



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

- 373 **Humor y ciencia médica**
Alberto Lifshitz

EDITORIAL

- 373 **Humour and medical science**
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 375 **Dosis altas de eritropoyetina β semanal en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en remisión, que reciben quimioterapia; efecto en sus requerimientos transfusionales**
Manuel Antonio López Hernández, Eduardo Ustarez López
- 381 **Determinación sérica de IL-6 y prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple**
José Gutiérrez Salinas, Rosalba Carmona García, Leticia Cruz Tovar
- 389 **Estudio piloto del perfil de lípidos en sujetos con hipertensión arterial sistémica en un hospital privado de Zapopan, Jalisco: diferencias entre géneros**
Francisco Aguilar Espinosa, Raúl G Velasco Sánchez, José Gutiérrez Salinas, Oscar A Aguilar Soto, Jesús Montoya Ramírez

ORIGINAL ARTICLES

- 375 **Weekly beta erythropoietin high doses in patients with lymphoblastic acute leukemia in remission and under chemotherapy, its effects in transfusion requirements**
Manuel Antonio López Hernández, Eduardo Ustarez López
- 381 **IL-6 seric determination and PCR qualitative test in subjects with herpes simplex virus positive IgM**
José Gutiérrez Salinas, Rosalba Carmona García, Leticia Cruz Tovar
- 389 **Pilot study of lipid profile in subjects with systemic high blood pressure in a private hospital at Zapopan, Jalisco: differences between sex**
Francisco Aguilar Espinosa, Raúl G Velasco Sánchez, José Gutiérrez Salinas, Oscar A Aguilar Soto, Jesús Montoya Ramírez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 397 **Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas**
Jesús Duarte Mote, Rogelio F Espinosa López, Salvador Díaz Meza, Graciela Sánchez Rojas, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Janet Mijangos Chávez, Jorge Alberto Barragán Garfías
- 407 **Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidantes**
Jesús Duarte Mote, Rogelio F Espinosa López, Salvador Díaz Meza, Graciela Sánchez Rojas, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Itzel Alejandra Díaz Cruz

REVIEW ARTICLES

- 397 **Nitric oxide: its metabolism and clinical implications**
Jesús Duarte Mote, Rogelio F Espinosa López, Salvador Díaz Meza, Graciela Sánchez Rojas, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Janet Mijangos Chávez, Jorge Alberto Barragán Garfías
- 407 **Pre-eclampsia and oxide reduction state imbalance. Antioxidant role**
Jesús Duarte Mote, Rogelio F Espinosa López, Salvador Díaz Meza, Graciela Sánchez Rojas, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Itzel Alejandra Díaz Cruz

CASOS CLÍNICOS

- 414 **Pseudoquiste suprarrenal gigante asociado con carcinoma papilar de tiroides. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía**
Héctor Eloy Álvarez Martínez, Carlos Jiménez Cervantes, Soyla Socorro López

CLINICAL CASES

- 414 **Giant adrenal pseudocyst associated to thyroid papillary carcinoma. Case report and literature review**
Héctor Eloy Álvarez Martínez, Carlos Jiménez Cervantes, Soyla Socorro López

<p>418 Neumonía no resuelta. Estrategia diagnóstica <i>Alfredo Cabrera Rayo, Octavio Plasencia Rodríguez, César Quezada Burgos, Raúl Medellín García, María Guadalupe Laguna Hernández, Asisclo Villagómez Ortiz, Raquel Méndez Reyes, Ricardo Guzmán Gómez, Sandra Franco León</i></p> <p>424 Edema agudo pulmonar no cardiogénico en pacientes con intoxicación por fosfuro de cinc. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica <i>Inés López Islas, José Juan Lozano Nuevo</i></p> <p>428 Manifestación congénita de coartación de la aorta: una forma inusual. Reporte de dos casos en hermanos no gemelos con detección y tratamiento tardío, y revisión bibliográfica <i>Francisco Tapia Jiménez, Eloy Medina Ruiz, Enrique Frutos Rangel</i></p>	<p>418 Non-resolved pneumonia. Diagnosis strategy <i>Alfredo Cabrera Rayo, Octavio Plasencia Rodríguez, César Quezada Burgos, Raúl Medellín García, María Guadalupe Laguna Hernández, Asisclo Villagómez Ortiz, Raquel Méndez Reyes, Ricardo Guzmán Gómez, Sandra Franco León</i></p> <p>424 Non-cardiogenic acute pulmonary edema in patients with zinc phosphide poisoning. Two cases report and literature review <i>Inés López Islas, José Juan Lozano Nuevo</i></p> <p>428 Congenital aortic coarctation, a rare form. Two cases report in non-twin brothers with late detection and treatment, and literature review <i>Francisco Tapia Jiménez, Eloy Medina Ruiz, Enrique Frutos Rangel</i></p>
<p>436 RINCÓN DEL INTERNISTA</p>	<p>436 INTERNIST'S CORNER</p>
<p>437 ÍNDICE DE MATERIAS DEL VOLUMEN 24, 2008</p>	<p>437 SUBJECT INDEX OF VOLUME 24, 2008</p>
<p>441 ÍNDICE ONOMÁSTICO DEL VOLUMEN 24, 2008</p>	<p>441 AUTHOR INDEX OF VOLUME 24, 2008</p>

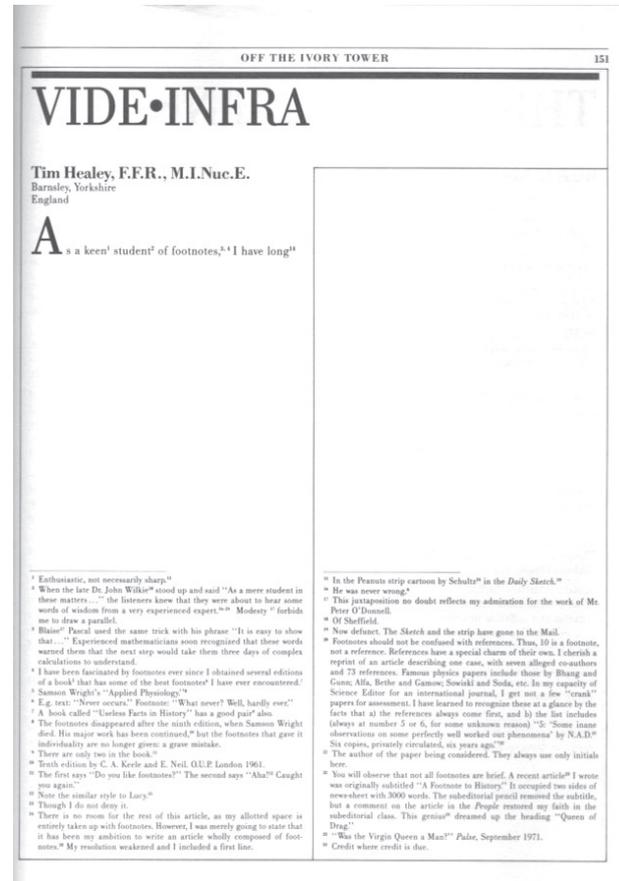
Humor y ciencia médica

La ciencia se visualiza como una actividad muy seria, formal y hasta solemne; al fin y al cabo sus productos inciden de manera decisiva en el funcionamiento de las sociedades y en la evolución del mundo. No puede tomarse a la ligera. No obstante, los científicos suelen tener sentido del humor y hay algunos ejemplos notables. Parece ser que esta condición no es excepcional. Raquel Bialik, una inquieta antropóloga mexicana contemporánea, logró recopilar una serie de experiencias, testimonios y textos que fueron editados por la UNAM en un libro titulado *El humor en la ciencia*, y que es el que inspira este escrito para nuestra revista.

Un testimonio del humorismo en la ciencia fue la edición durante algunos años de dos publicaciones periódicas, lamentablemente hoy interrumpidas, y que causaron regocijo tanto en los científicos como en los observadores de su trabajo. La primera se llamó *Journal of Irreproducible Results* (Revista de los resultados no reproducibles), cuyo subtítulo era *Improbable Investigations & Unfounded Findings* (Investigaciones improbables y hallazgos sin fundamento) y que tuvo aportaciones verdaderamente notables como la de la mosca utilizada como fuerza aeronáutica, en la que se trataba de acoplar una mosca doméstica a la nariz de un avión de juguete hecho de madera ligera, o la llamada *Vide infra* que satirizaba el exceso de citas, pues en una página del trabajo el texto ocupa sólo un renglón y las citas el resto.

Más tarde aparecieron los *Annals of Improbable Research* (Anales de la investigación improbable) con el mismo corte y con cuyos contenidos se editó el libro denominado *The Ig Nobel Prizes* (la traducción al español no es tan graciosa, pero podría ser algo así como "Los premios innobles").

¿Por qué se asocian el humorismo y la ciencia? En primer lugar porque prácticamente cualquier actividad



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

humana tiene su lado humorístico, y la ciencia y la medicina no podrían ser la excepción. En segundo lugar porque los científicos necesitan espacios para relajarse, porque conviene que de vez en cuando desacralicen su propio trabajo, porque el humorismo es una forma de ejercitar la inteligencia (que en los científicos parece abundar), porque permite ver ángulos diferentes de un problema del que proporciona la visión seria, porque permite disimular la soberbia y tal vez por muchas otras razones más.

La práctica de la medicina, por su parte, ha sido objeto de chistes y bromas. Lamentablemente muchas de ellas se vinculan con el estipendio económico que desembolsan

los pacientes para pagarle a los médicos, con los errores de éstos y con lo fútil de sus esfuerzos; de todo ello ha surgido la idea de que los médicos somos comerciantes, que traficamos con la vida y la salud, que merecemos el apelativo de “matasanos” y que somos los profesionistas que enterramos nuestros errores, aunque lo cierto es que, como ningún otro, peleamos por las autorizaciones de autopsia para confrontar nuestras fallas, tenemos organismos de pares que nos juzgan y nos sometemos a la creciente regulación social.

La risa a propósito de las tragedias que enfrenta la práctica médica parece una paradoja. Para Horacio Jinich, la risa desempeña una función homeostática, pues es una forma de expresión de la alegría; “desinfla la cólera, la aprensión y el orgullo”.

Pero tiene también una función pedagógica. Impone una carga afectiva a los contenidos de aprendizaje, de tal manera que propicia el que se recuerden. En medicina hay una larga tradición de aforismos, entendidos como sentencias breves plenas de sabiduría, muchos de los cuales fueron el fundamento del aprendizaje clínico antes de que éste se sistematizara en forma de “propedéutica”.

Casi todos los aforismos tienen un elemento humorístico que favorece su memorización: “Se puede ser cacarizo y andar en pullman” para referirse a la cada vez más frecuente comorbilidad. “Cuando escuches galopar, piensa en caballos no en cebras” para ilustrar el componente epidemiológico en el diagnóstico. “Escucha al paciente. Frecuentemente sabe lo que siente”, “Las enfermedades comunes son verdaderamente frecuentes”, “En medicina como en amor, no digas *siempre* ni *nunca*”.

Otra función del humor es la crítica, frecuentemente autocrítica. Quien se burla de sí mismo tiene conciencia de sus limitaciones y, por tanto, ha dado el primer paso para superarlas.

También tiene sus riesgos. Me han tocado pacientes que se ofenden cuando trata uno sus tragedias con humor, y personas que toman en serio lo que uno plantea como broma. Finalmente tiene que ver con la actitud ante la vida, con ver el lado ligero y optimista de las cosas, con atemperar las desdichas, con aguzar el ingenio para descubrir las debilidades.

Alberto Lifshitz

FE DE ERRATAS

En el editorial del doctor Alberto Lifshitz de la edición septiembre-octubre de 2008 (páginas 327 y 328), por error de corrección, se colocó *padecimiento real y enfermedad real* donde debió decir *padecimiento actual y enfermedad actual*.



Dosis altas de eritropoyetina β semanal en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en remisión, que reciben quimioterapia; efecto en sus requerimientos transfusionales

Manuel Antonio López Hernández,* Eduardo Ustarez López*

RESUMEN

Antecedentes: la eritropoyetina previene la anemia en pacientes con neoplasias y reduce sus requerimientos de transfusiones.

Objetivo: investigar si la dosis de 25,000 UI semanales de eritropoyetina recombinante (EPOr) es útil para incrementar las cifras de hemoglobina y disminuir los requerimientos transfusionales en pacientes con leucemia aguda linfoblástica que reciben quimioterapia de consolidación y mantenimiento.

Pacientes y método: estudio prospectivo al que se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en remisión completa, que recibían quimioterapia de consolidación y mantenimiento, durante 1 a 6 ciclos. Los pacientes se agruparon al azar al grupo EPO para recibir 25,000 UI semanales de eritropoyetina recombinante de forma ininterrumpida más apoyo transfusional si la hemoglobina disminuía a menos de 8.5 g/dL y al grupo NoEPO, que sólo recibió apoyo transfusional cuando la concentración de hemoglobina era menor de 8.5 g/dL.

Resultados: ambos grupos eran comparables en edad, sexo, tipo de quimioterapia y subtipo de leucemia. Se analizaron 96 ciclos de quimioterapia: 52 rama EPO y 44 en la NoEPO. Al final del estudio la hemoglobina promedio de la rama EPO fue de 12.7 g/dL y 10.8 g/dL en la NoEPO ($p = 0.0005$). En la rama EPO se transfundieron dos concentrados eritrocitarios y 13 en la NoEPO (0.005).

Conclusión: la EPOr aumenta las concentraciones de hemoglobina y disminuye los requerimientos transfusionales, en comparación con el grupo de pacientes que no la recibieron.

Palabras clave: eritropoyetina β , leucemia aguda linfoblástica, remisión, quimioterapia, requerimientos transfusionales.

ABSTRACT

Background: Erythropoietin has allowed to avoid anemia in patients with neoplasias, and to reduce its transfusion requirements.

Objective: To evaluate if 25,000 UI of recombinant erythropoietin (EPOr) is useful to increase hemoglobin levels (Hb) and to decrease transfusional requirements in patients with acute lymphoblastic leukemia in consolidation and maintenance chemotherapy.

Patients and methods: Prospective study in patients with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, with complete remission, and receiving consolidation and maintenance chemotherapy, during 1 to 6 cycles. Patients were randomized to receive EPOr (25,000 UI once weekly), and transfusional support if Hb decreases less than 8.5 g/dL (EPO group). The other group (NoEPO) receives transfusional support only if Hb was lower than 8.5 g/dL.

Results: Both groups were similar in age, sex, and chemotherapy and leukemia type. At the end of the study patients receive 96 cycles of chemotherapy: 52 in EPO group and 44 in NoEPO group ($p = 0.0005$). Hb mean in EPO and No EPO groups was 12.7 g/dL and 10.8 g/dL, respectively ($p = 0.001$). In EPO group patients received only 2 red cells package and 13 in NoEPO ($p = 0.005$).

Conclusion: Use of EPOr increase levels of Hb and decrease transfusional requirements, in comparison with the group of patients who don't receive it.

Key words: beta erythropoietin, acute lymphoblastic leukemia, remission, chemotherapy, transfusional requirements.

* Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández. San Sebastián 44, CP 01070, México, DF.

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: López HMA, Ustarez LE. Dosis altas de eritropoyetina β semanal en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en remisión, que reciben quimioterapia; efecto en sus requerimientos transfusionales. Med Int Mex 2008;24(6):375-80.

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

La anemia no sólo es una forma de manifestación de las enfermedades hematológicas malignas, como las leucemias agudas, sino un efecto colateral esperado de la quimioterapia intensiva. Si bien puede corregirse inmediatamente con recursos transfusionales, estos también originan efectos colaterales,¹ sobre todo si se realizan de manera repetitiva. Además, no siempre se dispone de ellos porque los requerimientos transfusionales son altos en pacientes con enfermedades hematológicas y en otras. El gasto en terapia transfusional es alto para cualquier hospital. La eritropoyetina recombinante (EPOr) se está convirtiendo en una opción terapéutica porque reduce el consumo de sangre y derivados por parte de los pacientes con enfermedades no neoplásicas y neoplásicas hematológicas y no hematológicas.

