desconocimiento de sus efectos sobre la espermatogénesis, hace que se aconseje el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante y seis meses después del tratamiento.

Un efecto adverso importante, no comunicado hasta el momento, durante el manejo de pacientes mono infectados con el VHC es la aparición de acidosis láctica, pancreatitis o ambas.^{38,39} Su incidencia es baja,

pero causa altas cifras de mortalidad, al parecer en pacientes que toman concomitantemente didanosina.

Los efectos adversos graves, como la depresión con tentativa de suicidio, los brotes psicóticos o el desencadenamiento de alguna enfermedad autoinmunitaria latente, como la diabetes mellitus son, afortunadamente, excepcionales.

Seguimiento y tolerancia

El manejo del paciente con hepatitis crónica C que recibe tratamiento con interferón y ribavirina es relativamente complejo. Es indispensable controlarlo de cerca, además de instruirlo acerca de cómo utilizar los fármacos e informarlo de sus posibles efectos, ya que es frecuente que no refiera ningún síntoma antes de iniciar el tratamiento y los sufra una vez que comience la dosificación.

El paciente deberá ser evaluado al principio del tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y, de ser posible, mensualmente hasta finalizarlo. En las visitas de seguimiento es importante la anamnesis dirigida hacia la aparición de efectos adversos, así como la realización de exámenes completos para descartar problemas hematológicos o bioquímicos.

La disponibilidad de métodos serológicos para investigar y cuantificar la existencia de ARN-VHC en el suero ha permitido estudiar la relación entre la respuesta virológica inicial y el resultado final del tratamiento. En varios estudios en los que se utilizó monoterapia con interferón convencional se demostró que la rapidez de la respuesta virológica estaba en relación directa con el resultado final del tratamiento. Se sabe que la ausencia de respuesta tras 24 semanas de administración combinada de IFN y ribavirina tiene un valor predictivo negativo del 100% en relación con la respuesta sostenida;⁴⁰ por lo tanto, se debe considerar la interrupción de la terapia si el paciente continúa con viremia VHC positiva después de seis meses. El estudio de Freid et al.³³ mostró que al usar interferón pegilado α -2a más ribavirina la respuesta virológica a las 12 semanas es altamente predictiva de la respuesta virológica final (65%) y está relacionada con el cumplimiento terapéutico. Otro estudio en el que se analiza específicamente el descenso de la concentración de ARN-VHC en el suero en distintos momentos del tratamiento, ha confirmado que una caída menor de dos

logaritmos tras 12 semanas tiene un valor predictivo negativo para la respuesta sostenida del 100%.⁴¹ Esta información es útil para decidir de manera oportuna respecto a la continuación del tratamiento, pero es prudente considerar otras circunstancias individuales, como la tolerancia o el beneficio que pueden esperar los pacientes sin respuesta virológica inicial, en particular los que tienen fibrosis avanzada o cirrosis.

Otros aspectos del tratamiento

Tratamiento para los pacientes con coinfección por VHB/VIH

Al ser éste un aspecto muy importante y que sobrepasa la finalidad de esta revisión, se muestran los resultados de diferentes esquemas de tratamiento según el genoma viral (cuadro 5).

Retratamiento

Es un problema mayor decidir qué hacer con los pacientes que no responden al manejo inicial. La administración de interferón pegilado sólo está autorizada en pacientes vírgenes de tratamiento, por lo tanto, no hay terapia permitida para el retratamiento de los no respondedores. En la actualidad, hay dos estudios tanto para retratamiento como para valorar el uso de interferón por tiempo prolongado: el primero HALT-C (Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis),⁴² que utilizó PEG IFN α -2a en combinación con ribavirina, mostró una disminución del virus C en 18% de los pacientes. En el segundo, un estudio prolongado que investigó la potencia del retratamiento y el subsecuente mantenimiento de interferón por largo tiempo EPIC-3⁴³ (Evaluation of PEG-INTRON in control of hepatitis C cirrhosis), utilizó PEG-IFN α -2b más ribavirina con buenos resultados en 21% de los pacientes en retratamiento. Como se aprecia, el retratamiento es exitoso sólo en una minoría de pacientes, de tal manera que la decisión de volver a tratar debe valorarse contra los riesgos y los beneficios, sin olvidar considerar las características individuales de los pacientes.

En la mencionada reunión europea del año 2005 se difundieron algunos trabajos sobre el uso de otros medicamentos y variantes terapéuticas, como la valopicitabina (NM283),^{44,45} la viramidina⁴⁶ y vacunas de diferentes componentes,⁴⁷⁻⁴⁹ aunque aún se encuentran en fases 2 y 3.

Cuadro 5. Respuesta al tratamiento contra la infección por VHC en pacientes con coinfección por VIH⁵²

Autor, año	Tratamiento	Duración (semanas)	Número de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipos 1-4	Genotipos 2-3
Perrone, et al. 2004 (estudio Ribaviric)	IFN- α_{2b} (3 MU, 3x semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	207	18	NA	NA
	IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (1.5 mcg/kg/semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	205	26	NA	NA
Laguno, et al. 2004	IFN- α_{2b} (3 MU, 3 x semana) Ribavirina (0.8-1.2 g/día)	24* 48	43	21	7	47
	IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (100-150 mcg/semana) Ribavirina (0.8-1.2 g/día)	24* 48	52	44	38	53
Chung, et al. 2004 (ACTG A5071)	IFN- α_{2a} (6 MU 3 x semana, 12 semanas y 3 MU 3 x semana, 36 semanas) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	67	12	6	33
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.6-1 g/día)	48	66	27	14	73
	IFN- α_{2a} (3 MU, 3 x semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	289	12	7	20
Torriani, et al. 2004 (estudio Apricot)	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	290	40	29	62
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana)	48	289	20	14	36
	Placebo	48	289	20	14	36

* 24 semanas de tratamiento si: genotipo 2 ó 3 y ARN-VHC basal inferior a 800,000 U/mL.
MU: millones de unidades; NA: no aplicable.

Conclusiones

Las indicaciones de tratamiento no están perfectamente delimitadas y todavía son objeto de debate en foros nacionales e internacionales. La conferencia de consenso promovida por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) propuso desde 1999 que todos los pacientes con hepatitis causada por el virus C con aminotransferasas elevadas deben ser tratados, en particular si tienen fibrosis hepática y no hay contraindicaciones mayores. En términos parecidos se pronunció la conferencia de consenso promovida por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (junio 2002) que planteó que, aunque todos los pacientes son aptos, el tratamiento se recomienda a los sujetos que están en mayor riesgo de llegar a padecer cirrosis.

A pesar de que los criterios de curación se basan en la desaparición del ARN-HVC en el suero, aún no

se ha logrado definir la importancia de los pacientes en los que se ha recuperado ARN-HVC de las células sanguíneas o de biopsia hepática en pequeñas cantidades después de haber sido declarados "curados", la llamada "hepatitis oculta".⁵⁰

Por último, quedan algunos puntos por definir sobre la eficacia, la seguridad y las pautas de tratamiento más efectivas, determinar el beneficio de la terapia prolongada, sobre todo en los sujetos que no responden o sufren recaídas, y analizar la dosis y los tiempos de utilización para cada grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
2. Mommeja Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-19.

3. Chu C, Hussain M, Lok A. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-15.
4. Keeffe E, Dieterich D, Han S, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:87-106.
5. Hasan F, Owaid S, Ali M, et al. Lamivudine monotherapy for severe acute hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A493.
6. Liaw Y, Leung N, Chang T, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
7. Leung N, Lai C, Chang T, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
8. Chang T, Hadziyannis S, Cianciara J, Rizzeto M, Schiff G, Pastore G, et al. Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract 550]. *Hepatology* 2002;36:300A.
9. Marcellin P, Chang T, Lim S, et al. Increasing serologic, virologic, and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A73.
10. Shouval D, Senturk H, Gish RG, et al. Entecavir (ETV) demonstrates consistent responses throughout baseline demographic subgroups for the treatment of nucleoside-naïve, HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A529.
11. Manns MP, Raptopoulos-Gigi M, Sollano J, et al. Entecavir is well tolerated for the treatment of nucleoside-naïve and lamivudine-refractory chronic hepatitis B: phase II/III safety results. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A511.
12. Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, et al. Entecavir (ETV) is superior to lamivudine and adefovir in trials of HBeAg-negative chronic hepatitis B infection: a cross-sectional study analysis with published results. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A481.
13. Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alfa 2a (40KD): and advance in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
14. Brunetto M, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003;39(Suppl):164-7.
15. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo G, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long-term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:805-10.
16. Schiff E, Karayalcin S, Dienstag J, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon non-responders. *J Hepatol* 2003;38:818-26.
17. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli A, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter randomized trial. *J Hepatol* 2001;35:406-11.
18. Sung J, Chan H, Hui A, Wong V, Liew C, Chim A, et al. Combination of peginterferon alfa-2b and lamivudine is superior to lamivudine alone in the treatment of chronic hepatitis B [abstract 410]. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-682.
19. Peters M, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
20. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A36.
21. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil provides significant clinical benefit, reduces MELD score, and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistance. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A7.
22. Lim SG, Lai CL, Myers M, et al. Final results of a phase I/II dose escalation trial of valtorcitabine in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):185-6:A34.
23. Qi X, Delaney W, Ray AS, et al. *In vitro* characterization of anti-HBV efficacy and intracellular metabolism of tenofovir. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):185-6:A75.
24. Kanwal F, Spiegel B, Dulai G, Martin P, Bralnek T, et al. Adefovir salvage therapy is cost-effective in chronic hepatitis B [abstract 6]. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-661.
25. Brook M, Gilson R, Wilkins E. British HIV Association. BHIVA guidelines: co-infection with HIV and chronic hepatitis B virus. *HIV Med* 2003;4(Suppl 1):142-51.
26. Soriano V, Miró J, García-Samaniego J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11:2-17.
27. The EASL Jury. EASL International Consensus Statement Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-40.
28. Vento S, Garofano T, Renzini C, Caineli F, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
29. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
30. [No authors listed.] [Treatment of hepatitis C. Paris 27-28 February 2002]. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:467-77.
31. Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J, et al. Diagnosis, progression and therapy of hepatitis C virus infection as well as viral infection in children and adolescents-results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z Gastroenterol* 2004;42:703-4.
32. Manns MP, McHutchson JG, Gordon S, Rustgi VK, Shiffman M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
33. Fried MW, Shiffman M, Reddy RK, Smith C, Marinos G, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
34. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
35. Zuezem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9.

36. McHutchison J, Manns M, Harvey J, Albrecht JK. Adherence to therapy enhances sustained response in chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2001;34(Suppl 1):2-3.
37. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management *Hepatology* 2002;36:S237-S44.
38. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
39. Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-4.
40. Poynard T, Mc Hutchinson J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "A la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for de first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-8.
41. Davis GL, Wong JB, Mc Hutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albretch J. Early virological response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirina in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
42. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KI, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
43. Poynard T, Schiff E, Terg R, et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving peg-intron/rebetol (PR) weight-based dosing (WBD). *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A96.
44. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004;127:1347-55.
45. Afdhal NH, Rodríguez-Torres M, Lawitz E, et al. Enhanced antiviral efficacy for valopicitabine (NM283) plus peginterferon in hepatitis C patients with genotype-1 infection: results of a phase Ila multicenter trial. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A93.
46. Gish R, Nelson DR, Arora S, et al. Virologic response and safety outcomes in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with viraquine in combination with pegylated interferon alfa-2a. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A91.
47. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1289-96.
48. Horsmans Y, Brenard R, Staerkel P, et al. Tolerability and immunogenicity of HCV E1 therapeutic vaccination in patients with chronic hepatitis C on interferon plus ribavirin. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A568.
49. Wedemeyer H, Berg T, Manns MP, et al. Induction of the TH1/TC1 type immunity in chronic hepatitis C non-responder patients with the therapeutic peptide vaccine IC41. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A19.
50. Feld JJ, Liang TJ. HCV persistence: cure is still a four-letter word. *Hepatology* 2005;41:23-25.
51. Nuñez M, García-Samaniego J, Soriano V. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(9):539-49.
52. Laguno M, Sánchez-Tapias JM, Murillas J, Fornis X, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en pacientes con y sin infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(1):32-40.

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala**

2º DIPLOMADO EN NUTRICIÓN
(aprobado por el H. Consejo Técnico)

Del 20 de marzo del 2007 al 6 de mayo del 2008
Duración: 240 horas (valor curricular)
Martes de 9:00 a 14:00 horas

Informes e inscripciones:
Unidad de Seminarios Iztacala. Tel.: 5623-1208, 5623-1339, 5623-1182
Cupo limitado

Responsable académica: ND Nancy C Díaz Torres.

Ácidos grasos y muerte súbita

Enrique Asensio L,* Arturo Orea T,* Lilia Castillo M,* Diana Ramírez D,* Eloísa Colín R,* Thierry Hernández G,* René Narváez D,* Joel Dorantes G,* Jaime Galindo U,* Jorge Oseguera M*

RESUMEN

Los ácidos grasos tienen un papel biológico importante, sobre todo en la función y el metabolismo cardiacos. Desde el punto de vista terapéutico, se ha comprobado que evitan arritmias y algunas dislipidemias, incluso intervienen tanto en la génesis de la muerte súbita como en su prevención. Los posibles efectos benéficos de estos ácidos se plantearon inicialmente a partir de observaciones poblacionales en grupos específicos como los esquimales. Uno de los factores independientes relacionados con una menor incidencia de enfermedad isquémica cardiaca fue justamente la concentración de ácidos grasos omega 3 (Ω -3), derivados de aceites de pescado o vegetales (linoleico). Por tal razón se sugirió que estas sustancias podrían prevenir la muerte súbita con una intervención dietética sencilla. Aparentemente, los ácidos grasos omega 3 son excelentes antiarrítmicos por su acción sobre diferentes mecanismos de generación de arritmias, tienen un perfil de tolerancia aceptable, y sus efectos colaterales son limitados. En resumen, los ácidos grasos omega-3 tienen un potencial antiarrítmico determinado por sus efectos electrofisiológicos.

Palabras clave: ácidos grasos, muerte súbita, tratamiento.

ABSTRACT

The fatty acids have an important biological role, mainly in the cardiac function and metabolism. It has been verified that they avoid arrhythmias and some dislipidaemias and even they prevent sudden death. The possible beneficial effects of these acids were considered initially from population observations in specific groups like the Eskimos. Omega 3 fatty acid concentration, derived from fish or vegetables oils (linoleic) is one of the independent factors related to a smaller incidence of cardiac ischemic disease. For such reason, it was suggested that these substances could prevent the sudden death with a simple dietetic intervention. Apparently, omega 3 fatty acids are excellent antiarrhythmic by their action on different mechanisms that generate arrhythmias. Besides, they have an acceptable tolerance profile and their collateral effects are limited. In summary, omega-3 fatty acids have an antiarrhythmic potential determined by their electrophysiological effects.

Key words: fatty acids, sudden death, treatment.

Los ácidos grasos tienen un papel biológico importante, sobre todo en la función y el metabolismo cardiacos. Cumplen una actividad relevante dentro de la estructura de la membrana celular, en el metabolismo energético cardiaco y, desde el punto de vista terapéutico, en la prevención de arritmias y el tratamiento de algunas dislipidemias.

En la membrana celular son los principales componentes de la porción hidrofóbica, además sirven como factores estructurales que soportan a los elementos proteicos (proteína G, por ejemplo) y a los canales iónicos.¹

En lo relativo a la síntesis energética, los ácidos grasos son la principal fuente de obtención de partículas de alta energía (adenosin-trifosfato, ATP) en el miocardio, aunque no la única, ya que también se utilizan los triglicéridos. En las mitocondrias miocárdicas se lleva a cabo la beta-oxidación, que supone un uso muy eficiente de los ácidos grasos. En la figura 1 se resume la síntesis de ATP a partir de estos últimos.²⁻⁴

El papel biológico de los ácidos grasos es motivo de revisión por sí mismo, pero con lo anteriormente expuesto se puede apreciar su importancia en la función miocárdica. Podría establecerse una relación aparentemente clara entre los estados fisiológicos, los patológicos y su tratamiento y los ácidos grasos; sin embargo, no es del todo evidente.

* Clínica de Arritmias y Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de Arritmias y Marcapasos, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF. Fax: (525) 56553306. E-mail: easensio@netvoice.com.mx
Recibido: junio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

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

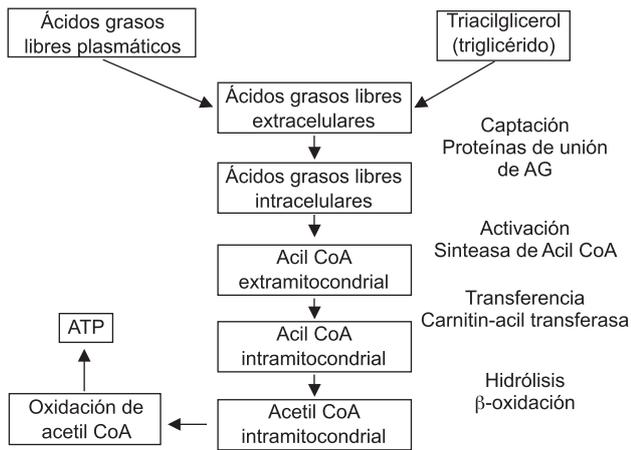


Figura 1. Cadena de la β -oxidación.

EL PROBLEMA DE LA MUERTE SÚBITA

La muerte súbita se define como el deceso que ocurre en la primera hora después de la aparición de los síntomas. Esta definición no es del todo completa, pero es operativa y la usan prácticamente todos los grupos de trabajo. La muerte súbita causa 300,000 fallecimientos anuales en Estados Unidos, 400,000 en la Unión Europea y 34,000 a 53,000 en México.^{5,6}

Este tipo de muerte ocurre, según diferentes series, en 34 a 75% de todos los enfermos cardíacos. Hay subgrupos de mayor riesgo; por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca en clases funcionales III y IV de NYHA tienden a morir por falla de bomba, pero los de clases funcionales I y II lo hacen de manera súbita. La incidencia de muerte súbita en la población general es baja, menor a 1%, aunque en grupos de alto riesgo, como los sujetos con antecedentes de cardiopatía isquémica y arritmias ventriculares (taquicardia o fibrilación), es superior a 30% anual. Si se consideran las cifras absolutas, 30% de los cardiopatas de alto riesgo representan menos de 30,000 muertes anuales, mientras que 1% de la población general alcanza los 300,000 casos al año.⁷ De esta observación se derivan dos hechos importantes: el primero es que hay poblaciones de alto riesgo muy específicas; el segundo es que para estudiar a esas poblaciones específicas se han desarrollado herramientas eficaces que sólo benefician a esa minoría, y que para la población que tiene menos riesgos pero supone un número mayor de casos anua-

les no se cuenta con una herramienta eficiente para su estratificación.^{5,8} Es necesario destacar la importancia de la prevención de la enfermedad cardiovascular, y aquí es donde las medidas dietéticas sencillas, como el consumo de pescados o de ácidos grasos derivados de los mismos, pueden tener una cierta relevancia.