La eritropoyetina es el estimulante de mayor importancia en la proliferación de progenitores eritroides afectados: unidad formadora de brotes eritroides (BFU-E) y unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) seguida de su diferenciación a eritrocitos maduros. El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 7(q11-22). El 95% se produce en las células peritubulares de la corteza renal y una pequeña parte en el hígado y los macrófagos. Es una glucoproteína de 193 aminoácidos con peso molecular de 30,400 Kda. El hecho de que sea sumamente glucosilada tiene importancia porque prolonga su vida media en la circulación y no interrumpe su actividad biológica. Actúa en los progenitores y precursores eritroides de la médula ósea, bazo e hígado fetal, donde regula la expresión de receptores de transferrina. Opera sobre la población de eritroblastos acelerando su paso a los reticulocitos^{2,3} y eritrocitos circulantes. La eritropoyetina la controla un sistema de retroalimentación, y su síntesis la regula el aporte de oxígeno y de algunas hormonas (renina, angiotensina II y epinefrina). La inhiben algunas citocinas: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), y factor transformador de crecimiento β (TGF β).

En caso de anemia o hipoxia, la síntesis y secreción renal de eritropoyetina se incrementa con rapidez, incluso 100 veces o más. La eritropoyetina liberada actúa, principalmente, sobre CFU-E aumentando su maduración y supervivencia. Esta asa de retro-alimentación puede interrumpirse en cualquier punto: por neuropatía, daño estructural de la médula ósea, o deficiencia de hierro,

vitaminas y estado inflamatorio crónico.² En estudios de pacientes con linfoma se ha demostrado la menor eritropoyesis debida no sólo a la infiltración de la médula ósea sino también a la inadecuada producción de eritropoyetina.⁴

Existen varias presentaciones de eritropoyetina: recombinante β (EPOr β), (NeoRecormon, Roche), que es una proteína de 165 aminoácidos con mecanismo de acción semejante al de la eritropoyetina endógena. Su vida media, después de administrada por vía subcutánea, es mayor, comparada con la EPO α (12 a 28 horas vs 4 a 12 horas). Por esta vía tiene también mayor tiempo medio residual de 33 a 46 horas (7 a 11 horas). Estas características permiten espaciar los tiempos de aplicación, con dosis elevadas. Hace poco se estudiaron los efectos de la EPOr β , aplicada por vía subcutánea semanal, en dosis de 9,000 a 36,000 mU/mL; hubo efecto proporcional de las concentraciones séricas de eritropoyetina, en relación con la dosis, y aumento de la hemoglobina de 0.37 a 2.17 g/dL.⁵

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se realizó un estudio en el año 2001 en el que se determinaron los requerimientos transfusionales durante el tratamiento de pacientes con leucemia aguda linfoblástica *de novo*; se concluyó que el consumo de concentrados eritrocitarios (CE), en las distintas fases de tratamiento, hace necesario disponer de diez donadores.⁷ Esto indica la existencia de riesgos de adquirir enfermedades como hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) y otras. Paralelamente se favorece la aloinmunización a eritrocitos, leucocitos y antígenos.¹

La utilidad de la eritropoyetina en pacientes que reciben quimioterapia está demostrada, aunque sólo en tumores sólidos y algunas neoplasias hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple y linfomas.^{6,7} Durante los años de 2004-2005, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, se hizo un estudio prospectivo y comparativo en el que se prescribió EPO α a dosis bajas (150 U/kg) semanales, vía subcutánea, repartida en tres aplicaciones. Los resultados no demostraron que los requerimientos transfusionales fueran menores ni que estabilización de la hemoglobina fuera mayor, al compararlos con los testigos. Esto se atribuyó a la escasa cantidad de EPO administrada. Además, se observó un número elevado de abandonos relacionados con molestias locales en los sitios de la aplicación.

En el estudio que aquí se reporta, el propósito fue indicar dosis subcutáneas semanales de 25,000 U de

EPOr β , con el propósito de disminuir los requerimientos transfusionales, por incremento en la concentración de hemoglobina, y evaluar la inocuidad y tolerancia de esta presentación.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron los pacientes atendidos entre el mes de marzo de 2006 y febrero del 2007, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de cualquier tipo citomorfológico, con base en la FAB, e inmunofenotipo, en remisión completa, que recibieran quimioterapia de consolidación y mantenimiento en el protocolo denominado LAL-9, vigente en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Se incorporaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: leucemia aguda linfoblástica en remisión completa, con quimioterapia de consolidación o mantenimiento, peso mayor a 40 kg, sin deficiencia de hierro corroborada con una toma inicial de hierro sérico. Se solicitó su aceptación informada para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: hemorragia activa de intensidad suficiente para ocasionar anemia, insuficiencia renal, alergia conocida a la eritropoyetina o a algunos de sus componentes. Los criterios de eliminación fueron: recaída de su enfermedad principal, comorbilidad que justificara la aparición de anemia crónica, suspensión voluntaria de la quimioterapia y negación a continuar en el estudio.

A partir de su aceptación en el estudio se asignaron al azar una rama EPOr β (rama EPO) o una rama control sin eritropoyetina (rama NoEPO). A los pacientes de los dos grupos se les realizaron los siguientes estudios iniciales: biometría hemática, concentraciones de eritropoyetina sérica, perfil de hierro sérico, creatinina, nitrógeno ureico y medición de la tensión arterial. Cada mes: biometría hemática, creatinina, nitrógeno ureico y tensión arterial. Al final del estudio se realizó una nueva determinación de eritropoyetina sérica. Ambos grupos recibieron idéntica quimioterapia. El criterio para la aplicación del concentrado eritrocitario, fue mantener la hemoglobina en límites superiores a 8.5 g/dL. Se transfundió a quienes tuvieron menos de esa cifra, sin importar el grupo al que se asignaron. Sólo los pacientes incluidos en la rama EPO recibieron 25,000 U en inyección subcutánea de EPOr β (NeoRecormon, Roche) cada semana, durante seis meses.

Definición de términos

- **Remisión completa** (de leucemia aguda): desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad, con normalización de la biometría hemática y menos de 5% de blastos en la medula ósea, con hematopoyesis normal.
- **Concentrado eritrocitario**: fracción con contenido principal de glóbulos rojos, como resultante de la remoción casi completa del plasma de la sangre recolectada.⁹
- **Quimioterapia**: se indicaron combinaciones de metotrexato a dosis altas (con rescate de ácido fólico) y vincristina; ciclofosfamida, daunorubicina, vincristina y prednisona; etopósido y citarabina. Las aplicaciones fueron rotativas, con intervalos de reposo de dos a tres semanas.

Análisis estadístico

Las variables nominales se informan en porcentajes y se infieren diferencias con la prueba de la χ^2 . Las variables numéricas se expresan en límites y medias. Se utilizó ANOVA o prueba de Mann Whitney según su curva de distribución. Los intervalos de confianza de los resultados se proporcionan al 95%.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 20 pacientes, de los cuales 11 en la rama EPO y nueve en la rama NoEPO. Se administraron 96 ciclos de quimioterapia. En el cuadro 1 se muestran las características iniciales generales de los pacientes. Todas son comparables estadísticamente.

Los ciclos de quimioterapia se iniciaron cuando los enfermos, de ambos grupos, tenían hemoglobina no menor de 12.0 g/dL, alcanzados con o sin transfusiones de concentrados eritrocitarios. Durante la aplicación del tratamiento antineoplásico la hemoglobina disminuyó en grado variable; algunos pacientes tuvieron que ser transfundidos (cuadro 2) con mayor frecuencia y cantidad en la rama NoEPO. Al concluir el estudio los pacientes que recibieron EPOr tenían 12.7 g/dL de hemoglobina. En este grupo sólo se usaron dos unidades de concentrados eritrocitarios en el transcurso de todos los ciclos de quimioterapia. En la rama NoEPO la cifra, al final del estudio, fue de 10.8 y se transfundieron 13 unidades de concentrados eritrocitarios (cuadro 2). La relación de momios fue -0.07 y la

Cuadro 1. Características iniciales

Variable	EPO (n = 11)	No-EPO (n = 9)	Total (n = 20)	p
Edad (media, límites)	36 (15-65)	37 (21-53)	36 (15-65)	0.62
Sexo (femenino/masculino)	7/4	2/7	9/11	0.18
Ciclos de quimioterapia (n)	54	44	98	-
Hemoglobina (g/dL)	12	11	12	0.19

Cuadro 2. Concentraciones de hemoglobina y transfusiones de concentrados eritrocitarios

Variable	EPO	No-EPO	p
Hemoglobina inicial (g/dL)	12.0	12.1	0.90
Hemoglobina final (g/dL)	12.7	10.8	0.0005
Concentrado eritrocitario (n)	2	13	0.005

reducción del riesgo relativo 87%; el número necesario para tratar fue 1.

El intervalo de confianza (al 95%), para la rama EPO y No-EPO, en la cifra de hemoglobina fue de 12.0-13.3 g/dL *versus* 10.8-12 g/dL.

La cuantificación media de eritropoyetina sérica basal en las ramas EPO y No-EPO fue: 112 mU/mL y 223 mU/mL. Al finalizar el estudio se encontraron en 282 mU/mL y 202 mU/mL ($p = 0.0001$).

No se encontraron efectos tóxicos que justificaran la suspensión de la eritropoyetina.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la significativa repercusión en las cifras de hemoglobina y la menor necesidad de transfusiones de unidades de glóbulos rojos en los pacientes que reciben apoyo con eritropoyetina y los que no la reciben.

Hay informes relativos a las ventajas de la eritropoyetina en pacientes con mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y linfoma, en donde, *in vitro*, se observa incremento en la cantidad de progenitores eritroides (CFU-E) con la eritropoyetina, sobre todo después de tres meses de su aplicación.^{6,9} Es posible que en los casos en que los pacientes reciben quimioterapia continua, que produce hipoplasia de la médula ósea, con disminución de CFU-E y de receptores eritroides de eritropoyetina, como en las leucemias agudas, sea necesaria una dosis mayor a la utilizadas en los estudios hasta ahora reportados.⁵

Es difícil comparar nuestros resultados con otros. Si bien existe una abundante bibliografía relacionada con la indicación de la eritropoyetina en adultos con tumores sólidos, que reciben quimioterapia, hay pocos informes de su prescripción en pacientes con leucemia aguda durante el tratamiento con quimioterapia intensiva. Existe un ensayo clínico, con asignación al azar,⁶ en el que se aplicaron 450 UI/kg peso/semanales, con un seguimiento de 12 semanas, en 60 niños con una media de 6.8 años de edad. Se encontraron, como en el estudio aquí reportado, ventajas estadísticamente significativas en la rama con EPO en cuanto a las concentraciones finales de hemoglobina y disminución de los requerimientos transfusionales. Un informe reciente¹¹ cita la aplicación de dosis altas de eritropoyetina semanal (36,000 a 50,000 UI); los resultados ratifican el incremento de la hemoglobina, la disminución de los requerimientos transfusionales y mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, no se incluyeron pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Otras publicaciones se refieren a casos anecdóticos, en que se describen testigos de Jehová, con leucemia aguda, tratados con quimioterapia intensiva y eritropoyetina.¹²

Los resultados hasta ahora disponibles señalan que la eritropoyetina, en dosis semanales de 30,000 a 40,000 UI, es útil para elevar las cifras de hemoglobina, disminuir los requerimientos transfusionales y mejorar la calidad de vida en pacientes con tumores sólidos. Iguales conclusiones se tienen en el caso de las leucemias agudas, particularmente linfoblásticas, aunque los estudios son menos; en todo caso, no encontramos publicaciones que indiquen lo contrario. En el año 2002 se emitieron ocho guías generales, apoyadas por la *American Society of Clinical Oncology* y la *American Society of Hematology*, para la aplicación de la eritropoyetina en pacientes con cáncer.¹ Las recomendaciones relevantes se centran en considerar su indicación si la concentración de hemoglobina es igual o menor de 10 g/dL y no aplicarla si es mayor de 12 g/dL o por más de ocho semanas, en ausencia de respuesta.

Hasta aquí, son por demás evidentes las ventajas de la eritropoyetina. Sin embargo, también hay complicaciones indeseables; una de ellas es el incremento en la frecuencia de eventos tromboticos. En un metanálisis reciente,¹³ con una población estudiada superior a 9,000 pacientes, se encontró que, además de las bondades de la eritropoyetina para incrementar las concentraciones de hemoglobina, la posibilidad de un evento tromboembólico es mayor y alcanza un riesgo relativo de 1.67 (intervalo de confianza de 1.35 a 2.06). Los autores insisten en las precauciones que deben tenerse, y la cuidadosa evaluación riesgo-beneficio, cuando se indica a pacientes con neoplasias en quienes la posibilidad de trombosis puede estar aumentada, incluso sin eritropoyetina.

Otro efecto colateral de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, es su relación con la probabilidad real de estimular el crecimiento de la neoplasia. Las primeras sospechas aparecieron en el año 2003, en un estudio dirigido a prevenir la anemia en pacientes con cáncer mamario que mostró menor supervivencia en la rama que recibió eritropoyetina.¹⁴ Posteriormente se realizó un ensayo clínico, una rama control *versus* otra con eritropoyetina, tendiente a averiguar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer mamario, si se trataban con eritropoyetina para mantener los valores de hemoglobina entre 12 y 14 g/dL. El estudio se suspendió porque se observó mayor mortalidad en la rama experimental.¹⁵ La eritropoyetina es una citocina que durante mucho tiempo se consideró estimuladora específica de la serie roja; sin embargo, las citocinas conocidas suelen tener efecto pleiotrópico (actúan en más de un blanco). Esta propiedad también se ha descrito para la eritropoyetina y se sabe que en las células neoplásicas existen EPO-receptores que, *in vitro*, inducen su proliferación, disminuyen la apoptosis y estimulan la angiogénesis.¹⁶ Las consecuencias clínicas esperadas son: el crecimiento tumoral y la disminución de la supervivencia. En leucemias agudas, mieloblásticas y linfoblásticas se han descrito receptores para la eritropoyetina en 60% de 150 pacientes estudiados; si se agrega eritropoyetina, *in vitro*, las células leucémicas proliferan en 16% de los enfermos.¹⁶

Los resultados anteriores indican la necesidad de prescribir la eritropoyetina con gran cautela. Su efecto benéfico en la elevación de la hemoglobina y disminución de los requerimientos transfusionales parece indiscutible, pero sus consecuencias en la generación de efectos trombo-

ticos y estimulación de las células neoplásicas también. Existen, sin embargo, otras consideraciones. En el estudio antes citado,¹⁵ la supervivencia, en la rama EPO, disminuyó significativamente cuando las concentraciones de hemoglobina rebasaron los 12 g/dL. En un metanálisis actual,¹⁷ en el que se examinaron 39 ensayos clínicos con 9,652 pacientes, se concluyó que si el propósito es mantener la hemoglobina en concentraciones inferiores a 12 g/dL (se sugieren 10 g/dL a 12 g/dL), la eritropoyetina no afecta negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer. En nuestro estudio la dosis de EPO fue inferior a la recomendada habitualmente¹ y demostró ser suficiente para elevar la hemoglobina a límites que parecen inconvenientes (más de 12.0 g/dL). Esto indica que pueden prescribirse dosis menores, con reducción de la necesidad de transfusiones y sin que la hemoglobina se eleve a más de 12.0 g/dL.

REFERENCIAS

1. Rizzo D, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Haematology. *Blood* 2002;100:2303-20.
2. Quesenberry P, Calvin G. Hematopoietic stem cells, progenitor cells, and cytokines. *Williams Hematology*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:153-210.
3. Florensa L, Coll M, Woessner S. Hematopoyesis: morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos. En: *Hematología Clínica*. 4a ed. Madrid: Harecourt, 2002;p:35.
4. Kostova GS. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma. *Prilozi* 2005;26(2):157-68.
5. Fujisaka Y, Tamura T, Ohe Y, Kunitoh H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of weekly epoetin beta in lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(8):477-82.
6. Cortesi E, Mancuso A, De Pascale CA, Pizzardi N, et al. Effectiveness and safety of an induction therapy with epoetin alfa in anemic cancer patients receiving concomitant chemotherapy. *The Oncologist* 2004;9:459-68.
7. Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haem* 2005;27:1-13.
8. González E, López-Hernández MA. Efecto de la eritropoyetina en los niveles de hematócrito y necesidades transfusionales, con globulos rojos, en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de postinducción. Tesis Recepcional de Hematología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, 2007.
9. Guía para el uso clínico de la sangre. México: Secretaría de Salud, 2007.
10. Abdelrazik N, Fouda M. Once weekly recombinant human erythropoietin treatment for cancer-induced anemia in children

- with acute lymphoblastic leukemia receiving maintenance chemotherapy: A randomized case-controlled study. *Hematology* 2007; 12(5):1608-15.
11. Susuki Y, Tokuda Y, Fujiwara Y, Minami H, et al. Weekly epoetin beta maintains hemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):214-21.
 12. Cullis JO, Duncombe AS, Dudley JM, Lumley HS. Acute leukemia in Jehovah's Witnesses. *Br J Haematology* 1998;100(4):664-8.
 13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M. Erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(10):708-14.
 14. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet-Oncol* 2003;4(8):459-60.
 15. Leyland JB, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5960-72.
 16. Brower V. Erythropoietin may impair, not improve, cancer survival. *Nat Med* 2003;9(12):1439-40.
 17. Takeshita A, Shinjo K, Higuchi M, Miyawaki S, et al. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD phenotypes, in vitro proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. *Japan Adult Leukaemia Study Group. Br J Haematol* 2000;108(1):55-63.
 18. Gascon P. Safety Update on erythropoiesis-stimulating agents: trials within and outside the accepted indications. *The Oncologist*;13(suppl 3):14-10.

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 en nuestra dirección

www.cmim.org

Determinación sérica de IL-6 y prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple

José Gutiérrez Salinas,* Rosalba Carmona García,** Leticia Cruz Tovar*

RESUMEN

Antecedentes: la infección por herpes virus simple (HSV-1 y HSV-2) puede permanecer en estado latente y reactivarse con o sin manifestaciones clínicas por lo que se utilizan diversas pruebas de laboratorio para detectar este tipo de infección.

Objetivo: determinar las concentraciones séricas de interleucina-6 (IL-6) y realizar una prueba de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple.

Material y método: se analizó el suero de 18 sujetos con positividad para IgM en contra de herpes virus simple (HSV-1 y HSV-2). La concentración sérica de IL-6 se efectuó mediante ELISA y la detección del virus HSV por PCR cualitativa. El grupo control fue de 20 sujetos aparentemente sanos, con concentraciones séricas negativas de inmunoglobulinas para HSV.

Resultados: el índice sérico de IgM para herpes virus simple fue de 1.767 ± 0.748 y todos los sujetos tuvieron una prueba negativa de PCR. En comparación con el grupo control, el grupo con herpes virus simple tuvo una concentración sérica mayor de IL-6 (36.11 ± 5.27 vs 121.9 ± 23.91 pg/mL; $p < 0.001$; respectivamente) lo que correlacionó significativamente ($r = 0.668$; $p < 0.0024$) con las concentraciones séricas de IgM.

Conclusiones: el resultado negativo de la PCR en todos los sujetos con concentraciones altas de IgM en contra de HSV indica una infección sin virus circulante. Además, las altas concentraciones séricas de IL-6 en estos individuos indican un proceso inflamatorio importante, congruente con las concentraciones séricas de IgM que a su vez indican un proceso infeccioso actual por este tipo de virus.

Palabras clave: herpes virus, HSV-1, HSV-2; infección viral, IL-6, interleucina-6, PCR, serología.

ABSTRACT

Background: Herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2) infection can remain in latent state and re-activate itself with or without clinical symptoms; due to this, several laboratory tests should be done to detect this type of infection.

Objective: To determine seric levels of interleukin-6 (IL-6) and made PCR probe in subjects with IgM positive to HSV.

Material and methods: Eighteen serum samples from subjects with IgM positive for herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2) were analyzed. Serum levels of IL-6 were determined by ELISA test and a qualitative PCR test for HSV detection was carried out. Control group has 20 seemingly healthy subjects with negative levels of immunoglobulins for HSV.

Results: IgM index in serum of subjects with HSV was 1.767 ± 0.748 and all had negative PCR test. In comparison to control group, group with HSV had a high seric concentration of IL-6 (36.11 ± 5.27 vs 121.9 ± 23.91 pg/mL; $p < 0.001$; respectively). IL-6 shows a positive correlation with seric levels of IgM ($r = 0.668$; $p < 0.0024$).

Conclusion: Negative result in PCR test of all subjects with high serum levels of IgM for HSV indicates the presence of an infection without circulating virus. On the other hand, high levels of IL-6 in this type of subjects show the presence of an inflammatory process with an important correlation with the IgM levels in serum. All at once indicates an infectious process caused by this type of virus.

Key words: herpes virus, HSV-1, HSV-2, IL-6, interleukin-6, PCR, serologic, viral infection.

* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica.

** Laboratorio de Histocompatibilidad, Laboratorio de Pruebas Especiales. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo

502, 2° piso. 03100 México, DF. E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com
Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez SJ, Carmona GR, Cruz TL. Determinación sérica de IL-6 y prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple. Med Int Mex 2008;24(6):381-8.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El virus del herpes simple es un ADN virus envuelto en una cápside proteica con una capa lipídica, de la que existen dos variedades antigénicas (tipo 1 y tipo 2) (HSV-1 y HSV-2, respectivamente). El ser humano es el huésped natural y la infección se trasmite por contacto directo con secreciones contaminadas con el virus. En el caso de HSV-1 las secreciones orales son las infecciosas, mientras que para el HSV-2 son las secreciones genitales.¹⁻⁴ Este tipo de virus se considera la mayor causa de enfermedades de transmisión sexual causada por un virus en todo el mundo.¹⁻⁶ En nuestro país se ha encontrado una seroprevalencia en la población general de 18.1% y para el año 2001 se calculó una incidencia de siete casos por cada 100,000 habitantes.²⁻⁴

El virus HSV puede infectar al ser humano desde la infancia y permanecer en forma latente durante toda la vida del sujeto, mismo que puede experimentar una reactivación intermitente que puede manifestarse clínicamente o pasar inadvertida. Sin embargo, en sujetos inmunodeprimidos la reactivación del virus puede provocar complicaciones agudas; las más relevantes son las que afectan al sistema nervioso.^{1,5-10} En la actualidad, las infecciones provocadas por herpes virus han cobrado gran importancia porque la terapia inmunosupresora que deben recibir los pacientes a quienes se ha trasplantado algún órgano o tejido puede favorecer la reactivación de este tipo de virus y afectar aún más su estado de salud. Los pacientes con capacidad para ser donadores y padecen una infección latente por HSV, pueden provocar en el paciente receptor una infección aguda que puede ocasionarle la muerte.⁵⁻¹⁰ Además de los pacientes trasplantados, existen otros tipos de pacientes inmunocomprometidos, como los que reciben quimioterapia contra el cáncer, los enfermos de SIDA o los niños prematuros.⁶⁻¹⁰

La primoinfección o reactivación de la enfermedad por HSV-1 o HSV-2 puede manifestarse sin datos clínicos aparentes y la certeza del diagnóstico puede lograrse mediante el aislamiento del virus en sistemas de cultivos celulares. Sin embargo, la aplicación de este tipo de técnicas es muy costosa; por eso su utilización en centros hospitalarios está reservada sólo en casos especiales o de investigación.⁹⁻¹¹ Esta es la razón por la que se prefieren las técnicas serológicas o de biología molecular para detectar inmunoglobulinas tipo IgG e IgM o el virus; porque este tipo de procedimientos suelen ser más accesibles.⁹⁻¹¹

La elevación de las concentraciones séricas de IgG e IgM es una prueba de laboratorio que confirma la existencia de una infección por parásitos, bacterias, hongos o virus.¹¹ Para el caso de los virus HSV-1 y HSV-2 se considera que el aumento de las concentraciones séricas de IgM es indicativo de infección actual que debe ser evaluada y tratada.^{9,12-14}

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben monitorearse continuamente para detectar la aparición de alguna infección viral, bacteriana o parasitaria mediante la búsqueda en muestras de suero de anticuerpos específicos que revelen dicha infección con o sin la aparición de datos clínicos.^{9,10} Igual corresponde a individuos idóneos para donación de algún órgano o tejido en quienes la cuantificación de inmunoglobulinas específicas puede ser una herramienta para la detección oportuna de infección por HSV-1 o HSV-2 y que evolucione sin síntomas.⁹⁻¹⁰ Sin embargo, el diagnóstico serológico no siempre es exacto porque en pacientes inmunocomprometidos la producción de inmunoglobulinas es deficiente y no siempre refleja la coexistencia de infección.⁹⁻¹² Luego del diagnóstico de infección, la existencia de inmunoglobulinas séricas es un evento tardío. Por esto el análisis de suero para la búsqueda de anticuerpos específicos se considera un evento retrospectivo que no permite iniciar el tratamiento temprano.¹¹⁻¹⁴ Hace poco se utilizaron métodos de análisis más específicos y exactos para la búsqueda (y en su caso, cuantificación) de partículas virales en suero o sangre total.^{9,11,12} Se utilizó con buen éxito la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; por sus siglas en inglés: *polymerase-chain-reaction*) para ampliar y detectar un fragmento específico del ADN o ARN de diversos tipos de virus; de esta forma puede establecerse el diagnóstico más oportuno y certero.¹¹⁻¹⁴ Así, el uso de la PCR en muestras de suero para demostrar el ADN de los virus HSV-1 y HSV-2 ha puesto de manifiesto que es el prototipo de aplicación del diagnóstico molecular en la práctica asistencial del laboratorio, con sensibilidad superior al 95% y especificidad del 100%.¹¹⁻¹⁴

Después del diagnóstico de infección por virus, bacterias o parásitos, se inicia una respuesta metabólica general, cuya característica principal es la producción de citocinas y factores de crecimiento.¹⁵⁻¹⁸ Estas sustancias se producen como respuesta general a la infección y se considera que actúan como mediadores del proceso inflamatorio e inmunológico del huésped.¹⁵⁻²⁰ La reacción inflamatoria

aguda es una respuesta inespecífica del organismo a la agresión infecciosa que pone en juego una serie de mecanismos celulares en los que participación las células del sistema inmunitario, que secretan tres tipos de citocinas pro-inflamatorias que son las interleucinas tipo 1 y 6 (IL-1 y IL-6, respectivamente) y el factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- α).¹⁵⁻²⁰

La IL-6 es una citocina de fase aguda que se produce como reacción al proceso inflamatorio por una infección viral; participa en la estimulación de los linfocitos B para que produzcan anticuerpos específicos, principalmente del tipo IgM.^{15,19,20} La IL-6 actúa en diferentes tipos de células en el organismo en donde desencadena la producción de una serie de mediadores químicos responsables de los signos sistémicos de inflamación, como la fiebre y los escalofríos, la modificación del ritmo cardíaco y respiratorio y la movilización de los polimorfonucleares.^{15,19-22} En el caso de una primoinfección o reactivación por herpes virus, la IL-6 es una de las primeras citocinas que aparece en el suero durante los dos primeros días de la infección-reactivación; por esto se ha usado en algunos casos como marcador de infección aguda causada por este tipo de virus.^{15,19-22}

Con base en lo anterior, el objetivo de esta investigación consistió en determinar en sujetos con concentraciones detectables de IgM contra HSV-1 y HSV-2, la concentración sérica de IL-6 y realizar la prueba de PCR para detectar este tipo de virus y establecer las probables interrelaciones entre estos parámetros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal y observacional efectuado en 18 muestras de suero provenientes del servicio de virología del Laboratorio de Pruebas Especiales, suministrados por diversos servicios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y que se recolectaron durante el periodo comprendido de diciembre de 2007 a febrero de 2008. Las 18 muestras de suero corresponden a igual número de pacientes, de los que 12 (66.6%) correspondieron al género femenino y 6 (33.3%) al masculino; con promedio de edad de 34.5 años con límites de 7 y 59 años. Las muestras se seleccionaron según su concentración de anticuerpos IgM contra HSV (1 y 2), mismos que se cuantificaron por medio de una técnica indirecta de quimioluminiscencia con micropartículas paramagnéticas

unidas a antígeno específico y que se detectaron en un aparato de análisis automático robotizado, con detector de *flash* modelo Liaison (NS: 2229001745; DiaSorin, Vercelli, Italia), utilizando un equipo de reactivos correspondientes y siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante, sin diferenciar la coexistencia de anticuerpos IgM contra HSV-1 y HSV-2. Se consideró un valor (índice) ≥ 1.1 como punto de corte para definir la infección actual por HSV 1 y 2.^{9,12-14}

El grupo de estudio se comparó con un grupo control conformado por 20 sujetos aparentemente sanos que acudieron como donadores voluntarios al banco de sangre de nuestra institución y con niños que asistían a una clínica comunitaria de salud para tramitar un certificado médico, contando con la autorización por escrito de los padres para tomarles una muestra de sangre. Los sujetos fueron 10 masculinos y 10 femeninos, con edad promedio de 26.7 años con límites de 5 y 45 años y que en el estudio serológico no tuvieron concentraciones detectables de IgM para HSV-1 y HSV-2. Todos los procedimientos se hicieron de acuerdo con las Normas y Procedimientos Generales de Laboratorio para el Análisis de Muestras Humanas avalado por nuestra institución.

Determinación de la interleucina-6

En todos los sueros de los pacientes y controles se determinaron las concentraciones de interleucina-6 (IL-6) por medio de una técnica de ELISA de doble anticuerpo en placa mediante un equipo de reactivos marca BioSource (IL-6 Immunoassay kit, BioSource International, Cal. USA) y siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Se hizo la lectura de detección a una longitud de onda de 450 nm en un lector automático de ELISA (Microplate Reader, Elx808, Bio Tek Instruments, USA) y con una concentración mínima detectable de 2 pg/mL, con una sensibilidad del 98.3%.

Detección de HSV por PCR

Todos los sueros de los pacientes con IgM positiva específica para HSV se analizaron con reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para detección cualitativa de los virus HSV-1 y HSV-2, con un equipo de reactivos específicos (AK-1494-048-01/MT y 1594-032-01/MT; GENOMICA, Madrid, España) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Luego de aislar el ADN viral del suero, éste sirve para amplificar en un

termociclador (Techne Genius, USA) un fragmento de 194 pares de bases dentro del gen de la ADN-polimerasa viral de HSV-1 y HSV-2. Posteriormente se determinaron los fragmentos amplificados mediante una técnica de ELISA con un espectrofotómetro (Auto-Reader II, Ortho Diagnostic System Inc. USA) a una longitud de onda de 405 nm. El resultado se reportó negativo o positivo considerando una sensibilidad diagnóstica de 96.7% y un nivel mínimo de detección de 2 moléculas/ μ L de fragmentos amplificados.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en números absolutos, porcentajes, o promedios. Para su análisis se utilizó una matriz del programa Excel 2000 (Microsoft Co.) y el programa de análisis estadístico GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software Inc., San Diego Cal. USA). La diferencia entre medias de los grupos formados se estableció aplicando una prueba de *t* de Student o prueba *F* donde correspondió. La asociación entre variables se realizó por medio del coeficiente de correlación de Pearson. Para todas las pruebas se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran las características generales (edad y género) de los sujetos del grupo control y de los que tuvieron altas concentraciones séricas de IgM para HSV. Además, para cada grupo se muestra la concentración sérica de IL-6 y, en el caso de los sujetos con HSV, se señalan las concentraciones séricas de IgM (índice) y el resultado del análisis de PCR para detectar virus HSV.

En el grupo control 50% de los sujetos eran mujeres con edad promedio de 25.5 ± 13.11 años y el grupo masculino con edad promedio de 27.9 ± 11.80 años. Por su parte, en el grupo con IgM positiva para HSV, el género femenino representó 66.6% con edad promedio de 24.55 ± 13.67 años y el género masculino ocupó 33.3% con edad promedio de 43.75 ± 22.5 años, con dos individuos sin dicho dato. En ambos grupos predominaron las muestras provenientes de sujetos adultos pues sólo tres muestras fueron de niños, que representaron 15% de la población en el grupo control y 16.6% en el grupo positivo para HSV (cuadro 1).

En el caso del grupo HSV positivo, el origen del servicio hospitalario fue: 9 pacientes (50%) provenían del servicio de hematología, 4 (22.2%) de gastroenterología; 2 (11.1%) de perinatología y uno (5.5%) de admisión externa, inmunología y otorrinolaringología.