Como ya se ha mencionado, casi 80% de las personas que mueren súbitamente tenían algún trasfondo isquémico; 10 a 15% alguna cardiopatía estructural de origen valvular o miocardiopática y en el restante 5 a 10% no había una cardiopatía estructural identificable; sin embargo, tenían una disfunción de canales iónicos que puede ser secundaria a problemas que van desde desequilibrios hidroelectrolíticos hasta enfermedades de canales iónicos, como los síndromes de QT largo o el síndrome de Brugada.^{5,9,10}

Los ácidos grasos tienen diferentes roles tanto en la génesis de la muerte súbita como en su prevención.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA β -OXIDACIÓN

Aunque estas anomalías son más evidentes en las poblaciones pediátricas, vale la pena mencionarlas en este apartado. Por lo general, los sujetos con este tipo de defectos congénitos no llegan a la edad adulta, pero es importante comentar que la deficiencia de acil-coenzima A (Acil-CoA) da lugar a alteraciones en la oxidación de ácidos grasos que se relacionan con taquicardias ventriculares. La deficiencia de carnitín palmitoil transferasa puede provocar trastornos de conducción atrio-ventricular (AV), en tanto que el déficit de carnitín-acilcarnitina translocasa se asocia con taquicardias auriculares. Estas últimas difícilmente ponen en peligro la vida de forma aguda, pero en el caso de los defectos de conducción atrio-ventricular o de insuficiencia cardíaca por taquicardiomiopatía puede requerirse el uso de marcapasos a edades tempranas.¹¹⁻¹⁴

Entre las causas de muerte súbita infantil se han sugerido las deficiencias de enzimas participantes en la β -oxidación que se relacionan con cardiopatías, como la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa y de la 3-hidroxiacil deshidrogenasa, ligadas a su vez a mutaciones en el gen VLCAD.¹⁵⁻¹⁸ Estos defectos inducen una disminución de la oxidación de palmitato, lo que permite la esterificación de éste a triglicéridos. De

esta manera, el consumo máximo de oxígeno (MVO_2) dependiente de palmitato se reduce y favorece la aparición de la disfunción de canales iónicos en diferentes niveles (figura 2), especialmente en el canal de sodio y en la corriente repolarizadora de potasio. Estas dos corrientes iónicas muestran un efecto arritmogénico bien conocido cuando tienen disfunciones. Las características clínicas más reveladoras son la hipotonía muscular y los datos de neuropatía periférica; en estudios de laboratorio se encuentran episodios de rabdomiólisis recurrentes e hipoglucemia, y en las biopsias musculares se observa una infiltración grasa. En las biopsias hepáticas se ve esteatosis microvesicular y en la histoquímica se aprecian concentraciones elevadas de ácidos grasos y bajas de carnitina, además de depleción de glucosa. Cuando hay sospecha clínica, es necesario buscar genéticamente las mutaciones del gen VLCAD.

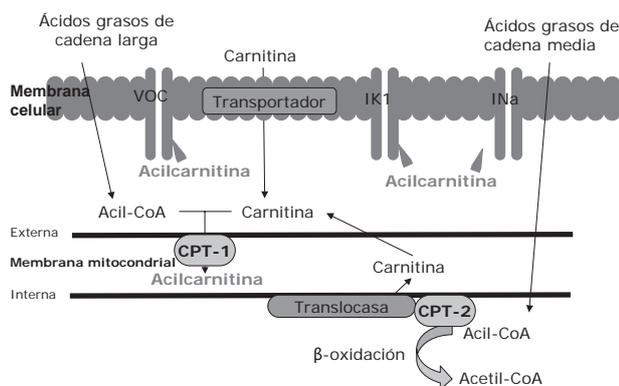


Figura 2. Defectos de la β -oxidación en miocardiopatías. CPT: carnitin-palmitoil transferasa; VOC: canal lento de calcio; IK1: corriente repolarizadora de potasio; INa: corriente de entrada de sodio (fase 0 del potencial de acción). Tomada de: Bonnet D, et al. *Circulation* 1999;100:2248.

En la actualidad el tratamiento se limita a una vigilancia dietética, evitar los ayunos prolongados y hacer intervenciones sintomáticas o terapéuticas tempranas en las enfermedades de la infancia.^{13,19}

PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LA MUERTE SÚBITA DEL ADULTO

Los posibles efectos benéficos de los ácidos grasos se plantearon inicialmente a partir de observaciones poblacionales en grupos específicos como los esquimales,

en especial de la etnia inuit, que pese a llevar una dieta rica en grasas animales debido a las regiones en que habitan, tienen una tasa de infartos menor que la de la población norteamericana.²⁰ Otra observación similar se derivó de los estudios relativos a la "dieta mediterránea" y la conocida como "paradoja francesa" (aunque esta última se asocia esencialmente con el consumo moderado de bebidas alcohólicas, sobre todo vino). Uno de los factores independientes relacionados con una menor incidencia de enfermedad isquémica cardíaca fue justamente la concentración de ácidos grasos omega 3 (Ω -3), derivados de aceites de pescado (eicosapentaenoico o docosahexaenoico) o vegetales (linoleico). Por tal razón se sugirió la probabilidad de que estas sustancias tuviesen capacidad de prevención primaria de la muerte súbita con una intervención dietética sencilla.

En esta línea de pensamiento se diseñaron varios estudios en los que se intentó realizar una prevención primaria de las arritmias mortales. Uno de ellos, de Billman y col., demostró en un modelo canino que la infusión de ácidos grasos previa a la ligadura de la arteria descendente anterior seguida de ejercicio en banda sin fin, evitaba la aparición de taquicardias ventriculares, en comparación con un grupo control sin tratamiento y otro que recibió aceite de soya.²¹⁻²³

En otra investigación no se encontró una correlación evidente entre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos y la mortalidad arritmica o la enfermedad arterial coronaria. Considerando esto, no es posible generalizar los resultados relativos a la prevención primaria de muerte súbita o enfermedad arterial coronaria, aunque parece haber una tendencia que indica un beneficio del uso de estos suplementos en este rubro.²⁴⁻²⁷

La prevención secundaria ha sido también objeto de evaluación, y posiblemente sea en este aspecto en el que se ha hallado una mayor utilidad de los ácidos grasos omega 3 aunque, como se mencionó al inicio, se usa en poblaciones ya identificadas como de riesgo por sus antecedentes de dislipidemia o enfermedad isquémica cardíaca, lo que supone una limitación para su prescripción generalizada.

Hay varios estudios de prevención secundaria: DART,²⁸ Lyon Diet Heart Study^{29,30} y el que posiblemente haya tenido una mayor repercusión, el

GISSI-Prevenzione.^{31,32} En el estudio DART, que se realizó en una muestra de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio a quienes se adicionó la dieta con ácidos grasos omega 3, se encontró que a los 120 días de seguimiento había una diferencia en mortalidad con el grupo control, con una p significativa; sin embargo, al final del año, la disminución del riesgo fue más notoria. En el análisis multivariado del GISSI-Prevenzione se pudo comprobar que los cambios en la mortalidad se debían esencialmente a una reducción de la muerte súbita cardíaca (que en este grupo suele ser arrítmica). En la figura 3 se muestra la comparación de varios episodios clínicos, como se reportó en dicho estudio. En él se dio seguimiento a largo plazo (tres años y medio) a una serie de pacientes con suplementación dietética de ácidos grasos omega 3. Sus resultados muestran una disminución significativa del riesgo de muerte súbita arrítmica sobre los demás episodios cardiovasculares.

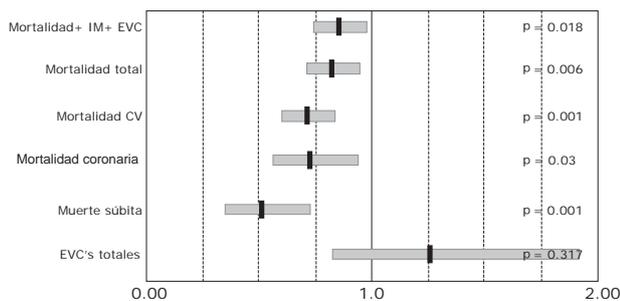


Figura 3. Resultados del GISSI-Prevenzione, reducción del riesgo relativo. IM: infarto al miocardio; EVC: evento vascular cerebral; CV: cardiovascular.

Los ácidos grasos Ω -3 tienen un efecto antiarrítmico que depende de su acción sobre varios canales iónicos, como se puede observar en la figura 2. Los ácidos grasos ejercen una actividad inhibitoria de la corriente de entrada de sodio (INa), responsable de la fase 0 del potencial de acción. Además, inhiben las corrientes lentas de calcio (ICa-L), la corriente transitoria de salida de potasio (Ito) y la rectificadora retrasada (Ik) de potasio, lo que modifica el potencial de acción transmembrana, como se ilustra en la figura 4.^{33,34}

Estos cambios predominantemente inhibitorios en las corrientes iónicas tienen efectos sobre la activación eléctrica del miocardio, reduciendo el automatismo y la existencia de pospotenciales, y aumentando los periodos refractarios. Estas acciones electrofisiológicas

Corriente	Función	Efecto
INa (voltaje-dependiente)	Inicio del PA	↓
Ca ⁺⁺ L	Meseta del PA	↓
Corrientes de K		
Ito	Repolarización	↓
Ik	Repolarización	↓
Ik1	Estabilización potencial de reposo	Ninguno

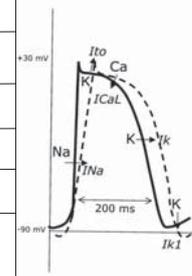


Figura 4. Efecto de los ácidos grasos sobre el potencial de acción transmembrana.

disminuyen el riesgo de arritmias por automatismo anormal, que es el disparador de muchas de las taquicardias por reentrada cuando hay un sustrato como las cicatrices de infarto. La homogenización de los periodos refractarios en las diversas regiones del miocardio hace que en cierta medida desaparezcan, o al menos se reduzcan, las diferencias entre las zonas de conducción lenta y las de conducción rápida, que en ausencia de fibrosis bien establecida pueden ser la base para la aparición de reentradas. Por último, al modificar las corrientes de calcio y de potasio, restringen el riesgo de que aparezcan pospotenciales, que son los generadores de arritmias por actividad disparada.

En algunos estudios se ha encontrado un efecto ligero sobre la modulación autonómica, como lo demuestra la mejoría en los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca en dominio del tiempo y una disminución de la frecuencia cardíaca en reposo.³⁵⁻³⁸

Los ácidos grasos omega 3, aparentemente, son excelentes antiarrítmicos por su acción sobre diferentes mecanismos de generación de arritmias, tienen un perfil de tolerancia aceptable y sus efectos colaterales son limitados. La pregunta que surge entonces es ¿por qué no se usan con mayor frecuencia como agentes antiarrítmicos?

La respuesta no es sencilla, ya que hay varios factores implicados. Tal vez el primero es su baja especificidad por un mecanismo o canal determinado. El hecho de que modifique varias corrientes a la vez tiene ventajas, como es el caso de la amiodarona, pero la potencia con que lo hace no es la misma. No se conocen estudios que hayan logrado mostrar una relación clara dosis-respuesta. Los que existen asocian

las concentraciones crecientes de ácidos grasos plasmáticos con un incremento en la mortalidad de los enfermos, de donde se puede inferir que hay un límite a la carga de ácidos grasos que la beta-oxidación puede de alguna manera manipular, y con ello se empiezan a tener consecuencias deletéreas, como en el caso de los defectos congénitos de estas enzimas. En el cuadro 1 se muestra la probabilidad de sufrir efectos colaterales con el uso de ácidos grasos omega 3.⁴⁰ En apariencia son tolerables, pero debe hacerse una consideración en lo relativo a la intoxicación por mercurio. Esto es un hallazgo reciente y depende de las condiciones de contaminación de los mares donde se pescan las especies más consumidas por el humano. Éste es un problema global, por lo que se está promoviendo el uso de aceites sintéticos; no obstante, aún no se han realizado estudios para dilucidar su acción. Cuando se ha intentado reemplazar a los omega 3 con omega 6 se ha encontrado un aumento en los efectos adversos. Los resultados de varios estudios con ácido linoleico son contradictorios, por lo que no hay un consenso en un sentido determinado.³⁹

RECOMENDACIONES

Con base en los hallazgos mencionados, y considerando que de acuerdo con el GISSI-Prevenzione, el consumo de 5 a 6 g/día de ácidos grasos omega 3 reduce 50% la tasa de mortalidad súbita, que al menos dos raciones de pescado por semana se vinculan con una disminución de 30% de la mortalidad cardíaca (estudio DART) y que se ha comprobado que los aceites de pescado tienen un efecto antiarrítmico, varias asociaciones han emitido recomendaciones sobre el uso de ácidos grasos omega 3. La Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) sugiere que las personas sin enfermedad arterial coronaria consuman al menos dos raciones semanales de algún pescado graso y que incluyan alimentos ricos en ácido alfa-linoleico, y que los pacientes con altas concentraciones de triglicéridos ingieran 2 a 4 gramos de ácido eicosapentaenoico (EPA) o docosahexaenoico (DHA) al día en cápsulas, bajo supervisión médica. Por último, los sujetos con enfermedad arterial coronaria comprobada deben tomar un gramo diario de EPA + DHA, preferiblemente de pescado.³⁹ Éstas son las

recomendaciones más específicas, sin embargo, otras asociaciones aconsejan el consumo de pescado o de aceites de pescado dos a cuatro veces por semana.⁴⁰

Cuadro 1. Efectos colaterales de los ácidos grasos Ω -3.

	Hasta 1 g/d	1 a 3 g/d	Más de 3 g
Molestias gastrointestinales	Muy baja	Moderada	Moderada
Sabor a pescado	Muy baja	Muy baja	Baja
Empeoramiento de la glucemia	Muy baja	Baja	Moderada
Elevación de LDL	Muy baja	Moderada	Probable
Posibilidad de intoxicación por mercurio			

CONCLUSIÓN

Los ácidos grasos omega-3 tienen un potencial antiarrítmico determinado por sus efectos electrofisiológicos. Además de su actividad sobre los lípidos plasmáticos, ésta es una acción interesante que requiere mayor atención y estudios posteriores. Hace poco se publicaron hallazgos relativos a su capacidad preventiva de fibrilación atrial en posquirúrgicos cardíacos, así que parece que su utilidad no se restringe a las arritmias ventriculares.⁴¹

Debido a que se trata de una intervención terapéutica sencilla y con pocos efectos colaterales, podría sugerirse su uso generalizado como medida de prevención primaria de enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de mortalidad en nuestra sociedad; sin embargo, deben considerarse también dentro del ámbito de salud pública elementos como la contaminación de los mares y la presión ecológica sobre las pesquerías.³⁹

Las recomendaciones relativas al incremento del consumo de pescado suponen un beneficio a largo plazo que será necesario analizar en estudios con diseños diferentes en poblaciones generales.

REFERENCIAS

1. Katz A. Structure of the heart, myocardial cells and biological membranes. En: Katz A. Physiology of the heart. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:1-38.
2. Katz A. Energetics of muscle. En: Katz A. Physiology of the heart. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:39-48.
3. Marín J, Goldenthal M. La mitocondria y el corazón. Rev Esp Cardiol 2002;55:1293-310.

4. Katz A. Oxidative metabolism and mitochondria. En: Katz A. *Physiology of the heart*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:71-100.
5. Asensio E, Narváez R, Dorantes J, et al. Conceptos actuales sobre la muerte súbita. *Gac Med Mex* 2005;141(2):89-98.
6. Asensio E, Brugada J, Narváez R, et al. Aspectos relevantes para el internista sobre la muerte súbita. *Med Int Mex* 2003;19(2):78-88.
7. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co. 1992;pp:756-89.
8. Zipes D, Wellens H. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98(21):2334-51.
9. Asensio E, Álvarez J, Lozano E, Farías A, et al. Elevación del ST, bloqueo de rama derecha y muerte súbita: Síndrome de Brugada. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70:301-11.
10. Myerburg R. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) hearts. *Am J Cardiol* 1997;79(6A):6-9.
11. Saudubray J, Martin D, De Lonlay P, Touaty P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: A series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999;22:488-502.
12. Morand P, Despert F, Carrier H, Saudubray J, et al. Myopathie lipidique et cardiomyopathie severe par déficit generalisé de carnitine. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1979;79:536-44.
13. Bonnet D, Martin D, de Lonlay P, Villain E, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999;100:2248-53.
14. Kelly D, Strauss A. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994;330:913-9.
15. Holton J, Allen J, Green C, Partington S, Gilbert R, Berry P. Inherited metabolic diseases in the sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66:1315-7.
16. Lundenmose J, Kolvraa S, Gregersen N, Christensen E, Gregersen M. Fatty acid oxidation disorders as primary cause of sudden and unexpected death in infants and young children: An investigation performed on cultured fibroblasts from 79 children who died between ages 0-4 years. *Mol Pathol* 1997;50:212-7.
17. Boles J, Buck E, Blitzer M, Platt M, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid disorders in post-mortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-33.
18. Wilcox R, Nelson C, Stenzel P, Steiner R. Postmortem screening for fatty acid oxidation disorders by analysis of Guthrie cards with tandem mass spectrophotometry in sudden unexpected death in infancy. *J Pediatr* 2002;141(6):833-6.
19. Sim K, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):37-58.
20. O'Keefe J, Harris W. From Inuit to implementation: Omega-3 fatty acids come of age. *Mayo Clin Proc* 2000;75(6):607-14.
21. Billman G, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia induced arrhythmias by Ω -3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4427-30.
22. Billman G, Kang J, Leaf A. Prevention of ischemia induced cardiac sudden death pure Ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1999;99:2452-7.
23. Leaf A, Kang J, Xiao Y, Billman G. Clinical prevention of sudden cardiac death by Ω -3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by Ω -3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646-52.
24. Jouven X, Charles M, Desnos M, Ducimetière P. Circulating non-sterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-61.
25. Leaf A. On the reanalysis of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1874-5.
26. Katz A. Trans-fatty acids and sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:669-71.
27. Albert C, Campos H, Stampfer M, Ridker P, et al. Blood levels of long chain Ω -3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346(15):1113-8.
28. Burr M, Fehily A, Gilbert J. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
29. De Lorgeril M, Salen P, Martin J, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: A final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
30. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
31. GISSI Prevenzione investigators. Dietary supplementation with Ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
32. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, et al. Early protection against sudden death by Ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
33. Leaf A. How Ω -3 fatty acids prevent cardiac arrhythmias. *CVD Lipid Dialog* 1998;8:1-7.
34. De Caterina R, Madonna R, Zucchi R, La Rovere M. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 2003;146(3):420-30.
35. Brouwer I, Zock P, Van Amelsvoort L, Katan M, Schouten E. Association between Ω -3 fatty acids status in blood and electrocardiographic predictors of arrhythmia risk in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2002;89:629-31.
36. Geelen A, Zock P, Swenne C, Brouwer I, Schouten E, Katan M. Effect of Ω -3 fatty acids on heart rate variability and baroreflex sensitivity in middle-aged subjects. *Am Heart J* 2003;146(2):344-52.
37. Hagstrup J, Aarup H, Fog L, Ellgaard V, et al. Marine Ω -3 fatty acids, wine intake and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. *Circulation* 2001;103:651-7.
38. Geelen A, Brouwer I, Schouten E, Maan A, Katan M, Zock P. Effects of Ω -3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81(2):416-20.
39. Kris-Etherton P, Harris W, Appel L. Fish consumption, fish oil omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
40. De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002;23:277-85.
41. Caló L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, et al. Ω -3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1723-8.



Intolerancia ortostática

Luis Fernando García Frade Ruíz,* Ana Paula Mas Martínez*

RESUMEN

Trastornos como la intolerancia ortostática, el síncope mediado neuralmente, la taquicardia postural ortostática, la cefalea vascular, el prolapso de la válvula mitral, la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y el síndrome de colon irritable tienen manifestaciones en común, de manera que en la actualidad se comienzan a establecer asociaciones entre los mismos. En el presente artículo se hace una revisión de lo que podría llamarse en general disautonomía y a la vez se plantean algunas propuestas. Intolerancia ortostática crónica: la disminución sostenida en la presión arterial sistólica (PAS) (mayor a 20 mmHg) o en la presión arterial diastólica (PAD) (mayor a 10 mmHg) después de permanecer de pie durante tres minutos, que no se asocia con aumento en la frecuencia cardíaca (FC) de al menos 30 latidos por minuto, sugiere un déficit autonómico. La prueba de inclinación es una herramienta útil para el estudio de la intolerancia ortostática y síncope, la cual examina la respuesta del sistema nervioso autónomo en un medio controlado. La serotonina podría tener un papel muy importante en el origen de dichos trastornos, al provocar un estado de hiperreactividad simpática con hiporreactividad ante los fenómenos de estrés. El manejo del síncope neurocardiogénico ha consistido hasta el momento en tratamientos paliativos. Dicho tratamiento se puede dividir en no farmacológico y farmacológico, en este último los beta bloqueadores, la fludrocortisona y la midodrina han logrado un mejor control de la enfermedad. La disautonomía posee gran variedad de manifestaciones clínicas, mismas que indican la necesidad de establecer una clasificación clínica, lo que nos permitirá realizar protocolos de estudio para entender mejor la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad, y así establecer opciones de tratamiento más específicas para el mejor control de los pacientes.

Palabras clave: disautonomía, intolerancia ortostática, prueba de inclinación.

ABSTRACT

Upheavals such as orthostatic intolerance, neurally mediated syncope, postural tachycardia syndrome, migraine headache, mitral valve prolapse, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome share many manifestations in common, thus, associations among them have been established. This work is a revision of which we could call in general dysautonomia and simultaneously some proposals are postulated. Chronic orthostatic intolerance: sustained drops in systolic (>20 mmHg) or diastolic (>10 mmHg) blood pressure after standing for 3 minutes that are not associated with an increase in pulse rate of at least 30 beats per minute suggest autonomic deficit. The tilt test is a useful tool to study orthostatic intolerance and syncope, which evaluates the response of the autonomic nervous system in a controlled environment. The serotonin could have a very important role at central level as origin of these upheavals, in where it would cause a sympathetic nervous system persistently hyperactive but hyporeactive to stress. The handling of neurocardiogenic syncope has consisted until the moment in palliative treatments. The treatment can be divided in nonpharmacologic and pharmacologic, where the beta-blockers, fludrocortisone and the midodrine have obtained a better control of the disease. Dysautonomia has a great variety of clinical manifestations, which indicate the necessity to establish a clinical classification, that allow us to make study protocols to reach a better understanding of the physiopathology and diagnosis of the disease, and thus to be able to establish more specific therapeutic options for the best control of our patients.

Key words: dysautonomia, orthostatic intolerance, tilt test.

Es común encontrar en la práctica clínica pacientes con distintos trastornos que pueden indicar descontrol del sistema nervioso autónomo. Cada uno de ellos se ha recono-

cido adecuadamente a través del tiempo: intolerancia ortostática, síncope mediado neuralmente, taquicardia postural ortostática, cefalea vascular, prolapso de la válvula mitral, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de colon irritable. Todas estas enfermedades tienen manifestaciones en común, de tal manera que actualmente se comienza a establecer relación entre las mismas.

En el presente trabajo se muestra una revisión de la fisiología del sistema nervioso autónomo, así como de las actuales teorías, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de lo que podría llamarse en conjunto, disautonomía.

* Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García Frade Ruíz. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Tel: 5135-40 39. E-mail: doctorfrade@starmedia.com
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo se activa principalmente por centros situados en la médula espinal, el tallo cerebral y el hipotálamo. Asimismo, porciones de la corteza cerebral; especialmente de la corteza límbica, pueden transmitir impulsos a los centros inferiores y de esta manera influir en el control autónomo. Las señales autónomas eferentes se transmiten al cuerpo a través de dos subdivisiones principales, llamadas sistema nervioso simpático y parasimpático.¹

Los nervios simpáticos tienen su origen en la médula espinal, entre los segmentos T-1 y L-2, desde donde pasan a la cadena simpática primero y de ahí a los tejidos y órganos que son estimulados por los nervios simpáticos. Cada vía simpática, desde la médula espinal al tejido estimulado, se compone de dos neuronas, la preganglionar y la posganglionar. El cuerpo celular de cada neurona preganglionar se localiza en el asta intermediolateral de la médula espinal. Inmediatamente después de que el nervio raquídeo abandona la columna, las fibras simpáticas preganglionares dejan el nervio y atraviesan la rama blanca hasta llegar a uno de los ganglios de la cadena simpática. La neurona posganglionar tiene entonces su origen en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios prevertebrales. Desde cualquiera de estos dos puntos de partida, las fibras posganglionares viajan a sus destinos en los diversos órganos.¹

Cerca del 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas están en los nervios vagos, que recorren la totalidad de las regiones torácica y abdominal del cuerpo.

En el sistema parasimpático, excepto en el caso de unos cuantos nervios craneales, las fibras preganglionares llegan sin interrupción hasta el órgano que van a controlar. A continuación, en la pared del órgano se localizan las neuronas posganglionares.¹

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan uno de los dos neurotransmisores sinápticos, acetilcolina y noradrenalina. Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas, tanto en el sistema nervioso simpático como parasimpático. También las neuronas posganglionares del sistema parasimpático son colinérgicas. En cambio, la mayor parte de las neu-

ronas simpáticas posganglionares son adrenérgicas; excepto las fibras nerviosas que van a las glándulas sudoríparas, a los músculos piloerectores y a algunos vasos sanguíneos, que son colinérgicas.¹

Después de que la noradrenalina es secretada por las terminaciones nerviosas, su eliminación del sitio secretor se lleva a cabo mediante tres procedimientos distintos:

- 1) recaptación de las propias terminales adrenérgicas por un proceso de transporte activo, que supone la eliminación del 50 al 80% de la noradrenalina secretada;
- 2) difusión desde las terminaciones nerviosas a los líquidos corporales circundantes y de ahí a la sangre, lo que supone la eliminación de la totalidad de la noradrenalina restante, y
- 3) destrucción de una pequeña parte por enzimas.¹

FISIOLOGÍA DE LA ORTOSTASIS

La posición de pie es un factor de estrés que requiere volumen sanguíneo adecuado, así como rápida y efectiva compensación circulatoria y neurológica para mantener la presión arterial y el estado de conciencia.²

La primera defensa contra el llenado venoso es la "bomba muscular", en la que las contracciones de los músculos de las piernas y los glúteos propician un regreso de la sangre venosa que se toma del corazón. Esta bomba muscular es completamente vencida al adquirir la posición de pie sin movimiento.²

La segunda línea de defensa contra la intolerancia ortostática es la respuesta neurovascular, la cual incluye cambios rápidos en la resistencia del tono vascular (vasoconstricción), lo que limita el flujo a las extremidades y al lecho esplácnico, mientras se promueve el vaciamiento pasivo. Los mecanismos reflejos compensatorios son controlados principalmente por los barorreceptores localizados en el seno carotídeo, el arco aórtico y en las arterias coronarias proximales.²

Los efectos humorales realizan un mecanismo de defensa contra la hipoperfusión cerebral a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la liberación de epinefrina y vasopresina, y por efectos centrales. Estos mecanismos inician minutos después de la ortostasis, por lo que tienen poca importancia en la respuesta inmediata al cambio postural.²

Durante la posición de pie, los mecanismos compensatorios son parcialmente efectivos; sin embargo, la presión arterial sistólica no se reduce de manera significativa, la presión arterial diastólica se eleva como resultado de la disminución del volumen latido, y la expulsión ventricular disminuye 25% como resultado del llenado cardiaco parcial debido al aumento en la frecuencia cardiaca. Existe además disminución normal en el flujo sanguíneo cerebral de alrededor del 6% debido a que la autorregulación cerebrovascular funciona cerca de su límite cuando el paciente se encuentra de pie.²

SÍNCOPE

El síncope se define como la pérdida súbita del estado de conciencia con pérdida del tono postural y recuperación espontánea.³

El síncope es una manifestación clínica común en múltiples trastornos con diversos mecanismos, donde la constante final es la insuficiente perfusión cerebral para mantener el estado de conciencia.⁴ En el cuadro 1 se muestran los diagnósticos diferenciales del síncope.

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de síncope

Enfermedades neurológicas

Ataque isquémico transitorio vertebrobasilar (o migraña basilar)
 Síndrome del robo de la subclavia
 Arteritis de Takayasu
 Inestabilidad autonómica (disautonomía familiar, enfermedad del cordón espinal)
 Síndrome convulsivo
 Trastornos del sueño

Enfermedades cardíacas

Anormalidades estructurales
 Disfunción miocárdica
 Hipotensión ortostática (síndrome de taquicardia postural ortostática)
 Arritmias
 Síncope mediado neuralmente

Metabólico/tóxico

Hipoxia
 Hipoglucemia
 Hipocaliemia
 Hipomagnesemia
 Intoxicación medicamentosa

Enfermedades psiquiátricas

Hiperventilación
 Pseudoconvulsiones
 Crisis conversiva
 Ataques de pánico
 Depresión mayor

Diagnóstico de la causa de síncope

Se recomienda realizar electrocardiograma en todos los pacientes ya que los hallazgos pueden orientar para tomar decisiones sobre el manejo inmediato de una enfermedad subyacente, por ejemplo la necesidad de colocar un marcapaso para el bloqueo auriculoventricular completo. Los estudios de laboratorio básicos de rutina (medición de electrolitos séricos, biometría hemática, exámenes de función renal y concentraciones de glucosa) no son recomendados en todos los pacientes. Éstos deben realizarse sólo cuando están específicamente indicados de acuerdo con los hallazgos de la historia clínica y la exploración física.³

Valoración cardiológica

Si no puede confirmarse clínicamente una enfermedad cardíaca estructural, si el síncope se asocia al ejercicio, o si existe enfermedad estructural cardíaca conocida de gravedad indeterminada, se recomienda realizar ecocardiograma y prueba de esfuerzo, además, monitoreo electrocardiográfico de 24 horas³ en casos seleccionados.

Entre las enfermedades cardíacas estructurales que pueden resultar en síncope están: la cardiomiopatía hipertrófica, la estenosis de la válvula aórtica, la cardiopatía congénita cianótica, la hipertensión pulmonar primaria, el síndrome de Eisenmenger, el mixoma auricular y el síndrome de Marfan. Entre las causas de disfunción miocárdica que pueden resultar en síncope están: las anomalías de las arterias coronarias, la enfermedad de la arteria coronaria adquirida y la miocarditis.⁵

Valoración neurológica

El electroencefalograma proporciona información diagnóstica en menos del 2% de los casos de síncope. La tomografía computada de cráneo proporciona nueva información diagnóstica en 4% de los casos. Los ataques isquémicos transitorios que afectan las arterias carótida o vertebrobasilar rara vez resultan en síncope. No existen estudios que demuestren la utilidad del Doppler carotídeo o transcraneal en la evaluación del síncope. Estos estudios no son recomendados, a menos que el paciente tenga síntomas neurológicos o signos de isquemia transitoria.³

Valoración psiquiátrica

Los trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico y depresión mayor pueden causar síncope en pacientes predispuestos a reacciones mediadas neuralmente. El abuso y la dependencia de alcohol y drogas también pueden desencadenar síncope. Los pacientes con síncope secundario a trastornos psiquiátricos son generalmente jóvenes sin enfermedad cardíaca y con frecuencia tienen síncope recurrente.³

En la práctica clínica se han observado pacientes con trastornos psiquiátricos, manifestaciones clínicas compatibles con la disautonomía y el síncope recurrente con prueba de inclinación negativa, por lo que "no todos los pacientes con trastornos psiquiátricos y síncope son disautonómicos".

INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA CRÓNICA Y SÍNCOPE MEDIADO NEURALMENTE

La intolerancia ortostática crónica se define como "el desarrollo de síntomas crónicos durante la posición de pie, los cuales desaparecen al acostarse".⁶

La disfunción autonómica incluye formas primarias como la falla autonómica primaria y la disautonomía familiar (el síndrome de Riley-Day es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por un defecto en los nervios sensitivos y autonómicos. Esta alteración es causada por una mutación en el gen IKBKAP localizado en el cromosoma 9q31^{7,8} por el cual muchos niños mueren durante los primeros años de vida debido a neumonía por aspiración)⁹ y formas secundarias, como la enfermedad de Parkinson y la diabetes mellitus. También puede ocurrir disautonomía inducida por medicamentos, y formas agudas pueden estar relacionadas con neuropatías periféricas, por ejemplo, el síndrome de Guillain Barré.

Los síntomas de la intolerancia ortostática crónica incluyen mareo, por lo general asociado a palidez, intolerancia al ejercicio, fatiga, debilidad, diaforesis, visión borrosa, dolor torácico, polipnea, palpitations, temblor, ansiedad, náusea, acrocianosis, cefalea, rubor, malestar abdominal, dolor muscular o articular, zumbido de oídos, insomnio y deterioro neurocognitivo.^{2,5,6}

En la práctica clínica se ha observado que los pacientes pueden manifestar combinación de estos síntomas. Algunos pacientes pueden referir únicamente

sensaciones leves de éstos, o bien, combinaciones que alternan en tiempo y gravedad de los mismos, tras lo cual se puede manifestar o no síncope asociado. Si bien el ortostatismo suele agravar los síntomas, varios pacientes los tienen aún al encontrarse sentados.

Por lo general es necesaria una historia de tres meses o más antes del diagnóstico de intolerancia ortostática,² aunque no es raro identificar en la historia clínica antecedentes de estos síntomas en la adolescencia.

Los síntomas predominantes en los pacientes con intolerancia ortostática, con o sin síncope, son la fatiga constante, el mareo intermitente (que puede o no estar asociado con los cambios de posición), la sensación de pérdida de la estabilidad (los pacientes refieren sentir la necesidad de hacer contacto con un objeto fijo después de cierto tiempo de estar de pie), así como la pérdida de la orientación espacial, y es frecuente que se impacten contra objetos fijos al caminar. Es común, además, la existencia de parestesias, sobre todo en los miembros superiores.

Los primeros síntomas de intolerancia ortostática se manifiestan con frecuencia después de una enfermedad infecciosa, por lo que se ha propuesto una relación entre estas anomalías y la respuesta inflamatoria.⁶

Las palpitations en los pacientes con intolerancia ortostática sin taquicardia postural ortostática pueden deberse a fenómenos relacionados con variabilidad en la frecuencia cardíaca, relacionada o no con los cambios de posición. Es común que el paciente identifique ciertos "disparadores" de las palpitations, por ejemplo, después de fumar tabaco.

Aunque cuando se interroga al paciente con intolerancia ortostática puede sospecharse cefalea de características vasculares, ésta se manifiesta más a menudo en los pacientes con taquicardia postural ortostática.

El prolapso de la válvula mitral y enfermedad gastrointestinal, incluido el síndrome de colon irritable, también se han asociado. Un subgrupo de pacientes con prolapso de la válvula mitral es conocido por tener disfunción autonómica, con un estado hiperadrenérgico.²

Entre los factores que pueden precipitar o agravar los síntomas de la intolerancia ortostática están:¹⁰

- Medio ambiente cálido, baños calientes.
- El ejercicio.
- Permanecer de pie sin movimiento por tiempo prolongado.
- Comidas abundantes altas en carbohidratos.
- Al levantarse.
- Maniobra de Valsalva.
- Depleción de volumen.
- Incorporarse después de un prolongado descanso en cama.
- Rápido cambio postural.
- Consumo de alcohol.
- Medicamentos.
- Vuelos espaciales.

Las maniobras para sospechar la existencia de dicha disautonomía incluyen la determinación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en posición supino y de pie.¹¹

La disminución sostenida en la presión arterial sistólica mayor a 20 mmHg, o de la presión arterial diastólica mayor a 10 mmHg después de permanecer de pie durante tres minutos, que no se asocia con aumento en la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto, sugiere un déficit autonómico.¹¹

Otra maniobra clínica incluye la respuesta cardíaca ante una inspiración profunda y maniobra de Valsalva.¹¹

Para el análisis de la función autonómica cardiovascular además se utilizan dos instrumentos: el análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca y la prueba de inclinación.¹¹

Síncope mediado neuralmente

Otros nombres que se le han dado a este tipo de síncope son: vasodepresor, neurovascular, neurocardiogénico y síncope vasomotor. El síncope mediado neuralmente y los tipos vasovagales (síncope situacional e hipersensibilidad del seno carotídeo) constituyen los tipos más frecuentes y benignos de síncope, en los cuales se manifiesta hipotensión súbita, y con frecuencia, bradicardia.⁴

La mayoría de los pacientes con este tipo de síncope son jóvenes generalmente sanos; sin embargo, también puede manifestarse a otras edades, incluyendo la adulta.¹⁰

El síncope mediado neuralmente se produce como resultado de un reflejo aberrante que puede precipitarse por diversas condiciones; especialmente en situaciones de estrés emocional, tales como la ansiedad, el miedo y el dolor, y es quizá, una defensa primitiva.¹⁰ Otro factor precipitante es el estrés físico como la inanición, la deshidratación, la enfermedad, la anemia y la fatiga.⁵ Se puede manifestar, además, síncope posterior a la ingestión de alimentos secundario a una excesiva vasodilatación esplácnica.²

Se han realizado varios estudios para conocer la concentración plasmática de adrenalina y noradrenalina durante la prueba de inclinación, y se encontró una considerable elevación de adrenalina en comparación con las concentraciones de noradrenalina antes del síncope.^{12,13} Se cree que esta pérdida de "balance simpatoadrenal" puede contribuir a los cambios hemodinámicos que precipitan el síncope neurocardiogénico.¹²

Los episodios recurrentes de síncope mediado neuralmente se han asociado a diversas dificultades psicosociales, como la causa o consecuencia de ellos. De igual forma, existen pruebas de que la hipotensión y el síncope pueden ser concomitantes a la depresión.

Aún no hay consenso acerca del mecanismo de estas alteraciones disautonómicas. Sin embargo; el más popular de ellos, propuesto por Oberg y su grupo, plantea que tras la disminución del retorno venoso se produce una hipercontractilidad del ventrículo izquierdo (causada por activación simpática) lo que resulta en un "reflejo paradójico" mediado por fibras C desmielinizadas que viajan del ventrículo izquierdo al sistema nervioso central y causan una respuesta vagal con bradicardia y vasodilatación. Otras teorías incluyen una falla en la respuesta humoral con disminución en la liberación de epinefrina, renina y vasopresina. No obstante, aún no queda claro cómo estos cambios en la respuesta humoral pueden causar las anomalías hemodinámicas observadas en estos pacientes.¹⁰

Taquicardia postural ortostática

La taquicardia postural ortostática se conoce al menos desde 1940² y originalmente fue definida por Schondorf y Low como "el incremento sostenido de la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto, o el incremento de la frecuencia cardíaca que excede

los 120 latidos por minuto cuando se cambia de la posición supino a la posición de pie".⁶

La taquicardia postural ortostática es la forma más común de intolerancia ortostática.² Aproximadamente del 75 al 80% de los pacientes son mujeres entre 14 y 50 años de edad. Las razones por las que se manifiesta más en las mujeres no están claras, no obstante se sabe que este género es más vulnerable a la intolerancia ortostática. La relación con el ciclo menstrual o con los estrógenos y progestágenos aún no se ha establecido.⁶

Los pacientes con taquicardia postural ortostática pueden tener inestabilidad diaria, y los síntomas incluyen mareo, cefalea, dolor torácico, palpitaciones, disnea, palidez, náusea, intolerancia al ejercicio y fatiga. El hallazgo principal a la exploración física es la taquicardia al adoptar la posición de pie; sin embargo, también puede haber hipotensión y taquicardia en reposo.²

La enfermedad tiene un curso continuo o intermitente casi siempre durante años, pero en ocasiones también puede limitarse por sí sola.⁶

La cefalea ortostática se ha atribuido, hasta el momento, a la hipotensión intracraneal y la disminución del flujo sanguíneo cerebral; sin embargo, Mokri y Low realizaron un estudio en pacientes con cefalea ortostática y taquicardia postural ortostática en el cual insistieron en lo siguiente: 1) no todos los casos de cefalea ortostática resultan en hipotensión intracraneal o en disminución del flujo sanguíneo cerebral, y 2) la cefalea ortostática puede, de manera ocasional, ser la principal manifestación de taquicardia postural ortostática.¹⁴

La intolerancia ortostática o taquicardia postural ortostática se debe sospechar en pacientes con cefalea ortostática cuando no haya hipotensión intracraneal, especialmente si se trata de mujeres jóvenes, y de manera particular cuando está relacionada con síntomas que pueden manifestarse en la taquicardia postural ortostática, aun cuando estas características no guíen al complejo sindromático.¹⁴

En la práctica clínica se ha observado la aparición de microinfartos corticales en estudios de imagen cerebral en pacientes con cefalea de características vasculares, con o sin el antecedente de migraña, que tiene además todas las otras manifestaciones de disau-

tonomía, sobre todo en los pacientes sin taquicardia postural ortostática.