El índice sérico de la IgM determinado para el grupo con HSV fue, en promedio, de 1.767 ± 0.748 con límites de 1.17 y 3.60. El grupo femenino tuvo una diferencia estadísticamente significativa en su concentración sérica de IgM en comparación con el grupo masculino (1.885 ± 0.87 vs 1.532 ± 0.33 ; $p = 0.0242$; prueba *F* para comparar variancias). Todos los sujetos pertenecientes al grupo HSV positivo resultaron con prueba de PCR negativa, a pesar de las altas concentraciones de IgM, como se muestra en el cuadro 1.

La figura 1 muestra la distribución de las concentraciones séricas de IL-6 para cada uno de los sujetos del grupo control y el grupo de estudio, mientras que la figura 2 muestra el promedio \pm desviación estándar de dichas concentraciones de ambos grupos. El grupo de estudio tuvo una concentración mayor de IL-6 en comparación con el grupo control (121.9 ± 23.91 vs 36.11 ± 5.27 pg/mL; $p < 0.001$, respectivamente). Además, el grupo femenino con HSV mostró una concentración sérica de IL-6 ligeramente

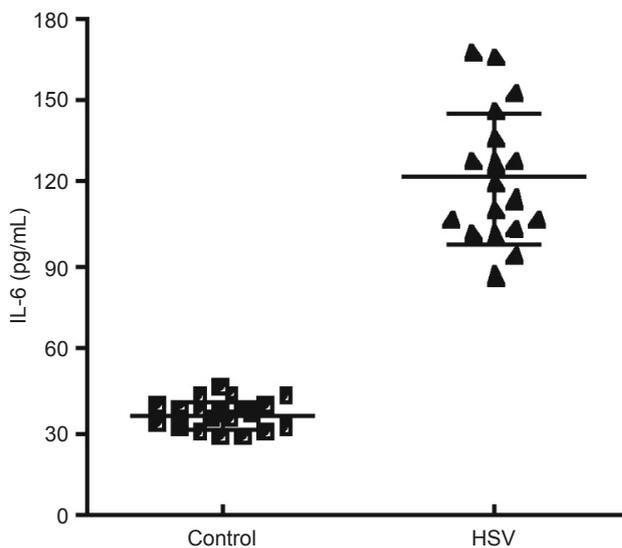


Figura 1. Concentración sérica de IL-6 en el grupo control y el grupo con HSV. La figura A muestra la concentración de IL-6 en cada uno de los sujetos pertenecientes a ambos grupos. La figura B muestra el promedio \pm DE de las concentraciones de IL-6 para cada grupo en particular (* $p < 0.001$).

Cuadro 1. Características generales de los sujetos control y con concentraciones séricas de IgM elevadas en contra del virus HSV

CONTROLES					SUJETOS CON HSV				
Núm.	Genero	Edad (años)	IL-6 (pg/mL)	Servicio	Genero	Edad (años)	IgM (índice)	IL-6 (pg/mL)	PCR
1	F	5	30.20	HEM	F	7	1.91	152.40	N
2	M	6	42.50	HEM	F	7	1.97	146.20	N
3	F	7	29.50	HEM	F	7	2.30	128.30	N
5	F	18	38.40	ADM	M	11	1.61	119.30	N
6	M	18	38.40	GAS	F	27	3.60	127.30	N
7	M	19	31.90	HEM	F	29	3.60	167.30	N
8	F	21	37.20	HEM	F	32	1.23	114.20	N
9	F	23	36.70	HEM	F	37	1.23	106.50	N
10	M	24	34.60	PER	F	37	1.40	103.12	N
12	F	27	35.80	PER	F	38	1.52	136.70	N
13	M	28	43.80	OTO	M	47	1.20	86.40	N
14	M	28	28.30	HEM	F	50	1.50	106.32	N
4	M	34	42.60	GAS	F	51	1.18	93.20	N
11	F	35	32.50	GAS	F	56	1.18	102.30	N
15	M	35	39.20	INM	M	58	1.51	110.60	N
16	F	38	34.60	GAS	M	59	1.17	101.23	N
17	F	39	31.90	HEM	M	nr	1.60	128.30	N
18	F	42	39.40	HEM	M	nr	2.10	165.30	N
19	M	42	46.20						
20	M	45	28.50						

F: femenino; M: masculino; ADM: admisión externa; GAS: gastroenterología; HEM: hematología; INM: inmunología; OTO: otorrinolaringología; PER: perinatología; nr: no registrado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; N: negativo.

Nota: para ambos grupos se muestra la concentración sérica de IL-6 (pg/mL) y para los sujetos con HSV el servicio de procedencia, el índice de IgM y el resultado del análisis de PCR.

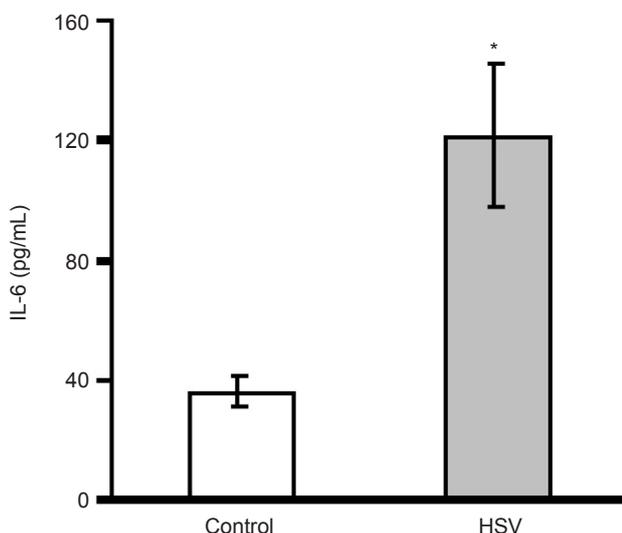


Figura 2. Gráfica de correlación entre las concentraciones séricas de IL-6 y el índice sérico de IgM en el grupo con HSV.

superior, en comparación con el grupo masculino, (123.7 ± 23.23 vs 118.5 ± 27.12 , respectivamente) aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0.1$).

La figura 3 muestra una gráfica de correlación entre las concentraciones de IgM y las de IL-6 en el grupo con HSV; tal como puede observarse, existe una alta correlación ($r = 0.668$; $p < 0.0024$) entre las concentraciones séricas de IgM y las concentraciones séricas de IL-6.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que los sujetos con altas concentraciones séricas de IgM contra HSV-1 y HSV-2 tuvieron un resultado negativo en la prueba de PCR cualitativa para este tipo de virus; sin embargo, las altas concentraciones séricas de IL-6 encontradas en estos sujetos, en comparación con los controles, indican que los primeros quizá cursan un proceso inflamatorio agudo provocado por este virus, lo cual se demuestra al encontrar una

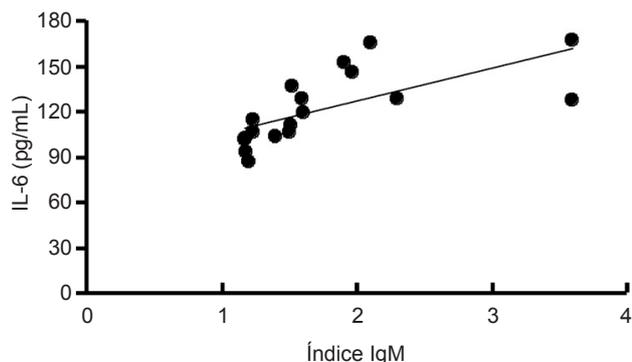


Figura 3. Gráfica de correlación entre las concentraciones de IgM e IL-6 en el grupo con HSV.

correlación estrecha entre las altas concentraciones séricas de IgM y las altas concentraciones de esa citocina.

La correlación positiva entre las concentraciones de IgM y las de IL-6 sugieren que puede establecerse un proceso inmunológico agudo, quizá por la reactivación de una infección herpética latente, sin aparición del virus en la circulación sanguínea, como lo han sugerido otros investigadores.¹⁹⁻²³ Así mismo, las altas concentraciones de IL-6 detectadas en este tipo de sujetos sugieren que presentan un proceso inflamatorio general causado por la reactivación del virus HSV, tal como ha sido propuesto por otros investigadores que han encontrado concentraciones séricas altas de esta y otras citocinas en sujetos infectados con este y otros tipos de virus que son capaces de permanecer en estado de latencia y reactivarse en cualquier momento.^{14-21,23-30}

El estado de latencia de un virus se define como un proceso infeccioso reversible caracterizado por un estado de no replicación del virus, pero de permanencia en el(los) tejido(s) del sujeto infectado.²³⁻³⁰ Secundaria a una infección primaria, algunos virus como el de la rabia, el HIV, el virus de la hepatitis C y los de la familia del herpes virus muestran un estado de latencia que se distingue por su permanencia en ciertos tejidos (hígado, sistema linfático, sistema nervioso, etc.). Bajo ciertas circunstancias del huésped o del ambiente pueden reactivarse y producir un proceso infeccioso con o sin síntomas clínicos.^{1,23-25,27,28,30}

Durante el proceso de latencia del HSV, el virus localizado en los tejidos (principalmente tejido nervioso) no

se encuentra en replicación; sin embargo, algunas de sus glucoproteínas de la cápside pueden detectarse en el suero de portadores sanos. Su mecanismo de producción no está completamente entendido.^{1,23-25,27,28,30} Se piensa que estas glucoproteínas son responsables de la activación continua del sistema inmunológico, lo que origina en el huésped la producción de anticuerpos, sobre todo de la clase IgG.^{1,23-25,27,28,30} Una vez que el sujeto portador de una forma latente del virus HSV se deteriora inmunológicamente (estrés, toma de medicamentos, enfermedad primaria no infecciosa, etc.) queda en condiciones para que se reactive el virus. Esto significa que comienza su proceso de replicación dentro de los tejidos y puede aparecer en la circulación periférica que lo llevará a lugares a las mucosas o la piel y provocará los signos y síntomas de la enfermedad. Es posible que en muchos casos la reactivación de un infección por HSV-1 o HSV-2 pase inadvertida y sólo se detecte mediante un análisis de suero en donde se advertirá la elevación de las concentraciones de IgM o existencia del virus en la circulación sanguínea.^{1,5-9,22-30}

Por otro lado, la presencia de un proceso infeccioso viral por HSV-1 o HSV-2 conlleva un proceso inflamatorio del huésped caracterizado por la producción de IL-6 la cual ha sido una molécula que se a usado como indicador temprano de inflamación en otras enfermedades causadas por virus y ha sido sugerido como una herramienta en el diagnóstico temprano de este tipo de enfermedades ya que su elevación en el suero/plasma coinciden con el proceso de replicación del virus.^{15-22,26,29}

La replicación del virus HSV durante una reactivación de la infección no necesariamente es en cantidades suficientes para ser detectadas en la circulación sanguínea del huésped. Observaciones hechas en modelos de animales de experimentación han señalado que el proceso de replicación del virus HSV durante un estado de reactivación de la infección puede llegar a producir la salida a la circulación sanguínea de *segmentos* de virus (que no presentan ADN) y no de virus completos infecciosos lo que puede hacer que un análisis tan específico como la PCR no lo detecte pero si activar al sistema inmune que responde produciendo IgM.^{13,23,27,28,30}

La replicación del virus HSV se lleva a cabo dentro de las células y este proceso tiene como objeto asegurar la supervivencia del virus dentro del huésped y, por mecanismos todavía no conocidos, evadir al sistema inmune lo que conlleva a un estado de *tolerancia* entre el virus

y el huésped que puede clínicamente pasar desapercibida.^{23,24,28,30}

En el medio hospitalario, existe la posibilidad de que los pacientes presenten por alguna razón, una condición que comprometa su estado inmunológico, lo que desate la reactivación de enfermedades virales por citomegalovirus, Epstein-Bar, o HSV-1 y HSV-2 las cuales pueden tener un final fatal, sobre todo cuando los signos y síntomas no son inicialmente tan evidentes.^{1,6,11-14,26,27,30}

Por todo lo anteriormente mencionado, el médico debe mantener una conducta expectante ante un paciente inmunocomprometido y ordenar un análisis meticuloso para detectar a tiempo el inicio de una reactivación por este tipo de virus y así establecer una terapia temprana antiviral. Así mismo, en sujetos aparentemente sanos que son candidatos a donar un órgano o ser receptores del mismo, se debe hacer una búsqueda acuciosa de la presencia de una reactivación de la infección por HSV-1 o HSV-2 que curse asintomática, ya que es de vital importancia tanto para el donador como para el receptor al poder establecerse una terapia antiviral profiláctica o el rechazo de un sujeto como donador.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la QFB Ana María González Cardel (Área de Virología) y a la QFB Sara R. Juárez Enríquez, Jefa del Laboratorio de Pruebas Especiales del CMN 20 de Noviembre, por su ayuda en la recolección y análisis de las muestras así como por sus comentarios y revisión del manuscrito. También se agradece la colaboración del Dr. Eduardo Esponda T por conseguir las muestras de sangre de los niños y el análisis para la detección de HSV en los sujetos controles.

REFERENCIAS

1. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986;314:686-91.
2. Conde-González CJ, Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, Hernández-Nevárez P, Schmid DS. Analysis of herpes simplex virus 1 and 2 infection in women with high risk sexual behaviour in Mexico. *Int J Epidemiol* 1999;28:571-76.
3. www.salud.gob.mx/unidades/conasida.
4. Conde-González CJ, Lazcano-Ponce E, Hernández-Giró C, Juárez-Figueroa L, Schmid JS. Seroprevalencia de la infección por el virus herpes simplex tipo 2 en tres grupos poblacionales de la ciudad de México. *Salud Pública Mex* 2003;45(supl)5: S608-16.
5. Stamm WE, Handsfiel HH, Rompalo AM, Ashely RL, Roberts PL. Association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *J Am Med Assoc* 1988;260:1429-33.
6. Hook EW, Cannon RQ, Nahmias AJ, Lee FF. Herpes simplex virus infection as a risk factor for HIV infection in heterosexuals. *J Infect Dis* 1992;165:251-55.
7. Johnson RE, Nahmias AJ, Magdar LS, Lee CA. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med* 1990;321:7-12.
8. Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997;99:1092-97.
9. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. *Acta Dermatovenerol APA* 2000;9:1-7.
10. Marin J. The role of herpes simplex virus and human papillomaviruses in triggering malignancy. *Acta Dermatovenerol APA* 1995;3:95-98.
11. Llabaca Pavéz G. Síndrome de TORCH. Edición del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico; Capítulo 21, Universidad de Chile, 2001;pp:149-67.
12. Dobec M, Bossart W, Kaeppli F, Mueller-Schoop J. Serology and serum DNA detection in shingles. *Swiss Med Wkly* 2008;138:47-51.
13. Quinlivan M, Breuer J. Molecular studies of varicella zoster virus. *Rev Med Virol* 2006;16:225-50.
14. Dickerson FB, Boronow JJ, Stalling C, Orioni AE, Ruslanova I, et al. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:466-72.
15. Markine-Goriaynoff D, Nguyen TD, Bigaignon G, VanStnick J, Coutelier JP. Distinct requirements for IL-6 in polyclonal and specific Ig production induced by microorganisms. *Inter Immunol* 2001;13:1185-92.
16. Grau GE, Frei K, Piguet PF, et al. Interleukin-6 production in experimental cerebral malaria: modulation by anticytokine antibodies and possible role in hypergammaglobulinemia. *J Exp Med* 1990;172:1505-08.
17. Lin CH, Hsieh CC, Chen SJ, Wu TC. The diagnostic value of serum interleukin 6 and 8 in children with acute gastroenteritis. *J Pediatric Gastroenterol Nut* 2006;43:25-29.
18. Zhang Y, Li J, Zhang Y, Wu L, Yu X. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immunology* 2004;44:10-15.
19. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England J Med* 1999;341:448-54.
20. Couderc R, Mary R, Veinber F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004;38:513-17.
21. Paludan SR. Requirements for the induction of interleukin-6 by herpes simplex virus-infected leukocytes. *J Virol* 2001;75:8008-15.
22. Stumpf TH, Case R, Shimeld C, Easty DL, Hill TJ. Primary herpes simplex virus type 1 infection of the eye triggers similar immune responses in the cornea and the skin of the eyelids. *J Gen Virol* 2002;83:1579-90.