Se pueden distinguir por lo menos tres variantes fisiológicas de la taquicardia postural ortostática con base en la determinación del flujo sanguíneo periférico y de la resistencia arterial periférica concomitante a cambios característicos en la circulación regional.⁶

a) Taquicardia postural ortostática de bajo flujo: se distingue por palidez, por lo general con disminución del flujo sanguíneo.

b) Taquicardia postural ortostática de flujo normal: se distingue por un fenotipo normal en supino con resistencias periféricas normales pero aumento de éstas al estar de pie. En estos casos existe hipovolemia redistributiva.

c) Taquicardia postural ortostática de alto flujo: se relaciona con neuropatía y se distingue porque hay gasto cardiaco elevado debido a la vasoconstricción periférica inadecuada, tanto en la posición supina como en la posición de pie. De manera típica los pacientes están acianóticos, tibios al tacto y con filtración excesiva que resulta en edema.

Aunque esta clasificación fisiológica tiene el potencial de redefinir el tratamiento, la clasificación de taquicardia postural ortostática con flujo bajo, normal y alto no ha sido producto de experimentos de laboratorio, por lo que es necesario realizar más estudios para llevar estos hallazgos a la práctica clínica.⁶

La bibliografía contiene varias explicaciones para un reservorio venoso anormal en la intolerancia ortostática o taquicardia postural ortostática, que incluyen: 1) inervación deteriorada de las venas o en su respuesta ante la estimulación simpática;² 2) existencia de neuropatía autonómica que afecta de manera predominante los miembros inferiores, lo que resulta en denervación hipersensitiva α -1 adrenérgica;¹⁵ 3) disminución en la sensibilidad del receptor β 1; 4) hipersensibilidad del receptor α -1; 5) alteración en la vasoconstricción, y 6) aumento en la filtración capilar.²

La teoría más reciente respecto a la intolerancia ortostática con taquicardia fue propuesta por Shannon y su grupo, quienes plantean el siguiente defecto: dentro de la fisiología de la sinapsis del sistema nervioso simpático, la noradrenalina es liberada desde el interior de las vesículas en la neurona hacia el espacio sináptico en el que puede interactuar con receptores α

y β pre y postsinápticos. Aproximadamente 80% de la noradrenalina en el espacio sináptico es recapturada por el transportador de noradrenalina dentro de la neurona que la liberó y aproximadamente 20% pasa a la circulación. La noradrenalina recapturada es convertida primordialmente en dihidroxifenilglicol por la monoamino oxidasa; mientras que otra cantidad de noradrenalina es "re-empaquetada" dentro de las vesículas sinápticas. El dihidroxifenilglicol se libera hacia la circulación por medio de difusión.

En las personas con deficiencia del transportador de noradrenalina, la liberación de noradrenalina dentro del espacio sináptico es normal, pero debido a la pobre actividad del transportador de noradrenalina, menos del 80% es recapturada dentro de la neurona que la liberó, por lo que la cantidad liberada a la circulación es mayor al 20%. Además, existe mayor cantidad de noradrenalina disponible para interactuar con los receptores adrenérgicos en el espacio sináptico. Debido a la disminución en la recaptura de noradrenalina, la producción de dihidroxifenilglicol disminuye y su baja concentración neuronal resulta en baja concentración de éste en el plasma, y por consecuencia una relación de dihidroxifenilglicol plasmático-noradrenalina plasmática mayor de la normal.¹⁶

Dicha deficiencia en el transportador de noradrenalina está relacionada con la mutación Ala457Pro; sin embargo, ésta no explica todas las causas de intolerancia ortostática. En conclusión, la identificación de un transportador de noradrenalina deficiente en pacientes con intolerancia ortostática sugiere un mecanismo no reconocido anteriormente en algunos pacientes con este trastorno.¹⁶

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Los avances en el conocimiento acerca del diagnóstico e historia natural del prolapso de la válvula mitral, proporcionaron en las últimas décadas una visión más amplia de esta condición, por lo que ahora se entiende que el término "prolapso de la válvula mitral" no constituye una simple enfermedad, sino una amplia variedad de distintos procesos.¹⁷

En esa variedad están, por un lado, los pacientes con la enfermedad verdadera, con una válvula engrosada, redundante y proliferación mixomatosa. Estos pacientes con frecuencia son hombres mayores de

edad, o personas con enfermedad del tejido conectivo, quienes están en riesgo de regurgitación mitral severa, endocarditis infecciosa y muerte súbita.

Por el otro lado, están los pacientes jóvenes con una válvula mitral morfológicamente normal, en quienes la válvula se inclina hacia el interior de la aurícula izquierda durante la sístole, asociado con un "click" sistólico a la auscultación y existencia de los criterios para prolapso valvular en el ecocardiograma. Estos pacientes deben considerarse una variante normal, ya que no están en alto riesgo de complicaciones.¹⁷

En los últimos años, el prolapso de la válvula mitral se ha asociado con la disfunción autonómica o neuroendocrina que resulta en síntomas relacionados, como fatiga, palpitaciones, dolor torácico, intolerancia al ejercicio, disnea, cefalea, mareo, trastornos del sueño, gastrointestinales, extremidades frías y ataques de pánico. Se considera que estos pacientes tienen síndrome del prolapso de la válvula mitral.¹⁸ Bouknight y O'Rourke plantearon la asociación de síntomas complejos comunes con la manifestación de prolapso de la válvula mitral, la cual puede ser casualidad más que causa-efecto.¹⁷

FIBROMIALGIA

La fibromialgia es un síndrome complejo caracterizado por el dolor muscular difuso acompañado de múltiples "puntos dolorosos" en diferentes localizaciones.¹⁹

Múltiples estudios confirman que la fibromialgia es más común en las mujeres que en los hombres, con una relación 7:1.¹⁹

Otros síndromes que pueden tener relación con el estrés y que comparten superposición sustancial con la fibromialgia incluyen el síndrome de fatiga crónica y el síndrome de la vejiga irritable. La fibromialgia también es concomitante con otros trastornos crónicos, como el síndrome de colon irritable, la cefalea, la depresión, la ansiedad y la obesidad.¹⁹

Veale y su grupo encontraron que aproximadamente dos tercios de los pacientes con fibromialgia también tienen síndrome de colon irritable, contra únicamente 10% del grupo control.¹⁹

Varios grupos de investigadores, con la utilización del análisis de variabilidad de la frecuencia cardiaca y la prueba de inclinación, demostraron que la disfun-

ción del sistema nervioso autónomo es frecuente en pacientes con fibromialgia. Este nuevo conocimiento llevó a proponer que la disautonomía puede tener un papel central en la patogénesis de la fibromialgia. Incluso se ha planteado que la fibromialgia puede constituir un síndrome doloroso por la actividad simpática sostenida. Esta disautonomía se distingue por un sistema nervioso simpático que es hiperactivo de manera persistente, pero hiporreactivo al estrés.¹¹

Vaeroy y su grupo realizaron un estudio con Doppler, con medición del flujo sanguíneo cutáneo en las manos de pacientes con fibromialgia, y encontraron que los pacientes tienen menor respuesta vasoconstrictora a la estimulación con frío. Este grupo concluye que las manifestaciones cutáneas de la fibromialgia previamente interpretadas como fenómeno de Raynaud deben reconsiderarse.¹¹

La disautonomía puede explicar las características multisistémicas de la fibromialgia. Los pacientes con fibromialgia tienen alta incidencia de manifestaciones clínicas cuando se comparan con pacientes con otras enfermedades reumáticas multisistémicas. Estas características distintivas son: trastornos del sueño, fatiga, parestesias, cefalea, ansiedad, síndrome seco, fenómeno de Raynaud, rigidez matutina y colon irritable. La implacable hiperactividad simpática puede explicar los trastornos del sueño, la ansiedad, el pseudo-fenómeno de Raynaud, el síndrome seco y la irritabilidad intestinal.¹¹

Peres y su grupo identificaron migraña en 36.5% de los pacientes con criterios de fibromialgia. La migraña y la fibromialgia son dos alteraciones similares, ambos se manifiestan preponderantemente en mujeres y tienen comorbilidad bidireccional con trastornos afectivos. Las alteraciones psicosociales y las anormalidades psicológicas ocurren, con frecuencia, en pacientes con migraña y fibromialgia. En la fibromialgia ha habido mayor incidencia de depresión, ansiedad, somatización y antecedentes de abuso físico o sexual. Tanto en la fibromialgia como en la migraña hay respuesta al tratamiento con antidepresivos y ambas pueden tener una fisiopatología en común con anormalidades de la serotonina en ambas condiciones.²⁰

Ciertas pruebas sugieren relación entre la hipotensión mediada neuralmente y la fibromialgia. Ambos trastornos están asociados en mujeres. Los síntomas

de la hipotensión mediada neuralmente son similares a los de la fibromialgia e incluyen: diaforesis, visión borrosa, náusea y fatiga. Los síntomas pueden precipitarse en ambos trastornos por el ejercicio y el estrés. La hipotensión mediada neuralmente puede ser provocada por la prueba de inclinación en pacientes con fibromialgia, la cual a su vez provoca dolor.²¹

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Este síndrome se distingue clínicamente por fatiga debilitante persistente o recidivante durante más de seis meses en ausencia de cualquier otra causa médica identificable. La causa de este síndrome es desconocida.²²

Síntomas de intolerancia ortostática como fatiga incapacitante, mareo, disminución en la concentración, temblor y náusea se manifiestan con frecuencia en pacientes con síndrome de fatiga crónica.²²

Del 40 al 90% de los pacientes con síndrome de fatiga crónica reportan síncope o mareo. Existe un reporte de respuesta anormal a la prueba de inclinación en siete adolescentes con síndrome de fatiga crónica, cuatro de los cuales respondieron a tratamiento para síncope mediado neuralmente.²³ Bou-Holaigah y su grupo reportaron en otro estudio respuesta hemodinámica anormal en 22 de 23 pacientes con síndrome de fatiga crónica por lo que se sugiere que estos síndromes pueden estar sobrepuestos y agregan que los síntomas de estos pacientes pueden mejorar tras la terapia dirigida hacia este reflejo cardiovascular anormal.²⁴

Tanaka y su grupo estudiaron a 28 pacientes entre 10 y 22 años de edad con síndrome de fatiga crónica, y con la utilización de un grupo control con 20 sujetos sanos determinaron los siguientes resultados. Se reportó intolerancia ortostática con respuesta cardiovascular al adoptar la posición de pie en 16 de los 28 pacientes con síndrome de fatiga crónica: ocho pacientes tuvieron hipotensión ortostática espontánea, dos manifestaron hipotensión ortostática retardada y seis taquicardia postural ortostática. Asimismo, determinaron la concentración de oxi-hemoglobina cerebral y encontraron ausencia de una recuperación rápida de la misma en 15 de los 16 pacientes con síndrome de fatiga crónica e intolerancia ortostática, así como en 6 de 12 pacientes con síndrome de fatiga crónica sin intolerancia ortostática, pero sólo en 2 de

los 20 pacientes del grupo control. Por ello concluyen que la falla hemodinámica cerebral en pacientes con síndrome de fatiga crónica e intolerancia ortostática sugiere una relación entre la falla de oxigenación cerebral y la fatiga crónica.²⁵

Kenny y su grupo encontraron en otra serie que la cuarta parte de los pacientes con síncope vasovagal tienen alta prevalencia de síntomas de síndrome de fatiga crónica, lo que sugiere la posible fisiopatología en común entre ambos síndromes.²³ Existe evidencia de taquicardia postural ortostática en 25 al 50% de los pacientes adultos con síndrome de fatiga crónica.⁶

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica que tienen síntomas sincopales deben analizarse para síncope mediado neuralmente. Es necesario realizar más estudios para confirmar la relación entre estos dos síndromes.

SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

El síndrome de colon irritable constituye un trastorno gastrointestinal frecuente en la práctica clínica, y con el cual la mayoría de los clínicos están familiarizados. En 1849 Cumming llamó al síndrome de colon irritable: "el intestino está en ocasiones constipado, y en otras laxado en la misma persona". El síndrome de colon irritable es definido en la actualidad con base en los criterios de Roma modificados, como la manifestación de malestar o dolor abdominal durante al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los últimos 12 meses, que no puede ser explicado por anomalías estructurales o bioquímicas, y que tiene al menos dos de las siguientes tres características: el dolor cesa tras la defecación, su comienzo está asociado con el cambio en la frecuencia de los movimientos intestinales o con el cambio en la forma de las evacuaciones.²⁶

En México se reporta que 93% de los pacientes afectados con el síndrome son mujeres,²⁷ y aunque no existen estudios epidemiológicos adecuados, en algunos se determinó que el síndrome tiene prevalencia del 16 al 21%.²⁸ La edad de comienzo del síndrome puede variar de 17 a 53 años.²⁷

Los pacientes con síndrome de colon irritable tienen mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas, que incluyen depresión mayor, trastorno de pánico, fobia

social, somatización y varios síntomas extraintestinales como cefalea, dolor lumbar, insomnio, fatiga, debilidad, rigidez, mareo y palpitations. Existe sobreposición del síndrome de colon irritable con otros trastornos episódicos crónicos como la fibromialgia, la vejiga irritable, los trastornos premenstruales, el síndrome de fatiga crónica, las alteraciones de las funciones neurovegetativas (sueño, libido y apetito)¹⁹ y probablemente la intolerancia ortostática.²⁶ Se ha informado que dichos síntomas son más prevalentes en los pacientes con predominio de constipación que en quienes tienen diarrea,²⁸ lo cual puede deberse a mayor actividad simpática.

Entre las teorías del origen del síndrome de colon irritable están la motilidad intestinal alterada, el desequilibrio de neurotransmisores, la hipersensibilidad visceral, los factores psicosociales, la infección y la inflamación. En este artículo no se profundizará sobre estas teorías ni sobre las manifestaciones clínicas; que ya son conocidas, y sólo se resaltarán los aspectos importantes en relación con la disautonomía.

Motilidad intestinal: las anomalías motoras del intestino delgado en el síndrome de colon irritable tienden a desaparecer con el sueño y a exacerbarse con el estrés.²⁹

Hipersensibilidad visceral: las imágenes con resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones cerebrales demuestran diferentes niveles de activación en el tálamo y corteza anterior después de la distensión con balón del recto en pacientes con la enfermedad, comparado con sujetos normales. Estos hallazgos sugieren un defecto central primario en el procesamiento del dolor visceral.²⁶

Factores psicosociales: el estrés psicológico puede alterar la motilidad del colon e intestino delgado en personas sanas y en sujetos con la enfermedad. Más del 60% de los pacientes con síndrome de colon irritable refieren síntomas como somatización, ansiedad, depresión y ataques de pánico. La prevalencia de abuso físico o sexual previo fue reportada en 32 a 44% de los pacientes con el síndrome y su existencia se correlaciona con la gravedad de los síntomas.²⁹

Se ha propuesto que experiencias tempranas en la vida pueden afectar el sistema nervioso central y conferir una predisposición a un estado de hipervigilancia que se traduce en hiperalgesia visceral.²⁶

PRUEBA DE INCLINACIÓN

La prueba de inclinación es una herramienta útil para el estudio de la intolerancia ortostática y síncope. Ésta se basa en los cambios fisiológicos existentes después de adoptar la posición de pie con un secuestro de aproximadamente 700 mL de sangre en las partes inferiores del cuerpo. La prueba de inclinación examina la respuesta del sistema nervioso autónomo en un medio controlado. En el primer paso de la prueba se coloca al paciente en posición supina durante 30 minutos y posteriormente se coloca inclinado de 60 a 80° por 30 minutos más. La estimulación farmacológica (con isoproterenol, isosorbide) se utiliza en ocasiones como un paso adicional.¹¹

El consenso del American College of Cardiology Expert publicado en 1996 hace las siguientes recomendaciones respecto a la prueba de inclinación:³⁰

1. El ángulo de inclinación debe ser igual o mayor a 60°. Un ángulo menor provoca estrés ortostático insuficiente.

2. La duración de la inclinación es probablemente la determinación más importante de la sensibilidad y especificidad de la prueba; no obstante, la duración óptima no se ha determinado. En ausencia de provocación farmacológica, la duración de la inclinación de 30 a 45 minutos, de 60 a 80°, es bien aceptada.

3. La provocación farmacológica es una herramienta adicional útil para producir síncope neurocardiogénico, no obstante ésta incrementa el número de falsos positivos.

La fase pasiva de la prueba cuenta con especificidad del 90% (rango de falso positivo del 10%).³¹

Se considera respuesta normal a la prueba un incremento de la frecuencia cardíaca de 10 a 15 latidos por minuto, elevación de la presión arterial diastólica cerca de 10 mmHg y cambio discreto en la presión arterial sistólica.¹¹

Para algunos autores existen sólo dos cambios anormales en la prueba de inclinación: la hipotensión ortostática y taquicardia postural ortostática,¹¹ mientras que para otros hay tres tipos de respuesta anormal: hipotensión ortostática con bradicardia, hipotensión ortostática sin bradicardia y taquicardia postural ortostática.⁴

En la figura 1 se muestra una propuesta de estudio del paciente con disautonomía. Ante síntomas compa-

tibles con disautonomía se deberá tener alta sospecha clínica para el diagnóstico, posteriormente se descartarán otros padecimientos orgánicos que puedan dar como resultado síntomas similares, como anemia, insuficiencia renal, suprarrenal, hipertiroidismo, etc. En caso de estudios de laboratorio básicos y perfil tiroideo en rangos de normalidad, se podrán realizar otros estudios de laboratorio y gabinete complementarios según el caso, tales como electrocardiograma, holter cardíaco, ecocardiograma, electroencefalograma, estudios de imagen cerebral como tomografía o resonancia magnética, perfil inmunológico, etc. En caso de normalidad de éstos se deberá realizar finalmente prueba de inclinación, la cual puede resultar positiva con taquicardia postural ortostática o hipotensión ortostática con o sin bradicardia, y por último se deberá realizar valoración psiquiátrica como estudio complementario. En caso de obtenerse una prueba de inclinación negativa y descartadas otras alteraciones orgánicas, con los estudios previos se podrá realizar finalmente la valoración psiquiátrica.

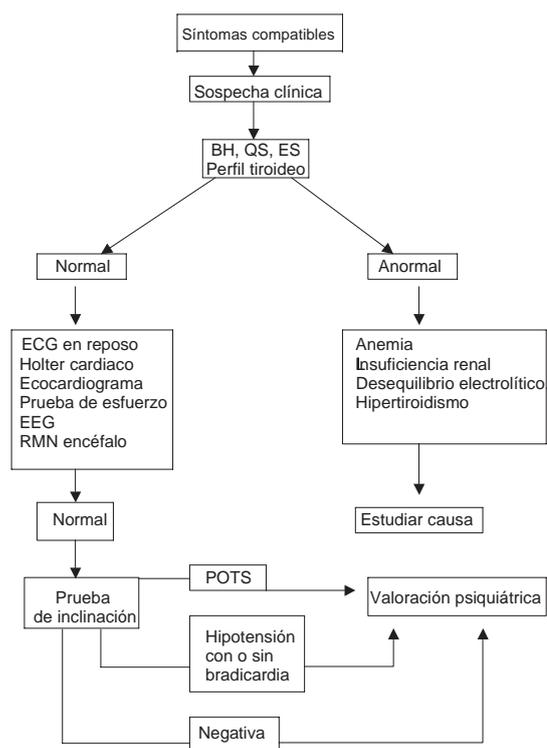


Figura 1. Protocolo de estudio del paciente con disautonomía. POTS: taquicardia postural ortostática.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la gran variedad de manifestaciones clínicas y con las teorías hasta el momento propuestas acerca del origen de la disautonomía, parecería que tal y como señalan Cadman³⁰ y el grupo de psiquiatría de Warnock y Clayton,¹⁹ la serotonina podría tener un papel muy importante a nivel central como origen de dichos trastornos, al provocar un estado de hiperreactividad simpática con hiporreactividad ante los fenómenos de estrés, quizá dentro de una compleja interacción entre el sistema límbico y el hipotálamo, donde pudiera existir a manera de "memoria emocional" la predisposición desde la infancia al desarrollo de tan variadas manifestaciones. Así lo mencionan Feinberg y su grupo, quienes señalan que 17% de los sujetos en cuya infancia tuvieron periodos de detención de la respiración con la boca abierta, y expresión de angustia siempre seguida de un estímulo doloroso, frustración o enojo, son propensos a llegar a padecer síncope mediado neuralmente.⁵

Aunque es clara la relación clínica entre los trastornos mencionados, dentro de lo que se denomina "rompecabezas clínico" es necesario establecer una clasificación clínica que permita ordenar todos estos padecimientos, y así identificar a los pacientes dentro de este gran espectro clínico, y en consecuencia establecer protocolos de estudio, diagnóstico y tratamiento quizá más específicos.

Por ello, se propone una clasificación clínica de la disautonomía (cuadro 2), la cual, de acuerdo con los signos y síntomas predominantes, puede dividirse en hiperreactiva e hiporreactiva. Pueden existir síntomas de una o en forma mixta; es decir, pacientes que pueden tener tanto manifestaciones de hiperreactividad como hiporreactividad, aunque ambas formas se muestren con hiporreactividad simpática ante los fenómenos de estrés.

TRATAMIENTO

El manejo del síncope neurocardiogénico ha consistido hasta el momento en tratamientos paliativos. Dicho manejo se puede dividir en tratamiento no farmacológico y farmacológico.

Cuadro 2. Propuesta de clasificación clínica de la disautonomía

<i>Disautonomía hiperreactiva</i>	<i>Disautonomía hiporreactiva</i>
Variabilidad de la frecuencia cardíaca	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
Taquicardia postural ortostática	Intolerancia ortostática crónica con o sin síncope
Variabilidad de la presión arterial	Hipotensión
Palpitaciones	Palpitaciones
Fibromialgia	Mareo
Disuria	Disnea
Cefalea	Cefalea
Sudoración	Parestesias
Dispareunia	Edema
Síndrome premenstrual	Pérdida de la orientación espacial
Fatiga	Fatiga
Síndrome de colon irritable	Síndrome de colon irritable
Trastornos del sueño	Trastornos del sueño
Trastornos psiquiátricos	Trastornos psiquiátricos

Tratamiento no farmacológico

1. Aumento en la ingestión de sal y líquidos.
2. Uso de medias compresivas.
3. Educación del paciente.

El aumento en la ingestión de sal y de líquidos permite aumentar el volumen sanguíneo, lo que puede reducir la frecuencia de intolerancia ortostática que precede al síncope. Se pueden obtener beneficios mediante la educación del paciente advirtiéndole que evite las situaciones que lo conducen al síncope.³⁰

Tratamiento farmacológico

En el síncope neurocardiogénico se han utilizado múltiples tratamientos farmacológicos, como los beta bloqueadores, los mineralocorticoides, los agentes anticolinérgicos, los agentes alfa adrenérgicos, la disopiramida, la teofilina y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

La mayor parte de los estudios se han realizado sin grupos control con placebo y han sido pequeños. Sin embargo, las selecciones que con frecuencia hacen los investigadores se basan en la experiencia clínica, más que en estudios objetivos.³⁰

Bloomfield y su grupo sugieren que el tratamiento farmacológico sea para pacientes que tienen tres o más episodios de síncope (por su alta probabilidad de recurrencia).³⁰

Para los pacientes con hipertensión arterial y en quienes la prueba de inclinación tras estimulación farmacológica fue positiva, el beta bloqueador debe ser el fármaco de primera elección, el cual, de manera teórica, al reducir la contractilidad miocárdica, reduce la activación de los mecanorreceptores ventriculares, además de bloquear algunos efectos centrales de la serotonina. La fludricortisona o midodrina, que pueden exacerbar la hipertensión, deben indicarse en los pacientes normotensos. A los pacientes que tienen falla terapéutica con monoterapia, es recomendable añadirles un segundo medicamento, como beta bloqueador y fludricortisona.³¹

En algunos estudios los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina, sertralina y paroxetina) han proporcionado más ventajas, en comparación con grupos placebo. Sin embargo, es necesario realizar más estudios. Desafortunadamente los efectos adversos de los tres medicamentos, como la ansiedad, el insomnio, la diarrea, la náusea, la cefalea y la disfunción sexual, son causas comunes de la interrupción del tratamiento en los pacientes con depresión y trastornos psiquiátricos relacionados.³¹

El mejor método para determinar la eficacia farmacológica es evaluar la recurrencia de los síntomas a través del tiempo, y no mediante la repetición de la prueba de inclinación. Aún no existe consenso en cuanto a la duración de dicho manejo farmacológico.³¹

Los trastornos psiquiátricos son una manifestación habitual en los pacientes con disautonomía, como causa o consecuencia de la misma; por lo que la adecuada valoración psiquiátrica es fundamental para el mejor control de los pacientes.

MANEJO DE LA DISAUTONOMÍA EN LA FIBROMIALGIA

El manejo de la disautonomía en la fibromialgia puede dividirse, como señala Martínez-Lavin, en tratamiento no farmacológico y farmacológico.¹¹

Tratamiento no farmacológico

- Evitar productos simpaticomiméticos (cafeína, nicotina).
- Ejercicio aeróbico gradual.
- Bio-retroalimentación.

- Consumo libre de agua mineral.
- Medias compresivas.

Tratamiento farmacológico

- Evitar la polifarmacia.
- Uso de benzodiazepinas como clonazepam para mejorar el patrón del sueño y disminuir la ansiedad.
- Bajas dosis de beta bloqueadores no cardioselectivos (como propranolol).
- Expansión de volumen con fludricortisona.
- Antagonistas de receptores de serotonina.
- Fármacos antineuropáticos (como bloqueadores de canales de calcio).

CONCLUSIÓN

La disautonomía podría tener su origen en el neurotransmisor central serotonina, el cual, a través de una compleja interacción entre el sistema límbico y el hipotálamo, podría provocar un constante estado de hiperactividad simpática con hiporreactividad ante los fenómenos de estrés. La disautonomía posee gran variedad de manifestaciones clínicas, por lo que es necesario establecer una clasificación clínica, que permitirá realizar protocolos de estudio para alcanzar un mejor entendimiento de la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad y así establecer opciones de tratamiento más específicas para el mejor control de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Guyton A.C. Sistema nervioso autónomo y médula suprarrenal. En: Tratado de fisiología médica. 8ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1992.
2. Stewart J. Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr* 2002;140(4):404-11.
3. Kapoor W. Syncope. *N Engl J Med* 2000;343(25):1856-62.
4. Weimer L, Williams O. Syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin North Am* 2003;87(4):835-65.
5. Feinberg A, Lane-Davies A. Syncope in the adolescent. *Adolesc Med* 2002;13(3):553-67.
6. Stewart J. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS). *J Pediatr* 2004;145(6):725-30.
7. Huneycutt D. Atypical manifestations of infections in patients with familial dysautonomia. *Am J Med* 2003;115(6):505-6.
8. Axelrod FB. Familial dysautonomia. *Muscle Nerve* 2004; 29(3): 352-63.
9. Tirosh I. Heat stroke in familial dysautonomia. *Pediatr Neurol* 2003;29(2):164-6.
10. Weimer L. Syncope and orthostatic intolerance for the primary care physician. *Prim Care* 2004;31(1):175-99.

11. Martínez- Lavin M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(2):379-87.
12. Goldstein DS. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 2003;91(1):53-58.
13. Ermis C. Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age. *Am J Cardiol* 2004;93(2):225-7.
14. Mokri B. Orthostatic headaches without CSF leak in postural tachycardia syndrome. *Neurology* 2003;61(7):980-2.
15. Jacob G, Costa F, Shannon J, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:1008-14.
16. Shannon J, Flatten N, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinefrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000;342:541-49.
17. Nishimura RA. Mitral valve prolapse: implications for the primary care physician. *Am Fam Physician* 2000;61(11):3238-40.
18. Styres KS. The phenomenon of dysautonomia and mitral valve prolapse. *J Am Acad Nurse Pract* 1994;6:11-5.
19. Warnock J, Kleiton A. Chronic episodic disorders in women. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(3):725-40.
20. Peres MF. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology* 2001;57(7):1326-8.
21. Winfield JB. Pain in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(1):55-79.
22. Schondorf R. The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 1999;317(2):117-23.
23. Kenny RA. Chronic fatigue syndrome symptoms common in patient with vasovagal syncope. *Am J Med* 2001;110(3):242-3.
24. Bou-Holaigah I. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274(12):961-7.
25. Tanaka H. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* 2002;140(4):412-7.
26. Brenda J, Horwitz. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344(24):1846-50.
27. Awad R y col. International Prospectives. www.mindbodydigestive.com
28. Schmulson M. Colon irritable. En: *Principios de Gastroenterología*: Méndez editores, 2000;pp:501-10.
29. Orden KW. Irritable bowel syndrome. En: *Gastrointestinal and liver disease*. US: Saunders, 1998;pp:1536-48.
30. Cadman C. Medical therapy of neurocardiogenic syncope. *Cardiol Clin* 2001;19(2):203-13.
31. Grubb B. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 2005;352(10):1004-10.

Fibrosis intersticial y carcinoma renal de células claras

Omar Alduenda Bernal,* Rocío Ramírez Aceves**

RESUMEN

La relación entre fibrosis pulmonar y cáncer pulmonar está demostrada, lo cual no sucede con otros tipos de cáncer, de los que únicamente se han reportado casos aislados. El carcinoma renal de células claras frecuentemente tiene manifestaciones paraneoplásicas, aunque nunca como fibrosis pulmonar intersticial. A su vez, la relación con neoplasias extrapulmonares sólo se ha demostrado en forma aislada. Se expone el caso de un paciente con fibrosis pulmonar intersticial, quien falleció por complicaciones relacionadas con la enfermedad pulmonar. Además, en el estudio de autopsia se encontró como hallazgo un carcinoma renal de células claras multicéntrico. Se analizó su posible relación.

Palabras clave: fibrosis intersticial, carcinoma renal.

ABSTRACT

The relation between pulmonary fibrosis and pulmonary cancer has been established, unlike other types of cancer, about which isolated cases have been reported. The renal cell carcinoma frequently appears with paraneoplastic manifestations, although never like interstitial pulmonary fibrosis. In turn, the single association with extrapulmonary neoplasms has been made as well in isolated form. This is a case of a patient who presented with interstitial pulmonary fibrosis, and died by complications related to the pulmonary pathology, and as a finding in the study of autopsy, multicentric renal cell carcinoma was found; the possible association is analyzed.

Key words: interstitial fibrosis, renal carcinoma.

En carcinoma renal de células claras ocupa el tercer lugar en frecuencia de las neoplasias malignas del sistema genitourinario.¹ Al momento del diagnóstico, hasta 30% de los pacientes tienen metástasis a distancia, lo cual dificulta el pronóstico. Del 10 al 40% de los pacientes con carcinoma renal de células claras padecen síndrome paraneoplásico en algún momento de la evolución. De éstos, 20% manifiestan síntomas paraneoplásicos al momento del diagnóstico.² Los principales signos son: anemia, hematuria y disfunción hepática,³ pero no se ha relacionado con fibrosis intersticial pulmonar. Se conoce bien la relación entre la fibrosis intersticial pulmonar y el cáncer pulmonar;⁴ sin embargo, la relación con otros tipos de cáncer se ha

establecido sólo en reportes de casos aislados. Hay un reporte del caso de un paciente con carcinoma renal de células claras y fibrosis intersticial pulmonar relacionados con polimiositis.⁵ Se expone el caso de un paciente con fibrosis intersticial pulmonar y carcinoma renal de células claras y se evalúa su posible relación.

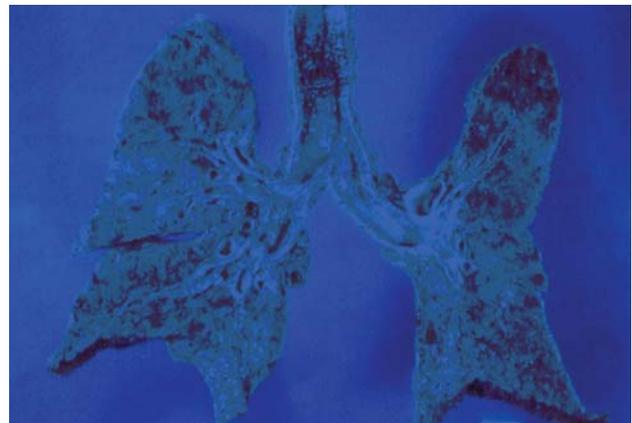


Figura 1. Los pulmones muestran parénquima con áreas violáceas, aumento de la consistencia y traqueítis hemorrágica aguda.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 71 años de edad, sin antecedentes ocupacionales de importancia ni de tabaquismo. Tenía

* Residente de cuarto año de medicina interna.

** Médico adscrito al servicio de anatomía patológica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Rocío Ramírez Aceves. Servicio de anatomía patológica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

antecedentes de hipertensión arterial sistémica de un año y había sido tratado con hidroclorotiazida y lisinopril. El padecimiento comenzó tres meses antes con disnea progresiva, a medianos esfuerzos, y 48 horas previas a su ingreso hospitalario tenía dificultad respiratoria progresiva y rápida que requirió asistencia mecánico-ventilatoria y datos clínicos de choque. Se trató con aminas por hipotensión persistente y la reacción no fue favorable.

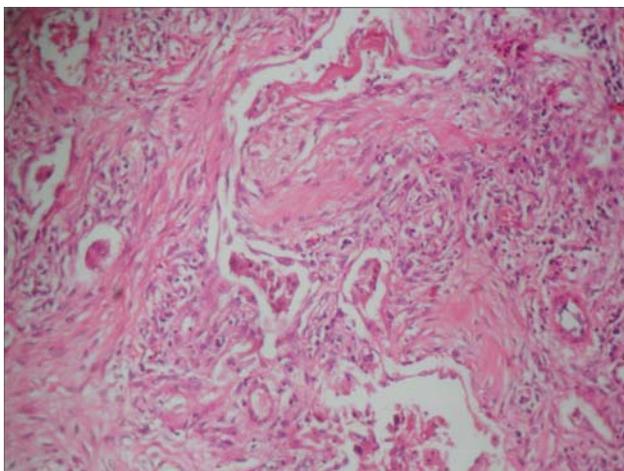


Figura 2. HE. Los septos alveolares muestran engrosamiento por depósito de colágeno en la inflamación intersticial crónica (10X).

A su ingreso, la radiografía del tórax demostró aumento importante de la trama intersticial y una zona de mayor densidad parahiliar derecha y en relación con probable condensación. Sus estudios de laboratorio iniciales tenían los siguientes datos: hemoglobina 13.7, leucocitos totales 9,600, neutrofilia de 8,400 y linfopenia de 900, neutrófilos en banda del 2%, plaquetas 385,000, el resto de la diferencial estaba normal, glucosa 176, creatinina 1.47, nitrógeno ureico 29, ácido úrico 7.2, sodio 142, potasio 4.4, cloro 109, albúmina 2.1, globulinas 4.0, bilirrubinas totales 0.29, AST 35, ALT 31, FA 137, GGT 30, TP 13.5 y TTP 35. El examen general de orina mostró: leucocitos 15-20 por campo, eritrocitos 15-20 por campo, eritrocitos eumórficos del 75% y eritrocitos dismórficos 25%, cilindros granulosos 1-2 por campo, proteinuria negativa, IgA 110, IgG 616, IgM 74, C3 142, C4 30 y FR 42. La gasometría mostró acidosis respiratoria y el electrocardiograma imagen de bloqueo de rama derecha del haz de His.

Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto, que demostró bronquiolitis obliterante y neumonía organizada relacionada con inflamación crónica. Por medio de inmunohistoquímica se demostraron anticuerpos policlonales antiherpes virus, anticuerpos antiinfluenza virus tipo A y levaduras gemantes. El cultivo del tejido pulmonar y el examen en fresco para hongos no reportaron elementos fúngicos. Resultaron negativos la tinción de BAAR de tejido, el cultivo para micobacterias y para aerobios y anaerobios de tejido pulmonar.

Se administraron cefalosporinas de tercera generación y, posteriormente, carbapenems, macrólidos y anfotericina B, por sospecha inicial de micosis fúngica. El paciente reaccionó mal al tratamiento y su evolución fue tórpida. El cultivo de líquido de derrame pleural reportó *S. simulans* resistentes a meticilina-vancomicina y *S. epidermidis* en expectoración resistente a meticilina. El paciente tuvo: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con relación PaO_2/FiO_2 menor de 80, distensibilidad pulmonar persistentemente menor de 15, acidosis mixta con retención de CO_2 hasta 68 y $SatO_2$ 85% a pesar de FiO_2 al 100%. Falleció y en la autopsia se encontró neumonía intersticial y carcinoma renal de células claras multicéntrico en el riñón derecho.

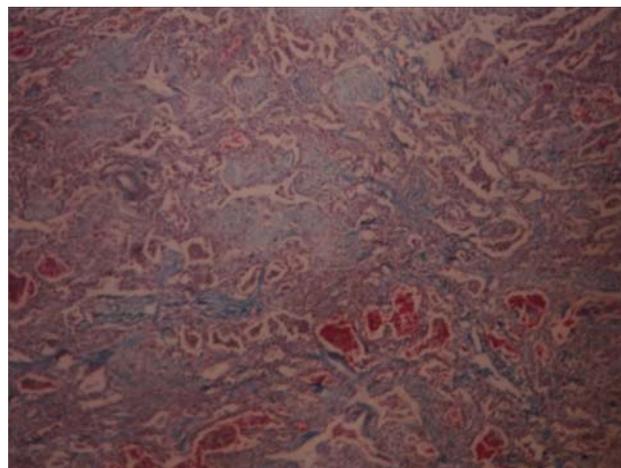


Figura 3. Tricrómico de Masson. Demuestra, en color azul, el depósito de colágeno en el intersticio.

DISCUSIÓN

El cáncer de riñón se ha considerado tradicionalmente "el gran simulador" o "tumor del internista" por su



Figura 4. El riñón derecho muestra dos lesiones en el polo superior e inferior que corresponden a carcinoma de células claras.

capacidad para manifestarse de forma poco común y relacionado con el síndrome paraneoplásico. Actualmente es la tercera neoplasia maligna más común de las vías genitourinarias, con más de 30,000 casos nuevos en Estados Unidos diagnosticados en el año 2002.⁶ En México en el 2000 se reportaron 91,913 casos de neoplasias malignas, de las cuales 1,402 correspondieron al riñón y representaron 1.5% del total.⁷

Del 15 al 48% de los pacientes son asintomáticos⁸ y el diagnóstico es de forma incidental a partir de algún estudio radiológico realizado por otras razones y 20% de los casos al momento del diagnóstico tienen manifestaciones paraneoplásicas.⁹ Las más frecuentes son: anemia, hematuria y disfunción hepática (síndrome de Stauffer). Con menor frecuencia hay otras, como: hipertensión arterial, eritrocitosis, hipercalcemia, síndrome de Cushing, entre otras. En los pulmones se manifiesta con hemoptisis, pero en relación directa con metástasis. Debido a que el síndrome paraneoplásico puede ser la manifestación inicial del carcinoma renal de células claras, es importante el reconocimiento de esos síndromes, ya que podrían facilitar el diagnóstico en forma temprana y mejorar el pronóstico.

La relación entre fibrosis pulmonar idiopática y cáncer pulmonar está demostrada¹⁰ y se considera más que un síndrome paraneoplásico, una degeneración neoplásica. Hasta el momento no se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial como manifestación del síndrome paraneoplásico. En la relación entre fibrosis pulmonar y neoplasias extrapulmonares sólo hay reportes

aislados. Iwasaki y sus colaboradores¹¹ reportaron un caso de carcinoma renal de células claras, neumonitis intersticial y polimiositis. Haviv y sus colaboradores¹² reportaron un caso de carcinoma rectal y fibrosis pulmonar idiopática; sin embargo, al igual que en el caso que se presenta en este estudio, son enfermedades que coinciden.