23. Persaud D, Zhou Y, Siliciano JM, Siliciano F. Latency in human immunodeficiency virus type 1 infection: no easy answers. *J Virol* 2003;77:1659-65.
24. Hilleman MR. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(supl 2):14560-66.
25. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-104.
26. Cook WJ, Kramer MF, Walker RM, Burwell TJ. Persistent expression of chemokine and chemokine receptor RNAs at primary and latent sites of herpes simplex virus 1 infection. *Virology* 2004;15:1-12.
27. Koelle DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:96-113.
28. Verjans GMGM, Hintzen RQ, vanDum JM, Poot A. Selective retention of herpes simplex virus-specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3496-501.
29. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:131-50.
30. Novak N, Peng WM. Dancing with the enemy: the interplay of herpes simplex virus with dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2005;142:405-10.

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 2006.

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. Cipriano Colima Marín
Secretario de Admisión y Filiales
Colegio de Medicina Interna de México

Estudio piloto del perfil de lípidos en sujetos con hipertensión arterial sistémica en un hospital privado de Zapopan, Jalisco: diferencias entre géneros

Francisco Aguilar Espinosa,* Raúl G Velasco Sánchez,** José Gutiérrez Salinas,*** Oscar A Aguilar Soto,**** Jesús Montoya Ramírez****

RESUMEN

Antecedentes: la hipertensión arterial sistémica constituye un problema de salud pública; 70% de los pacientes afectados viven en países en vías de desarrollo. El estado de Jalisco ocupa el cuarto lugar, a nivel nacional, pero no existe información de instituciones particulares; los datos relevantes son de instituciones públicas de salud.

Objetivo: describir las características generales de pacientes con hipertensión arterial sistémica de un hospital particular y analizar su perfil de lípidos.

Material y métodos: estudio retrospectivo, observacional y descriptivo efectuado con base en el análisis de 56 expedientes de pacientes con hipertensión arterial sistémica del Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño tratados el año 2006. Se reunió la información de la presión arterial sistólica y diastólica, las características antropométricas y el perfil de lípidos.

Resultados: el promedio de edad de hombres y mujeres fue 53.44 y 60.26 años respectivamente. Los valores de la presión arterial sistólica y diastólica fueron mayores en los hombres (157.5 ± 34.32 vs 143.9 ± 19.41 , $p < 0.05$ y 94.27 ± 18.22 vs 87.13 ± 10.66 , $p < 0.05$; respectivamente). El índice de riesgo aterogénico fue mayor en las mujeres con hipertensión arterial sistémica (3.21 ± 0.39 vs 2.82 ± 0.97 , $p < 0.05$; respectivamente).

Conclusiones: los resultados de este estudio indican que en los sujetos con hipertensión arterial sistémica las cifras de la presión sistólica y diastólica fueron mayores en los hombres y sólo llegaron a igualarse con las de las mujeres después de los 60 años de edad de éstas. Además, el índice de riesgo aterogénico fue mayor en los hombres, pero se igualará o será mayor cuando las mujeres lleguen a la menopausia.

Palabras clave: índice de masa corporal, índice de riesgo aterogénico, hipertensión arterial sistémica, HDL, LDL.

ABSTRACT

Background: High blood pressure (HBP) is a public health problem; 70% of patients affected are from developing countries. Jalisco state (Mexico) has the fourth place in its national prevalence but there is no information about private institutions, main information is about public health institutions.

Objective: To describe general characteristic of HBP patients within a private hospital, and analyze them lipid profile.

Material and methods: Retrospective, observational and descriptive study based in the analysis of 56 clinical records of patients with diagnosis of systemic HBP at Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño, in 2006. Systolic and diastolic pressure, anthropometric characteristics, and lipid profile of patients were collected.

Results: Aaverage age for both men and women was 53.44 and 60.26 years old, respectively. Systolic and diastolic pressures values were higher in men (157.5 ± 34.32 vs 143.9 ± 19.41 , $p < 0.05$ and 94.27 ± 18.22 vs 87.13 ± 10.66 , $p < 0.05$; respectively). Atherogenic risk index was higher in women with systemic HBP (3.21 ± 0.39 vs 2.82 ± 0.97 , $p < 0.05$, respectively).

Conclusions: Our results suggest that levels of systolic and diastolic pressures in patients with systemic HBP are higher in men; they were similar in patients older than 60 years. In addition, index of atherogenic risk is higher in men, but will be similar or greater if women reach menopause.

Key word: body mass index, atherogenic risk index, systemic high blood pressure, HDL, LDL.

* Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara,

** Jefe del servicio de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño, Zapopan, Jalisco, México.

*** Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Jalisco, México. E-mail: francisco_fae@msn.com
Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Aguilar EF, Velasco SRG, Gutiérrez SJ, Aguilar SO, Montoya RJ. Estudio piloto del perfil de lípidos en sujetos con hipertensión arterial sistémica en un hospital privado de Zapopan, Jalisco: diferencias entre géneros. Med Int Mex 2008;24(6):389-96.

Correspondencia: MC Francisco Aguilar Espinosa. Calle Emperatriz 1491, colonia Lomas del Real, CP 47680, Tepatitlán de Morelos,

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las enfermedades crónico-degenerativas van en aumento y, en algunos países, como en los industrializados, han superado la prevalencia de las enfermedades infecciosas, fenómeno conocido como transición epidemiológica.¹

Las estadísticas mundiales señalan que alrededor de 17 millones de personas en todo el mundo mueren cada año por enfermedad cardiovascular. Se estima que cada cuatro segundos sucede un evento coronario y cada cinco segundos un evento vascular cerebral, en donde la hipertensión arterial sistémica es el factor de riesgo más común en este tipo de padecimientos.^{1,2}

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud pública. Se estima que 600 millones de personas de todo el mundo padecen esta enfermedad, de ellas 70% (cerca de 420 millones) viven en vías de desarrollo, en donde se calcula que aproximadamente 1.5% de todos los hipertensos muere cada año por causas directamente relacionadas con esta enfermedad.^{1,2}

La hipertensión arterial de larga evolución, sin tratamiento adecuado, origina complicaciones como: enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y trombosis cerebral, entre otras. Su diagnóstico y tratamiento oportunos son necesarios para evitar cualquier complicación que disminuya la esperanza de vida.

Un estudio de necropsias realizado en sujetos que padecieron hipertensión arterial sistémica reveló que las principales causas de muerte atribuibles directamente a esta enfermedad fueron hemorragia y trombosis cerebral, sin otras causas aparentes; infarto agudo de miocardio en sujetos menores de 60 años (en pacientes sin diabetes mellitus y sin dislipidemia); insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal sin nefropatía primaria, con predominio del sexo masculino.³ Como factor común de todas estas complicaciones se encontró a la aterosclerosis, donde el riesgo aterogénico es elevado cuando los pacientes tienen un cierto grado de obesidad.⁴

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENSA), realizada en nuestro país en el año 2000, se estimaron 194,000 muertes relacionadas de manera directa con la hipertensión arterial sistémica. Esta encuesta reveló que la prevalencia global de hipertensión arterial sistémica en la República Mexicana es de 30.05%, en donde la presión sistólica y diastólica está alterada en 34.2% de los hombres y 26.3% de las mu-

eres, mientras que sólo 46.9% de todos estos pacientes recibe tratamiento médico.^{1,2} La Encuesta Nacional de Salud mostró, además, que los estados de la República Mexicana con mayor cantidad de pacientes hipertensos son los del Norte, principalmente Baja California Norte, Baja California Sur y Sonora.^{1,2}

Según la misma encuesta, el estado de Jalisco ocupa la cuarta posición en cuanto a prevalencia de hipertensión arterial sistémica en todo el país, y es el primer estado de la región del Occidente.^{1,2} A pesar de estos datos, existen pocos estudios en los que se haya evaluado a los pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación con sus datos antropométricos y concentraciones de colesterol y lípidos.⁵⁻⁷

Se carece de reportes que describan las características de los pacientes con hipertensión arterial sistémica de la ciudad de Zapopan, Jalisco. Los datos actuales toman en consideración a la población general del estado y se refieren a instituciones públicas del sector salud⁵ y no se ha investigado a la población que acude a un centro hospitalario particular, en donde la situación socioeconómica puede ser diferente al resto de la población.

La finalidad de este trabajo es describir las características generales de los pacientes con hipertensión arterial sistémica, tomando en cuenta el índice de masa corporal, la presión sistólica y diastólica y el perfil de lípidos que incluye la concentración sérica de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional efectuado con base en el análisis de 218 expedientes de pacientes atendidos por médicos de los servicios de cardiología, neurología, ortopedia y medicina interna del Hospital Universitario Dr. Ángel Leño de Zapopan, Jalisco; de enero a diciembre del año 2006. Todos los pacientes seleccionados tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. Del total de expedientes se tomaron al azar 70, de los que se desecharon 24 por incompletos; sólo quedaron 56 para su análisis.

De cada expediente se tomaron los siguientes datos: edad, género, tiempo de evolución (meses) de la hipertensión arterial, antecedentes heredo-familiares de importancia, peso (kg), y talla (m) con los que se calculó

el índice de masa corporal (IMC; kg/m²), presión sistólica (mmHg), presión diastólica (mmHg) y el perfil completo de lípidos que incluye: colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL); LDL (mg/dL) y HDL (mg/dL). Se calculó el índice de riesgo aterogénico dividiendo la concentración de LDL entre la de HDL (LDL/HDL).

Como grupo control se tomaron los datos de los expedientes de 45 sujetos (20 hombres y 25 mujeres) adultos (18 a 80 años) sin datos de hipertensión u otra enfermedad asociada que acudieron a la consulta externa de nuestra institución a tramitar un certificado de salud y que se les realizaron estudios generales de laboratorio.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software Inc., San Diego Cal. USA) y se agruparon según su género; se expresan como promedios \pm DE; se evaluaron con la prueba de la *t* de Student con corrección por rangos de Wilcoxon y para todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

El cuadro 1 contiene las características generales de los pacientes con hipertensión arterial sistémica y los que pertenecen al grupo control. Los datos representan los resultados de 56 pacientes con con hipertensión arterial sistémica de los cuales 25 (44.6%) fueron femeninos y 31 (55.3%) masculinos. La edad promedio (DE) general fue de 57.21 ± 17.19 años (límites 18 y 86 años), con promedio de 76.35 ± 80.22 (rango 0 a 360) meses de evolución con la hipertensión. El grupo control se in-

tegró con 45 sujetos con edad promedio de 56.9 ± 22.3 años (límites 18 y 80 años) que tuvieron una relación femenino-masculino de 25/20 (cuadro 1).

De acuerdo con los datos antropométricos que aparecen en el cuadro 1, existe una diferencia estadísticamente significativa en el IMC entre los sujetos con con hipertensión arterial sistémica y el grupo control; los primeros tuvieron un valor superior en 10.33% en relación con el grupo control (30.74 ± 6.7 vs 27.86 ± 4.04 ; $p = 0.032$; respectivamente). Este resultado puede explicarse porque el grupo con con hipertensión arterial sistémica tuvo incremento de 8.63% con respecto al grupo control, en su peso corporal (79.43 ± 19.02 vs 73.12 ± 15.02 ; $p = 0.04$, respectivamente).

En el caso de las cifras de presión sistólica y diastólica de los sujetos del grupo con hipertensión arterial sistémica, se observó un incremento estadísticamente significativo en relación con el grupo control, de 11.67% para la presión sistólica (150.2 ± 27.95 vs 134.5 ± 18.12 ; $p = 0.002$, respectivamente) y de 14.4% para la presión diastólica (90.45 ± 19.95 vs 79 ± 5.3 ; $p = 0.002$, respectivamente).

También se encontró que 23.2% de los pacientes con hipertensión arterial sistémica tenía antecedentes heredo-familiares relacionados directamente con este padecimiento, de los cuales 10.7% eran hombres y 12.5% mujeres. Además, se encontró que 53.5% de los hipertensos cursa con complicaciones relacionadas con este padecimiento en donde destacan: cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, evento vascular cerebral, alteraciones del ritmo sinusal, cardiomegalia, aterosclerosis en aorta diagnosticada con ecosonograma cardíaco e insuficiencia renal.

Cuadro 1. Características generales de los sujetos del grupo control y los que padecen hipertensión

Variable	Control promedio \pm DE (rango)	Hipertensos promedio \pm DE (rango)	<i>p</i>
<i>n</i>	45	56	
Género (F/M)	25/20	25/31	
Edad (años)	56.9 ± 22.03 (18 - 80)	57.21 ± 17.19 (18 - 86)	ns
Peso (kg)	73.12 ± 15.02 (58 - 88)	79.43 ± 19.02 (52-131)	0.04
Talla (m)	1.62 ± 0.11 (1.51 - 1.75)	1.6 ± 0.1099 (1.25-1.82)	ns
IMC (kg/m ²)	27.86 ± 4.03 (25.43 - 28.76)	30.74 ± 6.7 (19.84-52.9)	0.032
Presión sistólica (mmHg)	134.5 ± 18.12 (130.6 - 138.4)	150.2 ± 27.95 (100-300)	0.002
Presión diastólica (mmHg)	79 ± 5.3 (77.1 - 80.9)	90.45 ± 14.95 (70-160)	0.002
Tiempo de evolución (meses)		76.35 ± 80.22 (0-360)	

Los pacientes con hipertensión arterial sistémica se dividieron según su género y características antropométricas (cuadro 2).

La edad y el tiempo de evolución no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro género. Sin embargo, el grupo masculino tuvo, en promedio, mayor peso corporal que las mujeres, equivalente a 25.8% (89.2 ± 20.3 vs 70.8 ± 13.1 ; $p = 0.0001$, respectivamente). Además, el promedio de talla del grupo masculino fue 3.8% mayor que el promedio del grupo femenino (1.6 ± 0.14 vs 1.5 ± 0.05 ; $p = 0.0425$, respectivamente). Existe diferencia en el IMC entre ambos grupos equivalente a 11.8%, que favorece al grupo masculino (32.45 ± 7.44 vs 29.02 ± 5.59 ; $p = 0.0245$, respectivamente; cuadro 2).

La figura 1 ilustra la distribución de los pacientes con hipertensión arterial sistémica de acuerdo con sus valores de presión arterial sistólica (figura 1A) y diastólica (figura 1B); se agruparon según su género. El grupo masculino tuvo presión sistólica y diastólica con distribución más dispersa que el grupo femenino; éste último tuvo una distribución más homogénea para ambas presiones arteriales. Lo anterior puede explicarse en razón de que el grupo masculino mostró mayor rango en las cifras de presión arterial sistólica (128-300 mmHg) y diastólica (70-160 mmHg) en comparación con el grupo femenino (cuadro 2).

Así como existe diferencia de peso entre géneros, también hubo diferencia estadísticamente significativa en los componentes de la presión arterial. De esta forma, el grupo masculino tuvo un promedio mayor equivalente a 9.4% con respecto al femenino (157.5 ± 34.3 vs 143.9 ± 19.41 ; $p = 0.0001$, respectivamente) en su presión sistólica. El grupo de hombres resultó con incremento estadísticamente significativo en el promedio de la presión diastólica, equivalente a 8.1% con respecto al grupo femenino (94.2 ± 18.2 vs 87.1 ± 10.6 ; $p = 0.0001$, respectivamente) (cuadro 2).

El análisis de laboratorio correspondiente al perfil de lípidos de los pacientes control e hipertensos se expone en el cuadro 3. Ahí puede observarse que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de HDL entre ambos grupos. Sin embargo, la concentración de LDL se incrementó 26.94% en los hipertensos, en comparación con el grupo control (130.1 ± 42 vs 102.4 ± 4.6 ; $p = 0.04$, respectivamente). Así, el índice de riesgo aterogénico (LDL/HDL) está alterado en los pacientes hipertensos, que muestran una relación 26.7% más alta en comparación con los controles (3.03 ± 0.75 vs 2.3 ± 0.53 ; $p = 0.032$, respectivamente).