El paciente recibió tratamiento antihipertensivo durante un año con hidroclorotiazida, la cual se ha relacionado con enfermedad pulmonar intersticial,¹³ del tipo neumonitis intersticial aguda,¹⁴ con un cuadro clínico semejante al edema pulmonar agudo. Generalmente se manifiesta al suspender y reiniciar con el medicamento, y su evolución es relativamente benigna. Incluso hay reportes que relacionan el tratamiento con hidroclorotiazida con neumatía subaguda de tipo intersticial difusa,¹⁵ con mejoría del cuadro al suspender el tratamiento. Esto no sucedió con el paciente de este estudio; por lo tanto, la posibilidad de atribuir la afectación pulmonar al tratamiento con hidroclorotiazida es poco probable.

El examen de inmunohistoquímica reportó anticuerpos anti herpes virus y anti influenza virus tipo A. Los estudios de inmunohistoquímica en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial^{16,17} y en controles sanos no demuestran diferencia en cuanto a la frecuencia de la inmunotinción, la cual llegó a ser del 50% en ambos grupos. Además, esta técnica es poco sensible para detectar infección por herpes virus. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa se detectó infección hasta en 90% de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y en controles sanos. Por

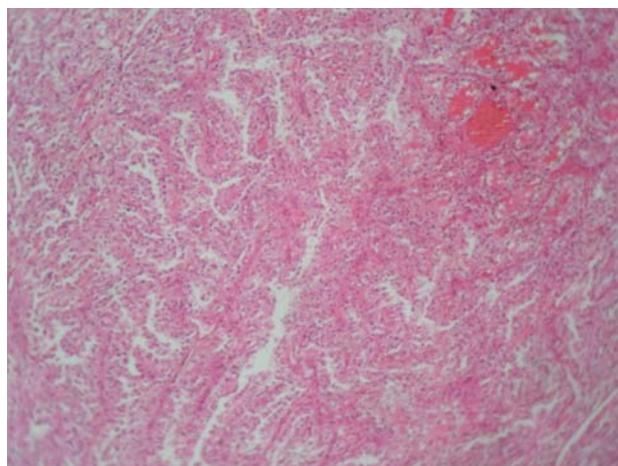


Figura 5. HE. Carcinoma de células claras con patrón papilar (10X).

lo tanto, no puede considerarse que los anticuerpos encontrados en este paciente, mediante inmunohistoquímica, sean los agentes causales de la enfermedad pulmonar intersticial del paciente.

Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, que llegan a padecer cáncer pulmonar, frecuentemente tienen mutación del gen p53,¹⁸ lo que podría explicar la alta incidencia del cáncer pulmonar de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. Se ha encontrado que incluso 35% de los pacientes con carcinoma renal de células claras tienen mutación de dicho gen,¹⁹ que se relaciona con el peor pronóstico.^{20,21} Esto podría explicar la probabilidad mayor de tener cáncer renal cuando se padece enfermedad pulmonar intersticial, aunque sin una relación directa entre ambas enfermedades. Otra posibilidad es que la enfermedad pulmonar intersticial sea una manifestación desconocida del carcinoma renal de células claras, como parte de un síndrome paraneoplásico.

CONCLUSIÓN

En la actualidad es posible establecer una relación causal entre el carcinoma renal de células claras y la enfermedad pulmonar intersticial, o sugerir que esta última es parte de un síndrome paraneoplásico. En el paciente de este estudio hay una causa clara del origen de la enfermedad pulmonar intersticial. La mutación del gen p53 puede explicar ambas enfermedades en forma simultánea, pero fue imposible comprobar la influencia del gen. Hasta ahora sólo puede establecerse simplemente que se trata de enfermedades coincidentes; sin embargo, debido a la alta frecuencia del carcinoma renal de células claras, asintomático al momento del diagnóstico, y a que no hay estudios que relacionen estas dos enfermedades, no se puede conocer la frecuencia real de su coexistencia hasta que haya mayor número de casos reportados, como se hace en este estudio.

REFERENCIAS

1. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF. In: Miller BA, Hurray A, Edwards BK, editors. SEER cancer statistics review, 1993-1994. Bethesda: NIH Publication 1997.
2. McDougal WS, Garnick MB. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1995;pp:111-15, 154-9.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *Cancer J Clin* 1998;48(1):6-29.
4. Nakano E, Iwasaki A, Seguchi T. Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992;21(4):294-8.
5. Herranz F, Jara J, Lledó E. Estudio clínico de los adenocarcinomas renales diagnosticado de forma incidental. *Arch Esp Urol* 1995;48(10):991-8:discussion 998-9.
6. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52(1):23-47.
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2000, Secretaría de Salud.
8. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, DeKernion JB, Belldegrún A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163(2):426-30.
9. Kim HL, Belldegrún AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170(5):1742-6.
10. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-89.
11. Iwasaki Y, Mohri T, Muraki M, et al. A case of interstitial pneumonitis associated with polymyositis complicated by renal cell carcinoma. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30(10):1858-63.
12. Haviv YS, Kramer MR, Safadi R. Idiopathic pulmonary fibrosis associated with rectal carcinoma-a paraneoplastic syndrome or coincidence? *Am J Gastroenterol* 1998;93(5):838-9.
13. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23(2):143-64.
14. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *CMAJ* 1991;145(1):28-34.
15. Watrigant Y, Wallaert B, Ramon P, et al. Subacute pneumopathy caused by hydrochlorothiazide. Cytologic study of the broncho-alveolar lavage. *Rev Mal Respir* 1986;3(4):227-9.
16. Oda Y, Katsuda S, Okada Y, et al. Detection of human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus in diffuse interstitial pneumonia by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 1994;102(4):495-502.
17. Oda Y, Okada Y, Katsuda S, Nakanishi I. Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia. *Hum Pathol* 1994;25(10):1057-62.
18. Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, et al. Expression and alteration of ras and p53 proteins in patients with lung carcinoma accompanied by idiopathic pulmonary fibrosis. *Cancer* 2002;95(3):624-33.
19. Uzunlar AK, Sahin H, Yilmaz F, Ozekinci S. Expression of p53 oncoprotein and bcl-2 in renal cell carcinoma. *Saudi Med J* 2005;26(1):37-41.
20. Lanigan D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1995;75(5): 565-71.
21. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995;154(1):35-40.

Osteosarcoma osteoblástico en un paciente con enfermedad de Paget del hueso. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica

Everardo Álvarez Hernández,* Claudia Berenice Hernández Cuevas**

RESUMEN

La enfermedad de Paget del hueso es un padecimiento metabólico que se distingue por incremento en la resorción y formación óseas (implicada la vascularidad). Produce dolor, estructura anormal y deformación del hueso. Afecta con mayor frecuencia a los hombres mayores de 45 años de edad. El origen es desconocido. No tiene manifestación típica. La transformación neoplásica es muy rara (alrededor del 1% de los casos). La enfermedad tiene distribución geográfica y étnica muy variable. Las personas con ascendencia caucásica son más susceptibles y es rara en los mestizos. En México se desconoce su prevalencia. Se estudia el caso de un hombre de 65 años de edad, originario de Oaxaca; sin ascendientes de origen caucásico. Padecimiento de 12 años de evolución con dolor en los huesos largos, poliartralgias, cifoescoliosis y deformidad de ambos antebrazos, las tibias y el cráneo. Aumento de la fosfatasa alcalina. Los estudios de imagen reportaron cráneo con lesiones en "motas de algodón", deformidad en arco de las tibias, los radios y bilateral de los cúbitos; columna lumbar con escoliosis, hiperlordosis y xifosis dorsal con engrosamiento cortical, lesiones líticas y escleróticas en parches. En el gammagrama óseo se observaron zonas de hipercaptación en el cráneo y las extremidades. Radiculopatía sensorial en L4, L5 y S1 bilateral. Evolucionó a osteosarcoma osteoblástico en la lesión pagética del codo derecho. La enfermedad de Paget del hueso se reporta con poca frecuencia en las personas de ascendencia mestiza. Se realizó la revisión bibliográfica para conocer las características clínicas y epidemiológicas de los casos reportados en México y América Latina.

Palabras clave: enfermedad de Paget del hueso, osteítis deformante, osteosarcoma osteoblástico.

ABSTRACT

The Paget's disease of the bone is a metabolic bone disease characterized by the simultaneous presence of an increment in the resorption and bony formation as well as in the vascularity that cause an abnormal structure of the bone producing pain and deformity. It affects men predominantly older than 45 years. The etiology is unknown. There is not a typical clinical presentation. Osteosarcoma is a rare complication (around 1% of the cases). The illness has a very variable geographical and ethnic distribution. Seemingly it affects with more frequency to people of Caucasian origin and it is rare among mestizos. In Mexico the prevalence is unknown. It is reported the case of a 65 year-old man, native from Oaxaca; without ascendancies of Caucasian origin. Time of evolution of 12 years with pain in long bones, polyarthralgias, cifoescoliosis and deformity of both forearms and of the skull. With increase of the serum alkaline phosphatase. In the plain X-ray the skull with lesions in cotton specks, bow deformity in bilateral tibia, radius and cubitus. Lumbar column with escoliosis, hyperlordosis, and dorsal xifosis, with presence of cortical thickening and sclerotic changes, and osteolytic areas. Radionuclide bone scan with intense uptake in skull and extremities. Sensorial radiculopathy in bilateral L4, L5 and S1. Several months after he developed a osteogenic osteosarcoma in a pagetic lesion of right elbow. The Paget's disease of the bone is rare among mestizos. We made a revision of the literature to know the clinical and epidemiologic characteristics of the cases reported in Mexico and Latin America.

Key words: Paget's disease of bone, *osteitis deformans*, osteoblastic osteosarcoma.

La enfermedad de Paget del hueso (*osteitis deformans*) es un padecimiento metabólico que supera en prevalencia a la osteoporosis.¹ Sir James Paget (1877)² la describió como

enfermedad de progresión lenta. Se puede manifestar de forma monostótica (17%) o poliostótica (83%), con mayor frecuencia en el esqueleto axial. Se distingue por incremento en la resorción y formación óseas (implicada la vascularidad) y ocasiona estructura anormal del hueso (en su componente trabecular y laminar) y produce dolor y deformidad.^{3,4} Las complicaciones más frecuentes son fracturas, neuropatías por compresión, sordera y afección cardiovascular. La transformación neoplásica es muy rara (alrededor del 1% de los casos). Esta enfermedad afecta a uno y otro sexo; por lo general, predomina en los hombres mayores de 45 años de edad. El origen es desconocido; sin

* Reumatólogo, servicio de reumatología.

** Residente de Medicina Interna.
Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Everardo Álvarez Hernández. Servicio de Reumatología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Teléfono 55-88-01 00. E-mail: everalvh@terra.com.mx

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

embargo, puede ser secundario a infecciones virales que afectan los osteoclastos en los huéspedes genéticamente susceptibles (figura 1). No tiene manifestación

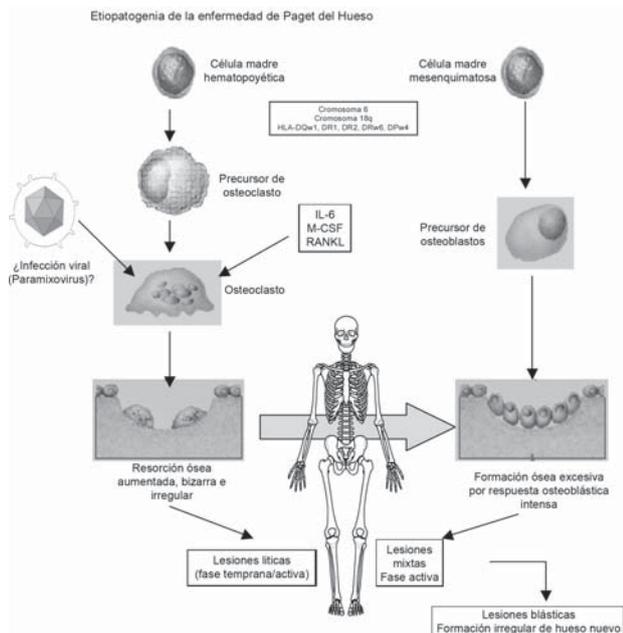


Figura 1. Etiopatogenia de la enfermedad de Paget del hueso.

típica. Los cambios radiológicos varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad (cuadro 1). En las pruebas bioquímicas, la actividad osteoblástica sugiere incremento de la fosfatasa alcalina y la actividad osteoclástica el aumento de hidroxiprolina, N telopéptido e hidroxipiridinolina. El tratamiento con antirresortivos (bifosfonatos o calcitonina) proporciona resultados satisfactorios y buena tolerancia. La enfermedad tiene distribución geográfica y étnica muy variable. Afecta con mayor frecuencia a personas de ascendencia caucásica y es rara entre asiáticos, africanos, amerindios y mestizos.³⁻⁹ En México se desconoce su prevalencia. La serie de casos con mayor trascendencia fue del Hospital Español de México que reportó 22 pacientes en 22 años; 90% de éstos era de origen español y sólo dos pacientes fueron mestizos.¹⁰⁻¹¹

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente mexicano sin ascendientes de origen caucásico o europeo (al menos dos generaciones previas) con enfermedad de Paget del

Cuadro 1. Etapas radiológicas de la enfermedad de Paget del hueso

Etapa	Huesos afectados	Apariencia
Temprana	Cráneo	Osteoporosis circunscrita, osteoporosis subcondral con lesiones osteolíticas en forma de V.
I. Osteolítica	Huesos largos	
II. Mixta	Cráneo	Osteoporosis circunscrita, esclerosis focal, radiolucidez y radioopacidad en parches, radiolucidez en diáfisis y radioopacidad en epífisis y metáfisis.
	Pelvis	
	Huesos largos	
III. Tardía	Cráneo	Apariencia en motas de algodón, engrosamiento de la bóveda craneana.
Osteoesclerótica	Columna	Cuerpos vertebrales en marco de cuadro o en marfil.
	Pelvis	Engrosamiento, radioopacidad local o difusa.
	Huesos largos	Engrosamiento trabecular, predilección epifisiaria, ensanchamiento y deformidad.

Adaptado de: Cañas CA, Arango LG, Sánchez A, Iglesias A. Enfermedad de Paget Ósea en Colombia. Rev Mex Reumat 2001; 16: 257-63.

hueso. Se realizó la revisión bibliográfica para conocer las características clínicas y epidemiológicas de los casos reportados en México y América Latina.

Reporte del caso

Paciente masculino de 65 años de edad (originario y residente de Oaxaca) sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. La enfermedad inició 12 años antes con dolor en las rodillas y en la parte anterior bilateral de la tibia que ocasionó limitación funcional. Posteriormente, tuvo deformidad de los antebrazos (aumento de volumen), artralgiás en los codos y las rodillas, dolor incapacitante y subsiguiente limitación funcional. Recibió tratamiento no especificado, sin mejoría. En el año 2002 acudió a nuestro servicio y se distinguieron los siguientes hallazgos en la exploración física: aumento de volumen del cráneo, deformidad de los huesos largos (en arco), genu varum y xifoescoliosis (figura 2) e incapacidad funcional grado III-IV. En el estudio radiográfico se reportó cráneo con lesiones en “motas de algodón” y reacción perióstica (figura 3). Columna lumbar con escoliosis, hiperlordosis y xifosis dorsal, esclerosis y osteofitos. En las manos se observó esclerosis subcondral y en las rodillas disminución importante del espacio articular.



Figura 2. A) Cifoescoliosis. B y C) Deformidad en arco de los antebrazos y las piernas.

El gammagrama óseo reportó distribución heterogénea de los bifosfonatos, incremento de captación en el cráneo y las extremidades (figura 3). Las pruebas

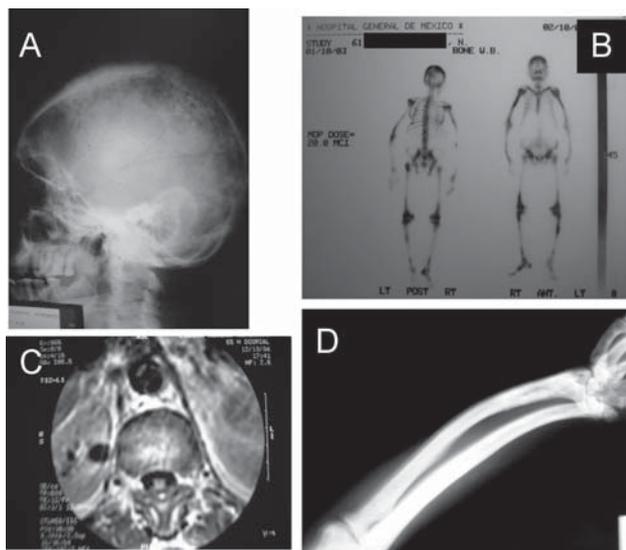


Figura 3. A) Radiografía lateral del cráneo con engrosamiento de la bóveda e imágenes en "motas de algodón". B) Gammagrafía con aumento de la captación del radiomarcador en el cráneo, los huesos largos y la columna. C) RMN de columna lumbar con osteofitos que comprimen las raíces lumbares L1 y L2 y lesiones escleróticas en cuerpos vertebrales. D) Engrosamiento trabecular con ensanchamiento y deformidad del cúbito y radio.

de laboratorio resultaron con fosfatasa alcalina sérica mayor de 800 mg/dL. Se realizó el diagnóstico de la enfermedad de Paget del hueso y se inició el tratamiento con risedronato y analgésicos; tuvo mejoría parcial

del cuadro clínico y continuó con concentraciones elevadas de la fosfatasa alcalina, mayores de 700 mg/dL. Dos años después se observó aumento significativo de volumen, artralgias, incremento de la temperatura local en el codo derecho (figura 4) y dolor intenso en la región lumbar de tipo neuropático; irradiación en la cara posterior de muslo izquierdo, déficit motor de



Figura 4. Aumento de volumen y fractura patológica del codo derecho secundarios a osteosarcoma osteoblástico.

las extremidades inferiores, signo de Lasague bilateral, hipoestesia al tacto grueso y dolor en dermatomo L4 y L5 bilateral de predominio izquierdo. Se realizó electromiografía que reportó radiculopatía sensorial en L4, L5 y S1 bilateral de predominio izquierdo. La resonancia magnética, en la región dorso-lumbar, demostró cambios degenerativos en los cuerpos vertebrales, xifosis torácica y lordosis lumbar acentuada con osteofitos que comprimen las raíces lumbares L1 y L2 de predominio izquierdo (figura 3); esclerosis del ligamento longitudinal anterior y cambios de intensidad en los cuerpos vertebrales (compatibles con lesiones osteoblásticas en el tórax). En la radiografía del codo derecho se observó aumento en el volumen de los tejidos blandos y fractura patológica con osteólisis importante (figura 4). Se realizó la biopsia del hueso y se reportó osteosarcoma osteoblástico; por lo tanto, se inició tratamiento (en conjunto con el servicio de oncología) con calcitonina, analgésicos y quimioterapia. El seguimiento se hizo en el área de consulta externa.

DISCUSIÓN

La enfermedad ósea de Paget fue descrita por Sir James Paget en 1877 como un padecimiento de progresión lenta con deformidades óseas. Se distingue por in-

crecimiento en la remodelación, hipertrofia y estructura anormal de los huesos, dolor y deformidad. El origen es desconocido; quizás es secundaria a infecciones virales (paramixovirus) en huéspedes susceptibles. Es posible que los factores genéticos tengan función importante en esta enfermedad, pues entre 15 y 40% de los casos tienen antecedentes familiares positivos. Existen mutaciones en los cromosomas 6 y 18q, probablemente con patrón autosómico dominante, ligado a HLA-DQw1, DR2, DRw6, DPw4. También se han reportado mutaciones en tres genes: RANK (miembro de la superfamilia de receptores de TNF que regula la actividad osteoclástica), osteoprotegerina y sequestosoma 1 (proteína implicada en la vía de señalización de NfκB). Algunos estudios de agregación familiar sugieren que el riesgo de padecer esta enfermedad, en la primera generación, es siete veces mayor en comparación con la población general. Otro factor importante en la etiopatogenia es la infección por lentivirus; la cual produce cambios en la remodelación ósea. Incluye cápsides virales en el núcleo y citoplasma de los osteoclastos en los sitios pagéticos, cuyas partículas se parecen a los miembros de la familia paramixovirus. En la actualidad, se sugiere que la infección viral común (adquirida en etapas tempranas de la vida, en conjunto con la susceptibilidad genética del huésped) predispone a manifestar en la vida adulta la lesión osteoclástica (figura 1). La enfermedad es frecuente en Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda. En Estados Unidos ocurre en la población anglosajona o caucásica; afecta a uno y otro sexo, es predominante en hombres mayores de 45 años (ocurre del 1 al 3% de la población) y se incrementa hasta 11% a los 90 años de edad. Desde el punto de vista histopatológico, la lesión inicial es el aumento de la resorción ósea e incremento en el número de osteoclastos pues contienen más núcleos. En respuesta a este incremento, los osteoblastos se reclutan en los sitios pagéticos y son activados para que ocurra la génesis del tejido óseo con subsiguiente formación de huesos de estructura anormal. El incremento de la actividad osteoclástica se relaciona con elevadas concentraciones de la fosfatasa alcalina. Los pacientes sin tratamiento muestran equilibrio entre resorción y absorción de este marcador (en conjunto con la hidroxiprolina urinaria). Las concentraciones séricas de calcio son normales y sólo

se elevan en dos situaciones: pacientes con actividad metabólica elevada o con hiperparatiroidismo primario. El cuadro clínico es muy variable. La afección puede ser monostótica (afecta sólo un hueso o parte de él) o poliostótica (afecta dos o más huesos). Por lo general, es asimétrica y los sitios que se afectan con mayor frecuencia son la pelvis (70%), el fémur (55%), la columna vertebral (53%), el cráneo (42%) y la tibia (32%). Las extremidades superiores, la clavícula, la escápula, los codos y los huesos faciales son menos afectados y rara vez se afectan las manos y los pies. La enfermedad tiene curso asintomático (70%) en la mayoría de los pacientes. Se diagnostica cuando la fosfatasa alcalina es elevada o los cambios radiológicos son compatibles durante el examen de rutina. Los síntomas o complicaciones están determinados por las áreas afectadas, las estructuras adyacentes y la actividad metabólica. El dolor óseo es el principal síntoma (50%). En reposo y con actividad pueden ocurrir microfracturas que causan sensación de malestar por periodos cortos (días o semanas). Son frecuentes las deformaciones del fémur, la tibia y el cráneo. En algunas ocasiones hay artritis secundaria en las articulaciones adyacentes al hueso pagético. La lumbalgia puede manifestarse por el crecimiento desorganizado de los cuerpos vertebrales y, en algunas ocasiones, produce compresión nerviosa (secundarias a fracturas o listesis) con dolor neuropático y déficit motor. La disminución de la agudeza auditiva puede ocurrir aislada o en combinación con anomalías neurosensoriales; la parálisis de nervios craneales no es frecuente. Las fracturas traumáticas o patológicas afectan los huesos largos con áreas activas y zonas líticas avanzadas; éstas ocurren en el eje femoral del área subtrocantérica. El incremento de la vascularidad y actividad de remodelación del hueso pagético puede ocasionar pérdidas sanguíneas importantes concomitantes con fracturas o traumatismos. La degeneración neoplásica es un evento relativamente raro (menos del 1%). Cuando se manifiesta, agrava el pronóstico y produce dolor en los sitios pagéticos. Los sitios de cambio sarcomatoso más frecuentes son la pelvis, el fémur y el húmero. La mayor parte se divide en sarcoma osteogénico.

Desde el punto de vista radiológico, los huesos afectados tienen expansión ósea, engrosamiento de la capa

cortical, imágenes trabeculares importantes y lesiones líticas con cambios escleróticos. En fases tempranas predomina la resorción osteoclástica y se aprecian lesiones líticas avanzadas con patrón "algodonoso" u osteoporosis circunscrita que se aprecia mejor en el cráneo. Con la formación acelerada de huesos anormales se observa patrón en mosaico del tejido óseo con lesiones líticas y blásticas. El examen gammagráfico de los huesos es más confiable para identificar lesiones pagéticas, y se debe tomar al tiempo de sospecha diagnóstica. El tratamiento incluye calcitonina o bifosfonatos (etidronato, pamidronato, alendronato o risedronato). La finalidad del tratamiento es inhibir la resorción ósea, disminuir la actividad osteoclástica y, de forma secundaria, la función osteoblástica de reparación. Estos medicamentos han demostrado disminución de la enfermedad por periodos prolongados en la mayoría de los pacientes. La fosfatasa alcalina ósea, la fosfatasa alcalina total y el N-propéptido de colágeno tipo I son marcadores de formación del hueso y el N-telopéptido de colágeno tipo I de resorción. Éstos se utilizan en la vigilancia de la enfermedad. Las guías de tratamiento de la enfermedad de Paget recomiendan el uso de bifosfonatos, como primera opción, y la vigilancia del tratamiento con marcadores bioquímicos cada tres meses (durante los primeros seis meses y después a intervalos de seis meses).^{1,3-5,7,8,12-14}

Este caso mostró los datos clínicos de laboratorio e imagenología compatibles con la enfermedad de Paget polioestótica con implicación del cráneo. En México se han reportado sólo dos series de casos.^{10,11} La incidencia y prevalencia de la enfermedad no está reportada porque la manifestación es muy rara.

Cuando se analizó la información del Núcleo de Acopio y Análisis de Información en Salud; claves: CIE-10 M880 (enfermedad de Paget del cráneo),

M888 (enfermedad de Paget de otros huesos) y M889 (enfermedad de Paget de huesos no especificados) se encontró que desde el año 1998 hasta el 2002 hubo 23 casos de la enfermedad de Paget como causa de egreso hospitalario. La distribución geográfica incluyó cuatro pacientes de Veracruz y cuatro de Hidalgo. En Baja California Sur, Sonora y Tamaulipas se reportaron dos casos por cada estado. En el Distrito Federal, Durango, Tlaxcala, Guanajuato, Quintana Roo y el Estado de México se reportó un caso en cada uno. No se reportó la procedencia en tres casos. En promedio hubo cinco casos por año. Si se toma en cuenta que el número de egresos anuales es de cerca de 1,200,000 personas, la prevalencia estimada sería de 4.2 casos por millón; sin embargo, se omiten los casos asintomáticos o con síntomas leves que no ameritan hospitalización. Al parecer es muy baja la prevalencia en México, Centro y Sudamérica. La mayor parte de los casos ocurre en pacientes con ascendencia europea, a diferencia del caso autóctono que se reporta en este estudio. El cuadro 2 resume la serie de casos en América Latina con características clínico-demográficas; se observa que sólo Chile y Colombia tienen prevalencia mayor del 40% de los casos autóctonos; en Argentina, Brasil y México no sobrepasa el 10%. Las características clínicas y radiológicas son similares a las reportadas en otros países. Son muy raras las neoplasias en los pacientes con la enfermedad de Paget del hueso cuyos casos no rebasan el 1% de prevalencia. El paciente analizado en este estudio demostró, mediante histología, un osteosarcoma que empeoró su pronóstico.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Paget del hueso en mestizos mexicanos no es frecuente, pues la mayor parte de los casos

Cuadro 2. Series de casos de la enfermedad de Paget del hueso en América Latina

País	Casos (N)	Periodo (años)	Relación F:M	Edad	Casos autóctonos	Antecedentes familiares	Mono/polio
Chile ¹⁵	15	10	1:2	68.7	8 (50%)	0	8/7
Argentina ⁶	590	5-12	1:1.2	68	≈ 10%	NR	NR
Venezuela ¹⁶	6	NR	1:5	64.5	NR	NR	NR
Colombia ¹⁷⁻¹⁸	12	35	3:1	64.6	5 (42%)	NR	6/6
Brasil ¹⁹	42	NR	2.2:1	>50	4 (10%)	NR	NR
México ¹⁰⁻¹¹	22	22	1.4:1	66	2 (10%)	NR	NR

NR: No reportado. F:M = relación femenino:masculino. Mono/polio: enfermedad monostótica o polioestótica.

con esta enfermedad tienen ascendencia europea. Al parecer, los factores genéticos y ambientales están implicados en la evolución de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43:955-9.
2. Nugent JS, O'Brien KE, Harris M, Mohan C. Paget's disease of bone in an indian patient. Genetic and environmental factors. *J Clin Rheumatol* 2002;8:212-6.
3. Siris ES. Paget's disease of bone. In: Murray JF, editor. *Primer an metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Raven, 1993;pp:375-84.
4. Fraser WD. Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:347-54.
5. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:222-5.
6. Mautalen C, Pumarino H, Blanco MC, González D, et al. Paget's disease: The South American experience. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:226-7.
7. Gordon MT, Mee AP, Sharpe PT. Paramyxovirus in Paget's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:232-34.
8. Papapoulos SE. Paget's disease of bone: clinical, pathogenetic and therapeutics aspects. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:117-43.
9. Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *BMJ* 1996;312:491-4.
10. Arratia-Sordo A, Retana de IG, Ortiz-Flores A, Zamudio L. Enfermedad ósea de Paget. Estudio de 17 casos. *Gac Med Mex* 1984;120:29-34.
11. Gil OF, Arratia SA, Trueba DC, Hernández OO, Cajigas JC. La enfermedad de Paget ósea. Presentación de 22 casos y su análisis clínico, demográfico y radiológico. *Rev Mex Ortop Traum* 1996;10(6):284-6.
12. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997;336:558-66.
13. Donath J, Krasznai M, Fornet B, Gergely P, Poor G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology* 2004;43:89-94.
14. Alvarez L, Peris P, Guañabens N, Vidal S, et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed interval for monitoring treatment. *Rheumatology* 2004;43:869-74.
15. González VG, Brusco GF, Arteaga UE, Rodríguez PJ, et al. Enfermedad de Paget en Chile: una serie de 15 pacientes. *Rev Med Chile* 2003;131:491-7.
16. Palazzi N, Cuadra C, Rondón E. Enfermedad de Paget ósea: propósito de una casuística venezolana. *Med Interna (Caracas)* 1993;9(4):161-9.
17. Cañas CA, Arango LG, Sánchez A, Iglesias A. Enfermedad de Paget ósea en Colombia. *Rev Mex Reumat* 2001;16:257-63.
18. Cañas CA, Arango LG, Iglesias A. Enfermedad de Paget autóctona colombiana. *Acta Med Colomb* 2000;25(3):134-9.
19. Marques-Neto JF, Brenol JC, Muhlen CA, Rocha MG, Samara AM. Doenças ossea de Paget: orientação diagnóstica. *Rev Bras Reumatol* 1983;23(3):105-8.

Toma de decisiones en la práctica médica

624 pág. 12.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005.

ISBN 84-486-0248-X

AUTOR: DIEZ JARILLA, J. L. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Oviedo, Hospital Central de Asturias.

La decisión diagnóstica es uno de los elementos de la clínica que requiere de toda la capacidad y conocimiento médico; es el momento crucial y por ello, requiere de todas las herramientas y elementos para poder realizar un diagnóstico acertado. Sin embargo, durante la consulta o en el hospital es difícil tener información expedita y de calidad que oriente la decisión diagnóstica porque el tiempo de atención es poco. Es así que cubriendo esta necesidad surge **Toma de decisiones en la práctica médica**, un manual dirigido a los internistas, médicos de atención primaria y residentes en formación que buscan una orientación rápida, simplificada y permanentemente actualizada para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los problemas de salud más comunes.

Integra de forma unitaria un texto sencillo de desarrollo clínico y en etapas, que sirve como aclaración a un algoritmo final que se puede revisar rápidamente con el conocimiento cubierto. Contiene cerca de 100 temas con los problemas de salud más habituales en la clínica diaria, escritos por especialistas de cada una de las materias que aborda, así como una clave de enlace a una web en donde se facilitarán durante un año actualizaciones de los temas y bibliografía.

Un libro con grandes ventajas que le permitirá realizar la clínica de una forma rápida y actualizada acorde a los nuevos tiempos.



En el artículo de revisión titulado Manejo de la pancreatitis grave, publicado en Medicina Interna de México 2006;22:324-33, existe un error grave probablemente atribuido al proceso de transcripción, pero que es importante señalar para la adecuada comprensión del mismo.

En la página 325 donde el texto dice **PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD** se ha cambiado a la proteína C

reactiva (PCR) que es un reactante de fase aguda por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que es una técnica utilizada en el laboratorio de biología molecular que permite amplificar una secuencia de DNA.

El error se hace evidente debido a que en los párrafos posteriores únicamente es citada la proteína C reactiva y que obviamente tiene relación con el padecimiento.

Dr. Roberto A. Estrada-Gómez
Q.C. Israel Parra-Ortega

Laboratorios Clínicos de Puebla.
Blvd. Díaz Ordaz 808, Col. Anzures.
Puebla, Puebla.



INÉS DEL ALMA MÍA

Autor: Isabel Allende

País de la editorial: México.

Editorial: Arete.

Año de edición: 2006.

En la obra más reciente de la escritora chilena Isabel Allende se narra la historia de un personaje intenso, tenaz y con agallas, en una época completamente dominada por los hombres. Inés Suárez (1507-1580) es una mujer humilde, que se gana la vida como costurera de la población de Plasencia (Extremadura). Decide viajar al nuevo mundo en busca de su marido Juan de Málaga, quien años atrás se había embarcado en busca de fortuna y aventura a las Indias por el codiciado oro, el cual supuestamente existía en un mítico lugar denominado "El Dorado" en Sudamérica. La autora en esta novela histórica tiene una narrativa envolvente, amena y relata los sinsabores que vivió Inés Suárez en su viaje a América. Con este personaje trata de reivindicar a una mujer olvidada por la historia. Para escribir esta obra se documentó durante cuatro años en algunos libros históricos, entre los que destacan las *Crónicas del Reino de Chile* (1865) y la *Historia general de Chile* (1884).

La aburrida vida de Inés cambia al unirse al grupo de colonizadores españoles en América, una vez que obtuvo los permisos ante el rey y la Iglesia Católica para este viaje; sin embargo, en su estancia en "Las Indias" se enteró, después de algunas indagaciones, que su esposo, Juan de Málaga, había muerto, por lo que se encuentra desamparada en el Perú. Esto da origen a un cambio en su vida y, por azares del destino, conoce a Don Pedro de Valdivia, quien llegó a Venezuela y había dejado en España a su esposa Marina Ortiz de Gaete. Después de algunas penurias se enteró que Francisco Pizarro, gobernador de Perú, necesitaba refuerzos y se unió a sus fuerzas, con el propósito de combatir a los indios insurrectos; Pedro de Valdivia fue nombrado maestro de campo.

Al enterarse de la muerte de su esposo, Inés se instaló en Cuzco, en donde vivió de su trabajo hasta que, de manera circunstancial, una noche conoció a Don Pedro de Valdivia, quien para ese entonces era uno de los hombres más ricos y poderosos del Perú. Inés se enamoró y vivió un tórrido romance que no podía faltar en una novela de la autora de *La casa de los espíritus*, *De amor y de sombra* y *Cuentos de Eva Luna*, entre otras. A partir de entonces vivieron su idilio, sólo como amantes, pues Doña Marina, su legítima esposa, aún vivía en Extremadura.

Después de la muerte de Diego de Almagro en 1538 en Chile, la necesidad de Pedro de Valdivia de hacer gloria y fama lo impulsó a realizar el viaje a la conquista de Chile, el cual tenía menos oro que Perú e indios más indómitos.

Cuando Pedro de Valdivia decidió dejar todo para ir a luchar contra los guerreros indígenas que existían en el Reino de Chile, su amante Inés se agregó sin vacilaciones a esta empresa y siguió al hombre de quien estaba enamorada. Doña Inés recibió la aprobación de Pizarro y del obispo para acompañar al grupo de expedición a Chile comandado por Valdivia.

Durante la empresa de fundar el Reino de Chile, Valdivia e Inés permanecieron unidos y luchando por una misma causa; sin embargo, después de algún tiempo de convivir, mientras estaba él en Lima fue juzgado, entre

otras cosas, por su relación amorosa ilícita. Se le obligó a terminar la relación y a traer a Chile a su mujer, Marina Ortíz de Gaete. También, se le ordenó casar a Inés, quien contrajo matrimonio con Rodrigo de Quiroga (1549), cuando ella tenía 42 años y Rodrigo 38. Luego de casarse, Inés se distinguió por llevar una vida tranquila y piadosa. De su marido se enamoró de una forma más madura, procreó una hija y contribuyó a la construcción del Templo de la Merced y de la Ermita de Monserrat, en Santiago.

Puede o no gustarnos Isabel Allende; sin embargo, me atrevo a decir que en esta novela histórica la autora nos muestra, desde su punto de vista, la importante participación de una mujer hispana en la fundación de Chile. El desarrollo de la trama permite situarnos en la época y siempre mantiene cautivo al lector.