La concentración de triglicéridos en los pacientes hipertensos mostró incremento del 31.3% en comparación con lo obtenido en los controles (194 ± 104.6 vs 147.73 ± 7.81 ; $p = 0.001$, respectivamente). El promedio de concentración sérica de colesterol total en los pacientes hipertensos fue 204.5 ± 62.26 , lo que significa un incremento estadísticamente significativo ($p = 0.05$) de 12.33% con respecto al promedio de los controles, quienes tuvieron una concentración de 182.06 ± 39.71 (cuadro 3).

En el cuadro 4 se muestran los resultados del perfil de lípidos en los pacientes hipertensos agrupados por género. Tal como puede observarse existe una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres en todos los parámetros que corresponden al perfil de lípidos. En este caso se observó que el grupo de hombres con hipertensión arterial tuvo un promedio general de colesterol total y triglicéridos muy superior al de las mujeres. Así, la concentración de colesterol total en los hombres fue 214 ± 73.8 vs 198 ± 55.76 ($p = 0.0039$) que presentaron las mujeres. Además, los hombres tuvieron 45.4% más en su promedio de triglicéridos que las mujeres (232 ± 129.1 vs 159.5 ± 64.24 ; $p = 0.0098$, respectivamente).

Cuadro 2. Características generales de los pacientes hipertensos agrupados por género

Variable	Masculino promedio \pm DE (rango)	Femenino promedio \pm DE (rango)	p
n	31	25	
Edad (años)	53.44 ± 19.66 (18-86)	60.26 ± 14.53 (28-85)	ns
Peso (kg)	89.21 ± 20.36 (55-131)	70.88 ± 13.14 (52-108)	0.0001
Talla (m)	1.63 ± 0.14 (1.25-1.82)	1.57 ± 0.05 (1.46-1.65)	0.0425
IMC (kg/m ²)	32.45 ± 7.44 (24.82-52.9)	29.02 ± 5.59 (19.84-40.75)	0.0245
Presión sistólica (mm Hg)	157.5 ± 34.32 (128-300)	143.9 ± 19.41 (100-180)	0.0001
Presión diastólica (mmHg)	94.27 ± 18.22 (70-160)	87.13 ± 10.66 (70-120)	0.0001
Tiempo de evolución (meses)	71.26 ± 96.27 (0-360)	80.65 ± 65.36 (0-192)	ns

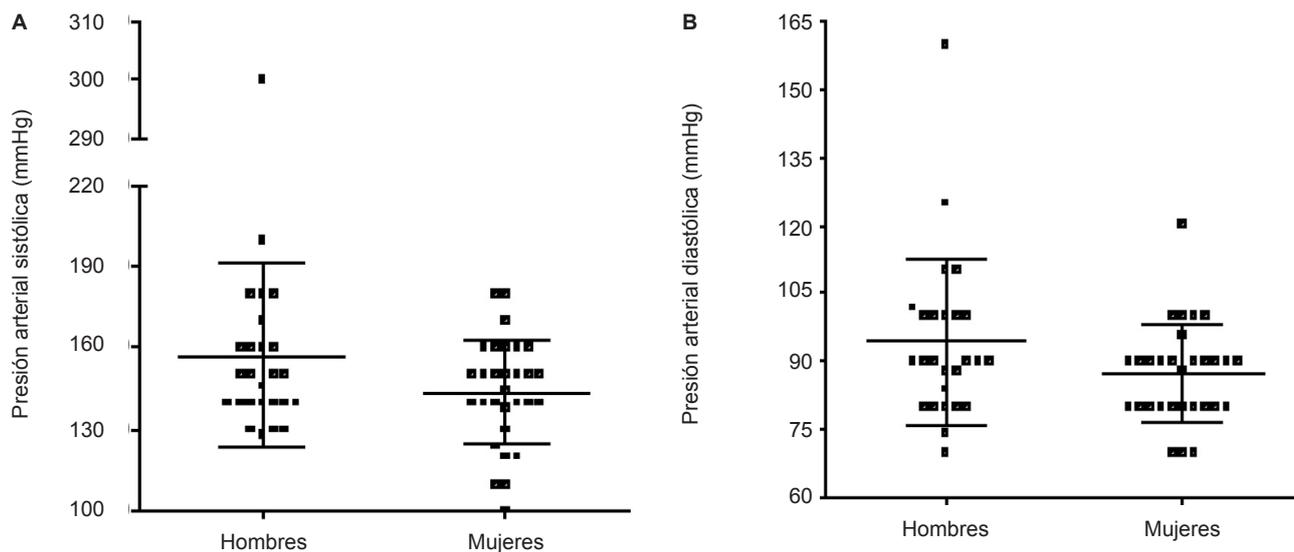


Figura 1. Distribución de los valores de la presión arterial sistólica (A) y diastólica (B) en hombres y mujeres con hipertensión arterial sistémica. Las líneas horizontales más gruesas en cada sección representan el valor promedio \pm DE para cada grupo.

Por el contrario, el grupo de mujeres hipertensas mostró mayores promedios en la concentración sérica de HDL, LDL y la relación LDL/HDL en comparación con el grupo de hombres hipertensos (cuadro 4). Existe un incremento estadísticamente significativo ($p = 0.0078$, para todos los casos) de 25.7%, 38.07% y 14.9%, respectivamente en los promedios de HDL, LDL y la relación LDL/HDL en el grupo de mujeres, en cuanto a los mismos parámetros para hombres.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad crónica-degenerativa que afecta a gran parte de la población del mundo, incluido nuestro país, y es una de las enfermedades más estrechamente vinculadas con la aterosclerosis.⁴

La hipertensión arterial sistémica se relaciona con aumento del riesgo de mortalidad por hemorragia, trom-

Cuadro 3. Resultado del perfil de lípidos determinado en el grupo control y los sujetos con hipertensión

Variable	Control promedio \pm DE (rango)	Hipertensos promedio \pm DE (rango)	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dL)	182.06 \pm 39.71 (110 - 245)	204.5 \pm 62.26 (122 - 347)	0.05
Triglicéridos (mg/dL)	147.73 \pm 7.81 (85 - 210)	194 \pm 104.6 (74 - 420)	0.001
HDL (mg/dL)	42.82 \pm 0.85 (40 - 58)	42.47 \pm 015.21(5 - 60)	n.s.
LDL (mg/dL)	102.49 \pm 4.64 (70 - 165)	130.10 \pm 42.07 (75 - 218)	0.04
LDL/HDL	2.39 \pm 0.53 (1.36 - 4.3)	3.03 \pm 0.75 (1.68 - 5)	0.032

Cuadro 4. Perfil de lípidos en hombres y mujeres con hipertensión arterial

Variable	Hombres promedio \pm DE (rango)	Mujeres promedio \pm DE (rango)	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dL)	214 \pm 73.80 (132 - 247)	198 \pm 55.76 (122 - 294)	0.0039
Triglicéridos (mg/dL)	232 \pm 129.10 (74 - 420)	159.5 \pm 64.24 (81 - 294)	0.0098
HDL (mg/dL)	37.89 \pm 18.31 (5 - 60)	47.63 \pm 9.42 (32 - 58.5)	0.0078
LDL (mg/dL)	108.2 \pm 28.36 (75 - 159)	149.4 \pm 44.02 (103 - 208)	0.0078
LDL/HDL	2.82 \pm 0.97 (1.68 - 5)	3.24 \pm 0.39 (2.74 - 3.72)	0.0078

bosis cerebral, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca y renal, entre otros.³

Nuestros resultados muestran una diferencia importante en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica entre géneros. Así, las mujeres hipertensas mostraron una diferencia de 1.09 veces menos en su presión sistólica y 1.08 veces menos en su presión diastólica en comparación con los hombres.

Por su parte, los hombres tuvieron un peso corporal 1.26 veces mayor e IMC 1.12 veces por arriba del que exhibieron las mujeres (cuadro 2). Estas diferencias en la presión arterial entre géneros también la reportaron Bautista y su grupo.⁸ Su reporte indica que la presión sistólica y diastólica fue mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en los sujetos menores de 60 años de edad. Sin embargo, cuando las mujeres eran mayores de 60 años de edad, ya no mostraron diferencias significativas en la presión arterial comparadas con la de los hombres. Este fenómeno de cambio en la presión arterial se presentó en nuestra población y obtuvimos un promedio de edad en los hombres hipertensos de 53.4 años y 60.2 en las mujeres.

Esta diferencia entre géneros, con respecto a la presión arterial en sujetos con hipertensión arterial sistémica, la reportaron previamente Martínez y sus colaboradores.¹⁰ Ellos comentan que esta diferencia puede deberse al hecho de que las mujeres de su población (Colima, México) practican ejercicio físico con mayor regularidad, porque se preocupan más por mantener una figura esbelta o porque cuidan más su salud, mientras que el hombre cuida menos su alimentación y es más sedentario.¹⁰

Por otro lado, diferente a lo señalado, el estudio de Akhtar y colaboradores¹³ no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las presiones sistólica y diastólica entre hombres y mujeres hipertensos; sin embargo, encontró una diferencia estadísticamente significativa en el IMC mayor a favor de las mujeres comparado con los hombres.¹³

La obesidad se reconoce como un factor que predispone la hipertensión arterial sistémica y la Organización Mundial de la Salud utiliza el IMC para clasificar las medidas antropométricas de los pacientes y reconocer los tipos de obesidad. Así, los límites de IMC son: *a)* 18-25 es peso normal; *b)* 25-30 sobrepeso; *c)* 30-35 sobrepeso crónico; *d)* 35-40 obesidad premórbida.¹⁵

Nuestros resultados muestran que los pacientes con hipertensión arterial sistémica tuvieron, en promedio, un

IMC 1.10 veces mayor que el de los controles (cuadro 1). Además, los hombres manifestaron un promedio de IMC 1.12 veces mayor que el de las mujeres (cuadro 2). Al respecto, Bautista y coautores⁸ señalan que por cada aumento de 10 kg en el peso corporal la presión sistólica y diastólica se incrementa 3.42 y 2.10 mmHg, respectivamente.⁸ También reportó que por cada aumento de una unidad en el IMC hay un aumento de 0.76 mmHg en la presión sistólica y 0.69 mmHg en la diastólica. Este estudio sugiere que la obesidad produce hipertensión arterial y resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Este estado metabólico aumenta la termogénesis, la cual es mediada a través del sistema nervioso simpático y estimula los receptores β -1 adrenérgicos del corazón y, a su vez, estimula los receptores alfa-1 adrenérgicos en los vasos sanguíneos, lo que en conjunto aumenta el gasto cardiaco y la resistencia periférica y favorece la aparición de hipertensión arterial sistémica.⁸

Es evidente que la obesidad es un factor de riesgo modificable para padecer hipertensión arterial sistémica mediante cambios en el estilo de vida que previenen esta enfermedad, como antes se sugirió.⁹

Por su parte, la obesidad se origina, principalmente, por la ingestión de alimentos con grasas saturadas, que son las que hacen que se eleven las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL, y disminuyan las concentraciones de HDL (dislipidemia).⁴ La dislipidemia trae como consecuencia la aterosclerosis que, a su vez, implica aumento del riesgo cardiovascular.⁴

Un estudio realizado por Núñez y sus colaboradores⁴ propone que son tres los factores para padecer aterosclerosis: dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial. Al respecto, puede decirse que nuestros resultados muestran que las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL de los pacientes con hipertensión arterial sistémica son mucho mayores comparadas con las encontradas en los sujetos del grupo control; excepto de las concentraciones de HDL en donde ambos grupos tuvieron el mismo promedio de concentración (cuadro 3).

Un estudio realizado en Bangladesh reporta el mismo patrón en las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos y LDL. Sus pacientes con hipertensión arterial sistémica mostraron mayores concentraciones de estos metabolitos en comparación con los controles.¹² Esos investigadores piensan que sus resultados quizá estén influidos por factores genéticos, como la alimentación

rica en grasa animal y falta de ejercicio, así como a la coexistencia de alteraciones metabólicas, como la diabetes mellitus o estrés agudo, la mayor edad, y el consumo de alcohol y tabaco.¹²

Nuestros resultados muestran mayor promedio en las concentraciones séricas del colesterol total y triglicéridos en los pacientes con hipertensión arterial sistémica del género masculino, en comparación con lo encontrado en el femenino. Esta diferencia es de 1.08 veces mayor para el colesterol total y 1.45 veces mayor para los triglicéridos (cuadro 4). Estos resultados contrastan con los reportados por Saha y colaboradores,¹² quienes encontraron que no existen diferencias entre género para esos metabolitos en los pacientes con hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, señalan que existe una diferencia entre géneros para esos metabolitos en su grupo control.

Lo anterior es congruente con lo reportado por Akhtar y coautores,¹³ quienes reportan que el perfil de lípidos (colesterol total, LDL y HDL) en sus pacientes con hipertensión arterial sistémica no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre géneros. Este resultado se obtuvo a pesar de que las mujeres hipertensas tuvieron una concentración de colesterol total y HDL mayor, en comparación con la de los hombres. Ellos atribuyen estas diferencias a que las mujeres de su comunidad tienen el hábito de comer durante la preparación de los alimentos para la familia y han tenido, en promedio, cinco hijos; lo que produce que los cambios hormonales en el embarazo y menopausia favorezcan la obesidad, que fue mayor en las mujeres que en los hombres.¹³

El índice aterogénico (LDL/HDL) es una relación que se usa para evaluar el riesgo de enfermedad coronaria. Está establecido que un índice mayor de 5 se considera de riesgo elevado, mientras que entre 2.5 y 5 es un riesgo moderado y menos de 2 es riesgo bajo.¹¹ Nuestros resultados muestran que el índice de riesgo aterogénico fue 1.27 veces mayor en los sujetos hipertensos comparado con los controles (cuadro 3). Los valores promedio obtenidos en el índice de riesgo aterogénico para los pacientes hipertensos indican un riesgo moderado pero, sorprendentemente, encontramos un índice 1.15 veces mayor en las mujeres hipertensas que en los hombres hipertensos. Esto puede deberse a que se obtuvo una concentración mayor en los valores de LDL y HDL de las mujeres, en comparación con los hombres (cuadro 4). Quizá este hallazgo se deba a la disminución en las concentraciones de estrógeno en las mujeres hiper-

tensas. Los estrógenos modulan las concentraciones de HDL y LDL, y su coexistencia en el organismo ejerce un efecto antiaterogénico, porque estas hormonas disminuyen las concentraciones de LDL y aumentan las de HDL.¹⁴ En nuestro estudio, el promedio de edad de las mujeres hipertensas fue de 60.2 años, lo que indica que la mayoría de las mujeres de nuestra población son postmenopáusicas, lo que les provoca la pérdida del efecto protector antiaterogénico otorgado por los estrógenos.