Asisclo de Jesús Villagómez
Coeditor

Índice alfabético de materias del volumen 22, 2006

A

Ácidos grasos y muerte súbita 536

Enrique Asensio L, Arturo Orea T, Lilia Castillo M, Diana Ramírez D, Eloísa Colín R, Thierry Hernández G, René Narváez D, Joel Dorantes G, Jaime Galindo U, Jorge Oseguera M

Actividad física en estudiantes universitarios: prevalencia, características y tendencia 189

Joaquín J. López Bárcena, Marcela G. González de Cossio Ortiz, María Cristina Rodríguez Gutiérrez

Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial 44

Grupo Mexicano de Hipertensión

Alteraciones morfológicas de la lengua en pacientes con enfermedades sistémicas 203

Gabriela Frías Ancona, Sagrario Hierro Orozco, Ixchel Flores Aldape, Jimena Muciño Bermejo, Guillermo Bravo Mateos, Alejandro Díaz Arumire, Hilda Durán Álvarez, Emmanuel Hernández Vivanco, Brenda Márquez Ramírez, Mara Núñez Toscano, Wendy Picasso Cisneros, María de los Ángeles Torres González

Alteraciones que todos conocemos pero que aún no entendemos 216

Fernando García Frade R, Ana Paula Mas Martínez

Análisis de la variabilidad cardiaca en un grupo de pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis crónica 16

Mario Gastón Melo Sánchez, María Dolores del Bosque Saucedo, Carlos Guzmán Rodríguez, Carlos Barrera Ramírez, Luis Ramón Pineda Pompa, Ernesto Ovalle Zavala, Araceli Vázquez Acevedo

Aspergilosis invasora: infección oportunista en el paciente inmunocomprometido. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía 469

Magally Arcos Zamora, Leticia M. Pérez Saleme, José Halabe Cherem

B

Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana, tendencia a través de 15 años de seguimiento 263

Juan Jacobo Ayala Gaytán, Hugo Alfonso Ríos Meza, Patty Azeneth Velarde Padilla, Cinthya Yannet Arzola González, Claudia Elena Guajardo Lara

Bases fisiopatológicas del daño renal causado por la cocaína 403

Jaime Jesús Martínez Anda, Elizmara Leslie Aguilar Ayala, Víctor Hugo Rosales Salyano

Biguanidas 439

David Castro Serna, María Guadalupe Castro Martínez

C

Cáncer en México: correlación entre los factores socioeconómicos y la alimentación 36

Susana Torres Perera, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González

Coefficiente de correlación intraclase vs correlación de Pearson de la glucemia capilar por reflectometría y glucemia plasmática 165

Carlos Gerardo Esquivel Molina, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Enrique Martínez Rubin de Celis, Enrique Barbachano Rodríguez, Gabriela González Ávila, Cristóbal Ernesto Castillo Ruiz

Cuidados neurotraumatológicos. Presente y futuro 302

Alfredo Cabrera Rayo, Oscar Martínez Olazo, Alejandro Ibarra Guillén, Guadalupe Laguna Hernández, Ricardo Juárez Ocaña, Maribel Sánchez Pompa

D

Discurso inaugural del XXXI Curso Internacional de Medicina Interna 261

José Halabe Cherem

Disfunción diastólica en pacientes con hipertensión de bata blanca 85

Salvador Fonseca Reyes, Gustavo Zúñiga Sedano, Javier E. García de Alba García, José Z. Parra Carrillo, Sergio Ruiz Rosas

Disfunción ventricular en pacientes con cirrosis hepática 197

Aldo Torre Delgadillo, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Verónica Rebollar González, Marco Olivera

Martínez, Víctor Jiménez Díaz, David Hernández Ramírez, Thierry Hernandez Gilsoul, David Kershe-nobich Stalnikowitz

E

Eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña 25

David Blumenkron, Cristina Rivera, Carlos Cuevas

El aguacate en la aterosclerosis experimental 269

Mario Alvizouri Muñoz, Álvaro Rodríguez Barrón, Adelina Herrera Abarca

El arte del diagnóstico 246

José Francisco Mézquita Ortiz

El método Mexicano para trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas rompió dogmas y favoreció a muchos pacientes 128

Guillermo J. Ruiz Argüelles, Lissbett Suárez González, David Gómez Almaguer

El reto de prevenir la disminución del volumen muscular por inmovilización, en pacientes hospitalizados: una labor multidisciplinaria 287

Jesús A. López Guzmán, Tania García Zenón, d'Hyver de las Deses Carlos

Eritrasma. Revisión y actualización 107

Adriana López Bárcenas, Víctor Hugo Olmedo Canchola, Roberto Arenas

¿Es necesario un código de ética más? 1

Manuel Ramiro Hernández

Esclerosis sistémica 231

Olga Lidia Vera Lastra

Esporotricosis pulmonar cavitada: diagnóstico y tratamiento 457

Teodoro Carrada Bravo

Estudio bacteriológico del paciente con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México 172

Juan Carlos Paredes Palma, Cesar Rivera Benítez, Edgar Durán Pérez, Lorena Balladares Macedo

Evaluación clínica de la función endotelial en pacientes con anemia 391

Jaime Carranza Madrigal, Alejandro Ceja García

Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular 479

Jacqueline Jaubert Millat, Luis Fernando Sánchez Contreras, Víctor Hugo Morales García, Jaime Carranza Madrigal

Experiencia en el tratamiento del cáncer de vejiga en el Servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE 363

Beatriz A. Ortega Meza, Generoso de Obaldia Castillo, Jorge Galindo Orduñez

Experiencia en prostatectomía radical del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE 278

Guillermo Castrejón Rodríguez, Generoso de Obaldia Castillo, Leticia Rosas Zúñiga, Sergio Hernández García

F

Factores de riesgo cardiovascular en la población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX IIa 484

Agustín Lara Esqueda, Eduardo Meaney, Guillermo M. Ceballos Reyes, Juan Asbun Bojalil, María Esther Ocharán Hernández, Marisol Núñez Sánchez, Alejandra Meaney, Óscar Velázquez Monroy, Juan Verdejo Paris, Patricia Uribe, Roberto Tapia Conyer

Feocromocitoma durante el primer trimestre del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía 347

Alejandro Arana Villeda, Carlos Benito Santiago Pastelín, E Rodríguez Ocaña, Luis Sánchez Hurtado, Cynthia Mustieles, Guillermo Flores, José Halabe Ch.

Feocromocitoma. Experiencia de 15 años en una institución mexicana 210

Juan Gabriel Posadas Calleja, Alejandra Ugarte Torres, Guillermo Domínguez Cherit

Fibrosis intersticial y carcinoma renal de células claras 555

Omar Alduenda Bernal, Rocío Ramírez Aceves

Fisiopatología de la colestasis 411

Carlos García García

Función del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular 508

María Teresa Bourlon de los Ríos, René Bourlon Cuellar, Miguel Ángel Gómez Sámano, Omar Coronel Ayala

H

Hepatitis aguda fulminante 334

Heriberto Augusto Martínez Camacho, José Rogelio González Ramírez Benfield

Hiperglucemia en el enfermo grave. ¿Epifenómeno o factor de riesgo? 97

Raúl Carrillo Esper, Antonio González Chávez, Héctor I. Cedillo Torres

Hipertensión portopulmonar 113

Víctor Hugo Jiménez Zepeda, Elvira Martínez Leyva, Leo Antonio Gallardo Alonso

Histoplasmosis diseminada en un paciente con lupus eritematoso sistémico 462

Cynthia Mustieles, Rocío Ramírez, Haiko Nellen, Brigitte Tejada

I

Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico 297

Arturo Rojas Rosaldo, Rocío Toledo Almaraz, María del Socorro Rojas Rosaldo

Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide 3

Carlos Gerardo Esquivel Molina, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Sergio Guzmán Solano, Juan de Dios Luna Burciaga, Rolando Borbón Rosas, Antonio Jacobo Ávila

Influencia de un programa de rehabilitación física mixto en la evolución de pacientes con insuficiencia cardíaca 375

Víctor Alfonso Jiménez Díaz, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejada, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, Ángeles Cano García, Eloísa Colín Ramírez, Thierry Hernández Gilsoul, Verónica Rebolgar González

Influencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en los días estancia en una UTI de pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo 272

Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Jorge Rubio Gutiérrez, R. Berenice Vargas Gómez, Víctor Lee Eng Castro, Leonila Y. Fernández Policarpio

Intolerancia ortostática 542

Luis Fernando García Frade Ruíz, Ana Paula Mas Martínez

L

La exenatida: un nuevo antidiabético 450

Alberto Carlo Frati Munari, Everardo Martínez Valdés

La industria farmacéutica en los Congresos del Colegio de Medicina Interna de México 163

José Halabe Cherem

La revista Medicina Interna de México y el Index Medicus 361

Manuel Ramiro Hernández

Larva migrans cutánea: revisión del tema y descripción de cuatro casos 143

Teodoro Carrada Bravo

Leishmaniasis cutánea. Reporte de un caso 343

Julia Rábago A, Daniel Asz Sigall, Lirio López, Javier Baquera, María Eugenia Solloa, Roberto Arenas, Laura Jáuregui C

M

Manejo de la pancreatitis grave 324

Manuel Ruiz Álvarez

N

Neumonitis y pleuritis agudas asociadas con la rotura de una prótesis mamaria de silicón. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía 139

José Luis Carrillo Alduenda, Josué Hernández Ríos, Eliseo Poblano Eliseo, José Halabe Cherem

Neurohormonas hipotalámicas: acciones biológicas y aplicaciones clínicas 514

Ulises Córdoba Saucedo, José Eduardo Navarro Zarza, Edgar Gerardo Durán Pérez, Juan Antonio Peralta Calcano, Elvira Graciela Alexanderson Rosas

O

Osteosarcoma osteoblástico en un paciente con enfermedad de Paget del hueso. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica 559

Everardo Álvarez Hernández, Claudia Berenice Hernández Cuevas

P

Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal 395

Edgar Gerardo Durán Pérez, Juan Carlos Paredes Palma, César Rivera Benítez, José Eduardo Navarro Zarza

Poliangeítis microscópica y glomerulonefritis de progresión rápida: importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno. Reporte de un caso 253

Guillermo Flores Padilla, Renata del Rocío Ávila Beltrán, Edgar Moncada Tobías

Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas 220

Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Jorge Rubio Gutiérrez, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Leonila Y. Fernández Policarpio, Jorge Castro Bravo, Edith M. Ramos Reyes

¿Por qué especialidad y no maestría o doctorado?
455

Manuel Ramiro Hernández

Prescripción de insulinas a pacientes con diabetes mellitus en tres zonas de la República Mexicana
497

Octavio Amancio Chassin, Agustín Lara Esqueda, Antonio González Chávez, Fernando Lavalle, Oscar Velázquez Monroy

Prescripción de psicofármacos en el Hospital General Hospital Ángeles del Pedregal 501

Roberto F. Lanfranchi Moreno, Brenda Rivera Meza, Constantino Flores Valdés, Ricardo Secín Diep

Prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en una muestra de población mexicana 183

Rodrigo Suárez Otero, Jessica Gutiérrez Bernal

Prevalencia de síndromes geriátricos en ancianos hospitalizados 369

Tania García Zenón, Jesús A. López Guzmán, José A. Villalobos Silva, Carlos D'Hyver de las Deses

Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el personal de enfermería 81

Efrén Ricardo Fong Mata, Mónica Zazueta Castañeda, Dalia Fletes González, Cristina Pérez Hernández

R

Reactivación de infecciones en receptores de trasplantes 319

René Bourlon Cuellar, Claudia Vargas Domínguez

Relación entre los grados de depresión y las alteraciones de las concentraciones de calcio sérico
493

María Isabel Benítez Benítez, José Juan Lozano Nuevo

Reporte preliminar sobre el efecto farmacológico agudo del sildenafil en la hipertensión arterial pulmonar de orígenes diversos 292

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

Retinitis bilateral debida al virus de varicela zoster. Comunicación de un caso 351

Héctor Flores Canalizo, Luis I. Cabrera Ruiz, E. Flores

S

Síndrome de antifosfolípidos. Caso clínico y revisión de la bibliografía 149

José Eduardo Etulain González, Magally Arcos Zamora, José Antonio Villalobos Silva, Bernardo Tanur Tatz, Janet Aguirre Sánchez, Jesús Martínez Sánchez

Síndrome de burnout como factor de riesgo de depresión en médicos residentes 282

Elizabeth Pérez Cruz

Síndrome HELLP relacionado con pancreatitis aguda
465

José Antonio Trejo López, Noé Contreras González, Juan Manuel Barrera Ramírez, Francisco Ayala González, Luis Alberto Sánchez Pérez

Switch de un inhibidor de la proteasa a efavirenz: eficacia y tolerancia 10

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

T

Tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina en bacteremias por Escherichia coli 386

Juan Jacobo Ayala Gaytán, Gabriel Chávez Mancilla, Hugo Alfonso Ríos Meza, Patty Azeneth Velarde Padilla, Cinthya Yannet Arzola González, Claudia Elena Guajardo Lara

Terapia génica 422

Olga Lidia Vera Lastra

Tratamiento de la hepatitis crónica 525

María Gabriela Liceaga Craviotto, María Guadalupe Castro Martínez

Triaje en el servicio de urgencias 310

José López Reséndiz, María Dolores V. Montiel Estrada, Raymundo Licona Quezada

Trombofilia multifactorial en México: descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas 93

Israel Parra Ortega, Guillermo Ruiz Argüelles

Z

ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica 32

Guillermo J. Ruiz Delgado, Luz del Carmen Tarin Arzaga

**Índice onomástico del volumen 22, 2006**

- Aguilar Ayala Elizmara Leslie 403
Aguirre Sánchez Janet 149
Alduenda Bernal Omar 555
Alexanderson Rosas Elvira Graciela 514
Álvarez Hernández Everardo 559
Alvizouri Muñoz Mario 269
Amancio Chassin Octavio 497
Arana Villeda Alejandro 347
Arcos Zamora Magally 149, 469
Arenas Roberto 107, 343
Arzola González Cinthya Yannet 263, 386
Asbun Bojalil Juan 484
Asensio Lafuente Enrique 292, 375, 536
Asz Sigall Daniel 343
Ávila Beltrán Renata del Rocío 253
Ávila Gabriela 165
Ayala Gaytán Juan Jacobo 10, 263, 386
Ayala González Francisco 465
- Balladares Macedo Lorena 172
Baquera Javier 343
Barbachano Rodríguez Enrique 165
Barrera Ramírez Carlos 16
Barrera Ramírez Juan Manuel 465
Benítez Benítez María Isabel 493
Blumenkron David 25
Borbón Rosas Rolando 3
Bourlon Cuellar René 319, 508
Bourlon de los Ríos María Teresa 508
Bravo Mateos Guillermo 203
- Cabrera Rayo Alfredo 302
Cabrera Ruiz Luis I. 351
Cano García Ángeles 375
Carrada Bravo Teodoro 143, 457
Carranza Madrigal Jaime 391, 479
Carrillo Alduenda José Luis 139
Carrillo Esper Raúl 97
Castillo Martínez Lilia 197, 292, 375, 536
Castillo Ruiz Cristóbal Ernesto 165
Castrejón Rodríguez Guillermo 278
Castro Bravo Jorge 220
- Castro Martínez María Guadalupe 439, 525
Castro Serna David 439
Ceballos Reyes Guillermo M. 484
Cedillo Torres Héctor I. 97
Ceja García Alejandro 391
Colín Ramírez Eloísa 375, 536
Contreras González Noé 465,
Córdoba Saucedo Ulices 514
Coronel Ayala Omar 508
Corzo León Dora 375
Cuevas Carlos 25
Chávez Mancilla Gabriel 386
- D'Hyver de las Deses Carlos 287, 369
De Obaldía Castillo Generoso 278, 363
Del Bosque Saucedo María Dolores 16
Díaz Arumire Alejandro 203
Díaz Meza Salvador 220, 272
Domínguez Cherit Guillermo 210
Dorantes G. Joel 292, 536
Duarte Mote Jesús 220, 272
Durán Álvarez Hilda 203
Durán Pérez Edgar Gerardo 172, 395, 514
- Esquivel Molina Carlos Gerardo 3, 165
Estrada Gómez Roberto A 565
Etulain González José Eduardo 149
- Fernández Policarpio Leonila Y. 220, 272
Fletes González Dalia 81
Flores E. 351
Flores Aldape Ixchel 203
Flores Canalizo Héctor 351
Flores Guillermo 347
Flores Padilla Guillermo 253
Flores Valdés Constantino 501
Fong Mata Efrén Ricardo 81
Fonseca Reyes Salvador 85
Fрати Munari Alberto Carlo 450
Frías Ancona Gabriela 203
- Galindo Orduñez Jorge 363

- Galindo U. Jaime 292, 536
Gallardo Alonso Leo Antonio 113
García de Alba García Javier E. 85
García Frade R Fernando 216, 542
García García Carlos 411
García Zenón Tania 287, 369
Gómez Almaguer David 128
Gómez Sámano Miguel Ángel 508
González Chávez Antonio 97, 497
González de Cossio Ortiz Marcela G 189
González Martínez Pedro Mario 10
González Ramírez Benfield José Rogelio 334
Guajardo Lara Claudia Elena 263, 386
Gutiérrez Bernal Jessica 183
Gutiérrez Salinas José 36
Guzmán Rodríguez Carlos 16
Guzmán Solano Sergio 3
- Halabe Cherem José 139, 163, 261, 347, 469
Hernández Cuevas Claudia Berenice 559
Hernández García Sergio 278
Hernández Gilsoul Thierry 197, 375, 536
Hernández R. Pablo 292
Hernández Ramírez David 197
Hernández Ríos Josué 139
Hernández Vivanco Emmanuel 203
Herrera Abarca Adelina 269
Hierro Orozco Sagrario 203
- Ibarra Guillén Alejandro 302
- Jacobo Ávila Antonio 3
Jaubert Millat Jacqueline 479
Jáuregui C. Laura 343
Jiménez Díaz Víctor Alfonso 197, 375
Jiménez Zepeda Víctor Hugo 113
Juárez Ocaña Ricardo 302
- Kershenobich Stalnikowitz David 197
- Laguna Hernández Guadalupe 302
Lanfranchi Moreno Roberto F. 501
Lara Esqueda Agustín 484, 497
Lavalle Fernando 497
Lee Eng Castro Víctor Enrique 220, 272
Liceaga Craviotto María Gabriela 525
- Licona Quezada Raymundo 310
López Bárcena Joaquín J. 189
López Bárcenas Adriana 107
López Guzmán Jesús A. 287, 369
López Lirio 343
López Reséndiz José 310
Lozano Nuevo José Juan 493
Luna Burciaga Juan de Dios 3
- Márquez Ramírez Brenda 203
Martínez Anda Jaime Jesús 403
Martínez Camacho Heriberto Augusto 334
Martínez Leyva Elvira 113
Martínez Olazo Oscar 302
Martínez Rubín de Celis Enrique 165
Martínez Sánchez Jesús 149
Martínez Valdés Everardo 450
Mas Martínez Ana Paula 216, 542
Meaney Alejandra 484
Meaney Eduardo 484
Melo Sánchez Mario Gastón 16
Mézquita Ortiz José Francisco 246
Moncada Tobías Edgar 253
Montiel Estrada María Dolores V. 310
Morales García Víctor Hugo 479
Morales González José Antonio 36
Muciño Bermejo Jimena 203
Murillo Godínez Guillermo 356
Mustieles Cynthia 347, 462
- Narváez D. René 292, 536
Navarro Zarza José Eduardo 395, 514
Nellen Haiko 462
Núñez Sánchez Marisol 484
Núñez Toscano Mara 203
- Ocharán Hernández María Esther 484
Olivera Martínez Marco 197
Olmedo Canchola Víctor Hugo 107
Orea Tejeda Arturo 197, 292, 375, 536
Ortega Meza Beatriz A. 363
Oseguera M. Jorge 292, 536
Ovalle Zavala Ernesto 16
- Paredes Palma Juan Carlos 172, 395
Parra Carrillo José Z. 85

- Parra Ortega Israel 93, 257, 565
Peralta Calcano Juan Antonio 514
Pérez Cruz Elizabeth 282
Pérez Hernández Cristina 81
Pérez Saleme Leticia M. 469
Picasso Cisneros Wendy 203
Pineda Pompa Luis Ramón 16
Poblano Eliseo 139
Posadas Calleja Juan Gabriel 210
- Rábago A. Julia 343
Ramírez Aceves Rocío 555
Ramírez D Diana 536
Ramírez Rocío 462
Ramiro Hernández Manuel 1, 79, 161, 259, 360, 361, 455, 476
Ramos Reyes Edith M. 220
Rebollar González Verónica 197, 292, 375
Ríos Meza Hugo Alfonso 263, 386
Rivera Benítez César 172, 395
Rivera Cristina 25
Rivera Meza Brenda 501
Rodríguez Barrón Álvaro 269
Rodríguez Gutiérrez María Cristina 189
Rodríguez Ocaña E. 347
Rojas Rosaldo Arturo 297
Rojas Rosaldo María del Socorro 297
Rosales Salyano Víctor Hugo 403
Rosas Zúñiga Leticia 278
Rubio Guerra Francisco 477
Rubio Gutiérrez Jorge 220, 272
Ruiz Álvarez Manuel 324
Ruiz Argüelles Guillermo 93, 128, 257
Ruiz Delgado Guillermo J. 32
Ruiz Rosas Sergio 85
- Sánchez Contreras Luis Fernando 479
Sánchez Hurtado Luis 347
- Sánchez Pérez Luis Alberto 465
Sánchez Pompa Maribel 302
Santiago Pastelín Carlos Benito 347
Secín Diep Ricardo 501
Solloa María Eugenia 343
Suárez González Lissbett 128
Suárez Otero Rodrigo 183
- Tanur Tatz Vernardo 149
Tapia Conyer Roberto 484
Tarin Arzaga Luz del Carmen 32
Tejeda Brigitte 462
Toledo Almaraz Rocío 297
Torre Delgadillo Aldo 197
Torres González María de los Ángeles 203
Torres Perera Susana 36
Trejo López José Antonio 465
- Ugarte Torres Alejandra 210
Uribe Patricia 484
- Valdovinos Chávez Salvador Bruno 10
Vargas Domínguez Claudia 319
Vargas Gómez R. Berenice 272
Vázquez Acevedo Araceli 16
Velarde Padilla Patty Azeneth 263, 386
Velasco Rodríguez Víctor Manuel 3, 165
Velázquez Monroy Óscar 484, 497
Vera Lastra Olga Lidia 231, 422
Verdejo Paris Juan 484
Villalobos Silva José Antonio 149, 369
Villagómez Asisclo de Jesús 580
Vieyra Ávila Armando 475
- Zapata de la Garza Eduardo Roger 10
Zazueta Castañeda Mónica 81
Zúñiga Sedano Gustavo 85