El estudio de Pereira y colaboradores menciona en sus resultados que encontró concentraciones de LDL aumentadas e índice aterogénico elevado en mujeres posmenopáusicas; por eso concluye que la menopausia es un factor que favorece la aparición de un patrón de lípidos aterogénico.¹⁴

CONCLUSIONES

Existe una diferencia importante en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica de hombres y mujeres. Las cifras de presión sistólica y diastólica son mayores en los hombres con hipertensión arterial sistémica comparadas con las de mujeres con el mismo padecimiento cardiovascular, que se igualan después de los 60 años de edad en unas y otros. El índice de riesgo aterogénico (LDL/HDL) de los pacientes tratados en nuestra comunidad es mayor en los hombres hipertensos, comparándolo con el índice de las mujeres hipertensas en edad reproductiva; pero puede igualarse o ser mayor en las mujeres posmenopáusicas. El grupo de población de este estudio es pequeño en comparación con los reportados por otros investigadores. Sin duda se requieren más estudios con mayor cantidad de pacientes que permitan confirmar nuestros resultados, conclusiones y establecer un perfil del paciente con hipertensión arterial sistémica en nuestra comunidad. Esto es importante porque las complicaciones provocadas directamente por la hipertensión arterial pueden desencadenarse más tempranamente en los pacientes sin educación adecuada para la salud; debemos instruirlos e informarles acerca de los factores de riesgo modificables, como bajar de peso mediante una dieta adecuada y hacer ejercicio. Estas medidas repercuten en menor riesgo de complicaciones que pongan en riesgo su vida.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Sr. Ramiro Enciso García, jefe del archivo clínico y a la Sra. Olivia Rolón Velásquez, auxiliar

del archivo clínico de nuestra institución por su valiosa colaboración para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Rosas M, Velásquez Monroy O, Pastelín G, Lara A, Tapia R, Attie F. Nueva visión de los factores de riesgo asociados con hipertensión arterial en México (análisis por consolidación conjuntiva). *Arch Cardiol Mex* 2004;74: S164-S178.
2. Velázquez O, Rosas M, Lara A, Pastelín G, Attie F, Tapia R. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2007;71(1):71-84.
3. Palma ME, Toledo FS, González AM, Pérez DN. Principales causas de muerte en pacientes hipertensos: Trienio 2003-2006. Hospital Enrique Cabrera. Congreso de Medicina Interna, 1998.
4. Núñez García MV, Ferrer Arrocha M, Meneau Peña TX, Cabalé Vilariño B, y col. Factores de riesgo aterogénico en la población de 19-39 años de dos consultorios de medicina familiar. *Rev Cub Invest Biomed* 2007;26(2):1-8.
5. www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/sistemas/aee00/info/jal/c14_05.xls
6. Vázquez E, García C, Merino A, Carrillo P. Algunos aspectos de la presión arterial en el área rural de Jalisco, parte II. *Salud Pública de México* 1981;23(1): 83-92.
7. Guerrero JF, Rodríguez M. Prevalencia de hipertensión arterial y factores asociados en la población rural marginada. *Salud Pública de México* 1998;40(4): 339-46.
8. Bautista LE, Vera Cala M, Villamil L, Silva SM, Peña IM, Luna LV. Factores de riesgo asociados con la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Bucaramanga, Colombia. *Salud Pública de México* 2002;44(5):399-405.
9. Huerta B. Factores de riesgo para la hipertensión arterial. *Arch Card Mex* 2001; 71(supp):S208-S210.
10. Espinoza-Gómez F, Ceja-Espíritu F, Trujillo-Hernández B, Uribe-Araiza T, Abarca P, Flores-Vázquez DP. Análisis de los factores de riesgo de la hipertensión arterial en Colima, México. *Rev Panam Salud Pública* 2004;16(6):402-7.
11. Martínez Lara E, Olivares Alvarado D, Mendoza Soto JC, Millán Juárez A. Dislipidemias e índice aterogénico elevado relacionado con el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev Sanid Milit Mex* 2005;59(1):1-4.
12. Saha MS, Sana NK, Shaha RK. FERUM lipid profile of hypertensive patients in the northern region of Bangladesh. *J Bio Sci* 2006;14:93-98.
13. Akhtar MS, Syeda MA, Naheed A, Nazir A. Study of blood pressure patterns versus serum lipid parameters in obese human subjects. *Med J Islam W Acad Sci* 2006;16(1):5-10.
14. Pereira G, Navarro D, Betancour V, Reyes A. Niveles de lipoproteína en mujeres de mediana edad. Informe preliminar. *Rev Cub Endocrinol* 1999;10(2):104-9.
15. www.cienciapopular.com/n/Medicina_y_Salud/Obesidad/Obesidad.php



Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas

Jesús Duarte Mote,* Rogelio F Espinosa López,** Salvador Díaz Meza,*** Graciela Sánchez Rojas,**** Víctor Enrique Lee Eng Castro,¹ Janet Mijangos Chávez,² Jorge Alberto Barragán Garfías³

RESUMEN

La arginina juega un papel de aminoácido precursor de óxido nítrico, una molécula producida en muchos tejidos a partir de la arginina, por medio de la óxido nítrico sintetasa. La arginina es un aminoácido semiesencial, con importantes funciones fisiológicas. En el endotelio vascular el óxido nítrico funciona como vasodilatador, es un agente antiaterogénico y antiagregante plaquetario. La óxido nítrico sintetasa tiene alta afinidad por su sustrato: la arginina. Ésta se encuentra en altas concentraciones en el endotelio. La funcionalidad de esta enzima está condicionada por variaciones en la concentración de arginina, producto de sus ingresos nutricionales, esto es, la "paradoja de la arginina". Sin embargo, la existencia de un inhibidor endógeno de la óxido-nítrico-sintetasa, conocido como dimetil-arginina asimétrica explica esta paradoja. El efecto de la arginina en el sistema inmunitario y su participación en la inmunonutrición en la evolución clínica de los pacientes críticamente enfermos, aún no se demuestra y requiere más investigación. Hasta que no haya más información, el soporte nutricional deberá focalizarse primariamente en prevenir deficiencias nutritivas, más que hacer inmunomodulación en estos enfermos. Los radicales libres juegan un papel importante en las complicaciones de pacientes críticos. Lo normal es que estos radicales libres sean neutralizados por antioxidantes, como las vitaminas C, E y otras enzimas, como la superóxido dismutasa. La disfunción endotelial representa un gran riesgo cardiovascular.

Palabras clave: arginina, óxido nítrico, óxido nítrico sintetasa, disfunción endotelial.

ABSTRACT

Arginine has a role as an amino acid precursor of nitric oxide, a molecule produced from arginine in many tissues by nitric oxide synthase enzyme. Arginine is a semi-essential amino acid with major physiological functions. Within the vascular endothelium, nitric oxide behaves as a vasodilator, antiatherogenic and anti-plaque aggregation agent. Nitric oxide synthase has high affinity for its substrate, arginine, which is found in high levels in the endothelium. Its functionality is conditioned by variations in levels of arginine, due to nutritional intake. This is the so called «arginine paradox». However, the existence of an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, known as asymmetric dimethylarginine, has been recently demonstrated and explains this paradox. Arginine's effect on immune system, and its roles in immunonutrition in clinical path of critically ill patients, remains unproven and needs further study. Until more information will be available, in these patients nutritional support should focus primarily on preventing nutritional deficiencies rather than on immunomodulation. Oxygen-derived free radicals play an important role in the development of disease in critically ill patients. Normally, antioxidants such as vitamin C, E or enzymes such as superoxide dismutase neutralize oxygen free radicals. The endothelial dysfunction represents a great cardiovascular risk.

Key words: arginine, nitric oxide, nitric oxide synthase, endothelial dysfunction.

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.
*** Jefe de la División de Medicina Interna.
**** Enfermera especialista en terapia intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos.
¹ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM.
** Jefe del servicio de Medicina Interna. Hospital Central Norte PEMEX.
² Residente de tercer año de Cardiología Clínica. Centro Médico la Raza IMSS.
³ Residente de tercer año de Reumatología. Centro Médico La Raza IMSS.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote.
E-mail: jesusdm3@yahoo.com.mx
Recibido: julio, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG y col. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. Med Int Mex 2008;24(6):397-406.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Durante mucho tiempo se consideró al endotelio como una simple barrera, ahora se conocen muchas funciones desempeñadas por esta capa mono celular. El endotelio sano regula la función plaquetaria, el sistema de coagulación, modula el tono vascular, controla la proliferación de las células musculares lisas locales y recluta células sanguíneas. El endotelio enfermo pierde, prácticamente, todas estas características. La aterosclerosis es el clásico ejemplo histopatológico de endotelio enfermo, con todas sus repercusiones.

La disfunción endotelial la provocan múltiples factores, como: las infecciones, la dislipidemia, el desequilibrio del estado de óxido-reducción local, las turbulencias sanguíneas, etc.

Si bien es posible que el endotelio reaccione rápidamente a estas agresiones, lo común es que la expresión de diferentes proteínas génicas para la adaptación se realice a largo plazo: esto provoca problemas en la síntesis de diferentes productos endoteliales que altera el equilibrio en la vaso-regulación y provoca una serie de alteraciones que culminan en problemas de la perfusión locales y sistémicos.^{1,2}

Uno de los productos más importantes de síntesis del endotelio es el óxido nítrico (NO). El óxido nítrico es un gas de vida media ultracorta (seis milisegundos) que se produce en el endotelio; es el principal responsable de mantener un estado de vasodilatación regulado.² En los primeros estudios realizados en 1980 por Furchgott y Zawadzki³ se le denominó factor relajante derivado del endotelio y se demostró su importancia cardiovascular, motivo por el que se escogió como la molécula del año en 1992 por la revista *Science*. En 1998 los precursores de este importante descubrimiento (Ferid Murad, Robert Furchgott y Louis Ignarro) ganaron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología.

El óxido nítrico se forma a partir del grupo guanidilo que se encuentra en la L-arginina en el endotelio vascular, por medio de un grupo de enzimas óxido-nítrico-sintetasa, de las que a la fecha se han encontrado tres tipos: *constitucional* (eNOS), *neuronal* (nNOS) que es dependiente del calcio, e *inducible* (iNOS) que es independiente del calcio y estimulada, principalmente, por el factor de necrosis tumoral (FNT) y diferentes interleucinas.

Después que se forma el óxido nítrico, se difunde a través del endotelio y principalmente se une al grupo Hemo de

la guanilato ciclasa, favoreciendo la conversión de guanosintrifosfato (GTP) a guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) que finalmente favorece la relajación vascular.^{1,2}

METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO

La síntesis de óxido nítrico y su efecto vasodilatador se basa en la generación de GMPc, y se hace en respuesta, principalmente, de la existencia de bradicininas o acetilcolina o, bien, como respuesta a diferentes citocinas.

Además de la regulación en la vasodilatación que ocasiona el óxido nítrico, tiene otro tipo de funciones: regula la expresión de células musculares lisas vasculares, tiene un efecto antiagregante plaquetario y evita la adhesión leucocitaria local.

La síntesis de óxido nítrico depende de la familia de las NOS cuyos cofactores de función son, principalmente, enzimas como tetrahidrobiopterina (BH₄), nicotinamidonucleótido reducido (NADH), flavinadeninucleótido (FAD), además de la participación del grupo Hem y la calmodulina. El sustrato básico de la NOS es la arginina, el metabolismo de la arginina toma dos principales caminos, dependiendo de las concentraciones que se encuentren (esto es muy importante cuando la arginina se convierte en un aminoácido condicionalmente esencial). Las concentraciones de arginina y los requerimientos tienen una función bimodal. Con concentraciones de arginina adecuados para las necesidades de la NOS se produce sin problema óxido nítrico con todos los efectos mencionados. Sin embargo, si las concentraciones son menores o, bien, la necesidad de sustrato se incrementa de tal manera que no puede hacerse frente a esta situación, entonces el metabolismo de la arginina no termina produciendo óxido nítrico sino peroxinitrilo, explicado esto último por el incremento importante en la generación de radicales libres en prácticamente todas las enfermedades que cursan con disfunción endotelial, como la sepsis (figura 1).

En la síntesis de óxido nítrico pueden participar otros aminoácidos, además de la arginina, como el glutamato que activa la función de la NOS en las neuronas, o la glutamina que inhibe la síntesis de óxido nítrico endotelial.

En la síntesis de óxido nítrico influyen otros factores. La ingestión importante de grasas saturadas en los alimentos disminuye la síntesis de óxido nítrico. Las concentraciones elevadas de colesterol pero, sobre todo, la mayor coexistencia en las LDL oxidadas, alteran de forma

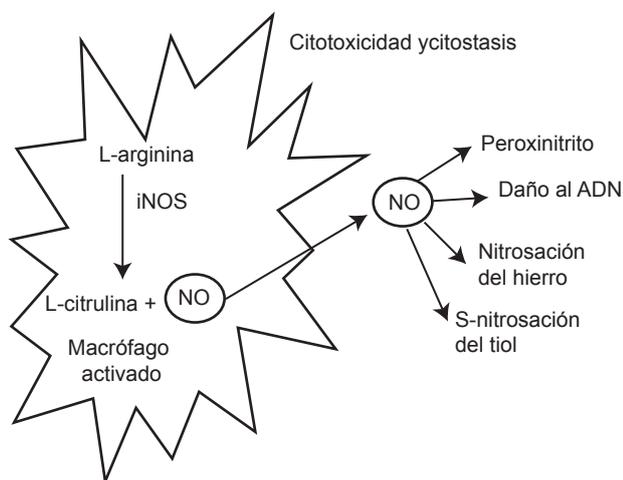


Figura 1. Efectos inflamatorios del óxido nítrico.

importante el metabolismo del óxido nítrico a través de diferentes rutas:

- Inhiben el transporte de arginina del plasma a la célula endotelial.
- Disminuye la actividad de la eNOS (mediante la formación de la caveolina 1).
- Interfiere en la expresión de la eNOS.
- Incrementa las concentraciones locales de dimetil-arginina asimétrica (ADMA) que funciona como un inhibidor competitivo de las rutas metabólicas de la arginina.
- Disminuye las concentraciones de tetrahidrobiopterina (BH4), cuya función es facilitar la síntesis de óxido nítrico.

Las vitaminas con función antioxidante también influyen en el metabolismo del óxido nítrico, evitando la oxidación de las LDL. La vitamina C evita la oxidación de la tetrahidrobiopterina (BH4) mejorando su función enzimática. La vitamina E favorece la síntesis de BH4. La vitamina A, por su parte, disminuye las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica (ADMA) y aumenta la expresión de la arginina-dimetil-amino-hidrolasa (DDAH), favoreciendo su eliminación. Más adelante se profundizará en el metabolismo de la arginina. Finalmente, la homocisteína limita la función de la DDAH e incrementa las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica.

El adecuado funcionamiento de la eNOS, cuya principal acción es mantener al endotelio funcionando normalmente

y sano, está influido por varios compuestos, como las concentraciones de calcio, calmodulina, y la propia actividad del grupo Hem. Las concentraciones de estradiol y los fitoestrógenos (contenidos en la soya) también favorecen el buen funcionamiento de la eNOS.

El alcohol tiene una acción dosis dependiente (que también explica su función cardioprotectora relacionada con la dosis consumida). La ingestión de cantidades grandes (más de 30 g/día) de alcohol inhibe la función de la eNOS, mientras que cantidades bajas la estimulan.^{1,2,4,5}

ÓXIDO NÍTRICO Y CARDIOPROTECCIÓN

El óxido nítrico también participa en la cardioprotección durante eventos graves, al favorecer la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), participa en esa expresión la acción del factor nuclear κ - β (FN κ β). La enzima participante en este aspecto es la iNOS, esperable al encontrarse en dichos procesos una liberación importante de citocinas.

Esta misma situación explica la disfunción miocárdica observada en pacientes críticamente enfermos, sobre todo los que cursan con sepsis grave o choque séptico.⁴ Aunque la incidencia es difícil de determinar, es muy probable que incluso 50% de los pacientes con choque séptico cursen con disfunción miocárdica definida por una FEV baja. No existe evidencia estructural que explique esta disfunción. Es muy probable que esto sea secundario a problemas microcirculatorios coronarios, o a una disfunción mitocondrial.⁶

Disfunción endotelial y riesgo coronario

Las alteraciones vasodilatadoras dependientes del endotelio demostradas mediante la administración de acetilcolina, conforman la base de muchas enfermedades que contribuyen al riesgo cardiovascular, como la aterosclerosis, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.

La disfunción endotelial secundaria a un traumatismo local, sepsis o alteración del equilibrio de óxido-reducción local, determina alteraciones vaso reguladores importantes que culminan en disfunción orgánica múltiple.^{4,5,6}

L-arginina

Metabolismo

La L-arginina funciona como un aminoácido condicionalmente esencial. Tiene una participación decisiva en

la síntesis proteica, funciona como sustrato en el ciclo de la urea, además de participar de forma importante en la síntesis de óxido nítrico; es capaz de favorecer la secreción de diversas hormonas, como la insulina, glucagón, catecolaminas, prolactina y hormona de crecimiento, esto explica la utilidad del apoyo nutricional con compuestos ricos en l-arginina, en pacientes catabólicos.

La síntesis de arginina se efectúa, principalmente, en los riñones, derivada del metabolismo de la citrulina, que proviene del intestino. La degradación de la arginina depende de las arginasas que son de dos tipos principales: la tipo I, que se encuentra en el hígado, cuyo producto final es la urea vía el amonio; y la arginasa tipo II, de tipo mitocondrial, responsable de la degradación intracelular de la arginina y de la producción final de la hidroxiprolina, aminoácido indispensable para los procesos de cicatrización. Otra vía metabólica de la arginina es la producción de óxido nítrico por medio de los diferentes tipos de NOS.⁶⁻¹¹

Funciones

La l-arginina realiza una serie de funciones que dependen de sus productos finales: producción de hidroxiprolina y síntesis de óxido nítrico.

La participación en los procesos de cicatrización depende de las concentraciones de l-arginina; su capacidad de inmunomodulación está ampliamente demostrada, tan es así que es uno de los constituyentes importantes de la inmunonutrición.

A pesar de que en pacientes traumatizados, quemados y quirúrgicos no sépticos ha demostrado su utilidad, en pacientes críticamente enfermos no quirúrgicos y en los que padecen sepsis, la ventaja de la administración de la arginina sigue en entredicho, incluso algunos autores la consideran mortal.

En los procesos de inflamación y en la activación del sistema inmunitario, la participación de la arginina se conforma al estimular a la mayor parte de las células inmunológicas, sobre todo macrófagos, esto por la síntesis de óxido nítrico. La acción inmunológica del óxido nítrico tiene una respuesta bimodal; dependiendo de las concentraciones de óxido nítrico será la respuesta obtenida. Si las concentraciones de óxido nítrico son bajas, se favorece la mitogénesis de los linfocitos T. Por el contrario, si son altas el efecto es inhibitorio. Esto explica el periodo de inmunoparálisis

que cursan muchos de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

Los macrófagos juegan un papel inmuno-modulador muy importante, porque expresan principalmente la iNOS.

La sepsis tiene como característica sobresaliente la disfunción endotelial grave. En la primera fase la acción de la eNOS disminuye y provoca déficit en la cantidad de óxido nítrico con todas sus consecuencias endoteliales.

Durante los procesos inflamatorios, los macrófagos tienen a su cargo una función básica de organización celular (inmunomodulación) y regulan las funciones propias de las células implicadas en el proceso inflamatorio.^{12,14}

La actividad de la iNOS favorecida en los procesos inflamatorios graves explica la poca utilidad de los suplementos con arginina, a diferencia de padecimientos sin una base inflamatoria importante. Es decir, la administración de arginina a pacientes quirúrgicos con un proceso inflamatorio subyacente leve, tiene efectos favorables, no sucede de esta forma en procesos en los que la expresión de la iNOS está muy marcada, como en los pacientes con sepsis e insuficiencia multiorgánica, en quienes la prescripción de arginina ha demostrado incrementar la mortalidad.^{12,13} La arginina, por sí misma, incrementa la cantidad de citocinas pro inflamatorias y la producción de óxido nítrico, porque la afinidad de la iNOS por la arginina es mucho mayor que sus contrapartes.

La sobreproducción de óxido nítrico por la iNOS mantiene un estado de vasodilatación en la macro-circulación, pero la disminución en la actividad de la eNOS hace que disminuyan las concentraciones de óxido nítrico en la micro-circulación, lo cual afecta la perfusión órgano-terminal. Estos problemas de perfusión local incrementan la generación de radicales libres y alteran el equilibrio de óxido-reducción. Estos problemas culminan en mayor degradación de óxido nítrico metabolizándolo a peroxinitrilo,^{12,13} lo que mantiene y multiplica el proceso inflamatorio local que ocasiona mayor lesión endotelial (figura 2).

El choque séptico altera el metabolismo de la arginina.

La disminución de la síntesis de óxido nítrico a partir de la eNOS observada en la sepsis, pese a que exista suplemento con arginina, puede explicarse por:

- 1) Acoplamiento de la NOS con otras enzimas que afectan el metabolismo de la arginina.

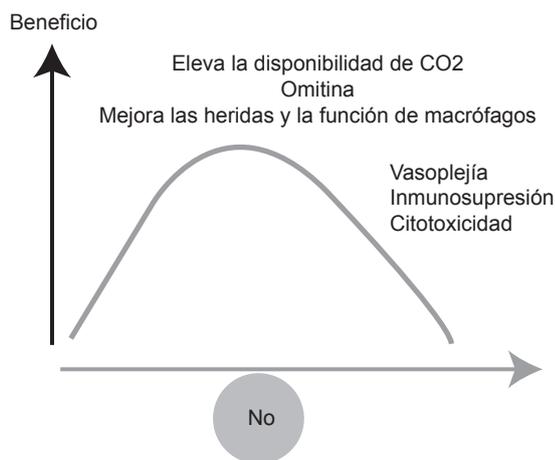


Figura 2. Efectos del óxido nítrico de acuerdo con las concentraciones séricas en el tiempo.

- 2) Los efectos de las endotoxinas bacterianas y las citocinas del huésped en el transporte catiónico intracelular, que limitan la disponibilidad de calcio (eNOS y cNOS son dependientes del calcio).
- 3) Incremento de inhibidores endógenos de la eNOS, como la dimetilarginina asimétrica, un bio-producto del metabolismo proteico.¹⁰⁻¹³

Óxido nítrico como radical libre (figura 3)

Los radicales libres son moléculas que se distinguen por la coexistencia de uno o más electrones no apareados en

sus órbitas más externas; esto los hace muy inestables. Se producen, principalmente, por el metabolismo del oxígeno y nitrógeno, que sobre todo son derivados del metabolismo del óxido nítrico.

Las especies de radicales libres de oxígeno (ROS) son, principalmente: superóxido, peróxido de hidrógeno, radical oxígeno y los grupos hidroxilo (OH). Las especies reactivas de nitrógeno más relevantes son: peroxinitrilo y el óxido nítrico, de los cuales el primero se genera durante la hipoxia y causa lesiones por reperfusión en las células.¹⁴⁻¹⁹

En condiciones normales, los radicales libres derivados del oxígeno se producen, la mayor parte, en los leucocitos y la cadena respiratoria mitocondrial, para señalización intercelular y como mecanismo de defensa. Estos radicales libres provocan daño celular al favorecer la expresión del factor nuclear $\kappa\text{-}\beta$ (FN $\kappa\beta$).

Los radicales libres derivados del nitrógeno siempre se producen en estado de óxido-reducción anormal, con un endotelio enfermo y con problemas de perfusión. Aunque la formación de radicales libres derivados del nitrógeno pudiera tener una función benéfica en ciertas circunstancias, como sucede con los radicales libres derivados del oxígeno en las diferentes funciones inmunológicas, la mayor parte de sus efectos son mortales.¹⁴

Sin embargo, no todas las funciones de los radicales libres son nocivas. También realizan funciones decisivas

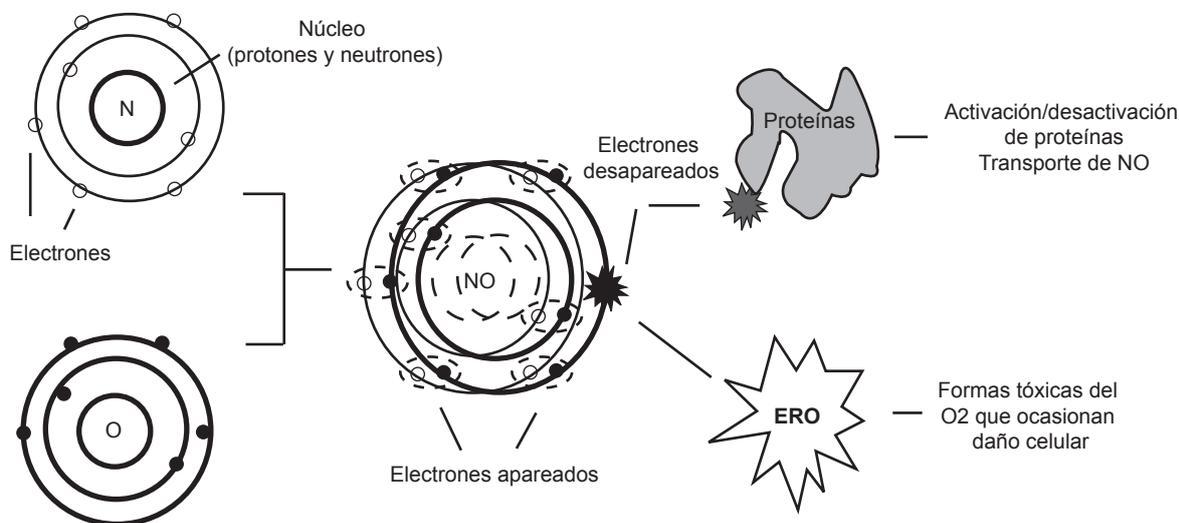


Figura 3. Óxido nítrico como radical libre.

(los derivados del oxígeno y del nitrógeno) en la función reproductora femenina, particularmente en el desarrollo folicular, la ovulación y en la fase final de implantación del óvulo fecundado, además de favorecer el mantenimiento del embarazo.²⁰⁻²² En cambio, en problemas locales de perfusión, como sucede en los hipertensivos asociados al embarazo, en el retraso del crecimiento intrauterino y, en general, en el síndrome de insuficiencia placentaria, la producción de radicales libres es mucho mayor y ocasiona disfunción endotelial sistémica.¹⁵⁻¹⁹

Luego de la síntesis, el óxido nítrico, en un medio con estado de óxido-reducción adverso, se convierte en peroxinitrilo, que es un compuesto muy reactivo y con altos efectos en la peroxidación de las membranas celulares, sobre todo en el endotelio. La formación de peroxinitrilo observada en la disfunción endotelial mantiene los problemas de óxido-reducción local, lo que a su vez conserva la formación de más peroxinitrilo. Este último no sólo preserva la lesión endotelial, sino que prácticamente la multiplica, lo que hace que permanezca un estado proaterogénico y protrombótico. Esto explica el incremento del factor de riesgo cardiovascular coexistente en las distintas enfermedades, como: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperhomocistinemia, insuficiencia renal, preeclampsia, etc.

Las alteraciones del equilibrio del estado de óxido-reducción locales afectan las concentraciones de varias enzimas, como: tetrahidrobiopterina (BH4), nicotinaminoducleótido reducido (NADH), flavinadeninducleótido (FAD) y compuestos como el grupo Hemo y calmodulina.

El ácido ascórbico funciona como un regenerador de óxido nítrico muy eficiente, al funcionar como quelante de los radicales libres. En los pacientes con sepsis grave o choque séptico y en los pacientes con insuficiencia multiorgánica se han demostrado concentraciones críticamente bajas de ácido ascórbico.

En pacientes con más de 30% de superficie corporal total quemada se observa disfunción endotelial importante, que explica los altos índices de mortalidad en este grupo de pacientes. En trabajos recientes la administración de dosis altas de ácido ascórbico ha provocado disminución de la cantidad de volumen a administrar en la fase de compensación inicial de estos pacientes: se logran perfiles hemodinámicos favorables de forma temprana y disminución en la incidencia de insuficiencia multiorgánica. Sin

embargo, aún no existe una dosis establecida de ácido ascórbico sino varios esquemas terapéuticos que van de 74 mg/kg a 200 mg/kg en bolo.¹²⁻¹⁴

La “paradoja” de la arginina

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial. La cantidad necesaria en el organismo es mínima en relación con la cantidad existente. Sin embargo, durante procesos graves, sobre todo en la sepsis, no se alcanzan a satisfacer las necesidades de la arginina, pese a que las cantidades indispensables de ésta como sustrato para la eNOS son bajas. Después del descubrimiento de la dimetil-arginina asimétrica (ADMA) y del conocimiento de sus funciones, este problema quedó resuelto.

La dimetil-arginina asimétrica se comporta como un inhibidor competitivo de la arginina. Las concentraciones de dimetil-arginina asimétrica están aumentadas en pacientes con enfermedades en cuyo fondo fisiopatológico prevalece disfunción endotelial (insuficiencia renal, hipercolesterolemia, aterosclerosis e hipertensión).

Además del efecto inhibitorio directo, la dimetil-arginina asimétrica incrementa el nivel crítico de afinidad básica de la arginina para las NOS, dicho de otra forma, las NOS necesitan cada vez más sustrato para formar óxido nítrico. De aquí que algunos enfermos se beneficien con la toma de suplementos de arginina en los alimentos, como quienes padecen coronariopatías, vasculopatía periférica o aterosclerosis.

La dimetil-arginina asimétrica se origina a partir de la hidrólisis de proteínas nucleares previamente metiladas, implicadas en el metabolismo del ARN, las enzimas responsables de esta función son las arginina-metiltransferasas. La dimetil-arginina asimétrica la degrada la dietil-arginina-dimetil-amino-hidrolasa (DDAH).

Las concentraciones de DDAH suelen estar disminuidas en los pacientes con insuficiencia renal, padecimiento que también se caracteriza por un incremento importante en la generación de radicales libres derivados del metabolismo del oxígeno que, a su vez, incrementa la producción de peroxinitrilo, que es un radical libre derivado del nitrógeno vía NOS. Las LDL oxidadas y las concentraciones elevadas de homocisteína disminuyen las concentraciones de DDAH; en conclusión: aumenta la producción de ADMA y disminuye su catabolismo.

Por último, toda esta cascada de eventos hace que disminuya la síntesis de óxido nítrico a nivel local, dis-

minución competitiva de su acción e incremento de su catabolismo.

Durante la sepsis existen alteraciones en el metabolismo de la arginina relacionados con la gravedad del proceso inflamatorio. La producción, de novo, de arginina vía citrulina disminuye a un tercio de lo normal, principalmente por disminución en la síntesis renal. La actividad de la arginasa se incrementa incluso cuatro veces, sobre todo en los macrófagos como respuesta al estímulo de la iNOS, por medio de las citocinas, lo que culmina en baja producción de óxido nítrico dependiente de la eNOS (básicamente se afecta la producción de óxido nítrico derivado de la eNOS (NOS₃) y nNOS (NOS₁)). Sin embargo, la iNOS (NOS₂) se sobreactiva por el estímulo ocasionado por las citocinas, lo que origina incremento de la producción de óxido nítrico en la macrocirculación, manteniendo un estado de vasodilatación, pero afectándose la microcirculación por falta de síntesis de óxido nítrico en este sitio, que provoca serios problemas de perfusión órgano-terminales.

Si bien siempre se ha aceptado que la sobreproducción de óxido nítrico en la sepsis secundaria a la sobreestimulación de la iNOS por la existencia de citocinas (sobre todo FNT, IL-1, IL-2, e interferón γ), en estudios realizados en modelos animales se ha comprobado que también participa el riñón en esas altas concentraciones de óxido nítrico, los nitratos se excretan por la orina, y las concentraciones de óxido nítrico correlacionan de forma inversa con el filtrado glomerular.⁷⁻¹⁵

La sobreproducción de óxido nítrico por medio de la iNOS tiene una función importante en el mantenimiento de la perfusión sistémica, la inhibición de la iNOS mediante antagonistas selectivos produce perfiles hemodinámicos adecuados en menor tiempo que los controles. Sin embargo, la mortalidad por complicaciones cardiovasculares es más notoria. La actividad de la iNOS representa un mecanismo de defensa que intenta preservar la perfusión sistémica.⁸⁻¹²

En estados inflamatorios graves la producción de óxido nítrico por medio de la iNOS mantiene la perfusión sistémica en la macro circulación. La eNOS mantiene la microcirculación, que casi siempre está afectada por la disminución de la producción de óxido nítrico al inhibirse la eNOS por las citocinas. Esto ocasiona los problemas microcirculatorios de perfusión observados en pacientes con sepsis y explica que se mejore la evolución de pacientes en quienes es posible provocar cierto grado de vasodilatación

con medicamentos donadores de óxido nítrico durante la reanimación de los estados de choque, sobre todo el de tipo séptico.⁷⁻¹⁵

La activación del sistema inmunitario depende, en gran medida, de las concentraciones de óxido nítrico. La curación de heridas depende de las concentraciones de arginina, ambas se deterioran cuando las concentraciones de arginina son bajas (por la disminución de las concentraciones de hidroxiprolina sintetizada en el caso de la cicatrización) en pacientes con sepsis. Existe una correlación directa entre las concentraciones bajas de arginina y la probabilidad de mortalidad en la sepsis.¹⁵

En resumen, las bajas concentraciones de arginina en los pacientes con sepsis provocan: disfunción endotelial, catabolismo importante, problemas en la cicatrización de heridas y mala evolución. Sin embargo, en algunos estudios la administración de arginina a pacientes sépticos ha incrementado la mortalidad. Entonces ¿qué debe hacerse? Es aquí donde el ácido ascórbico puede constituir una posible solución.

Ácido ascórbico como regenerador del óxido nítrico

El aumento local del estrés oxidativo altera la función endotelial y sobreexpresa diferentes genes proinflamatorios, con disminución importante de la disponibilidad de óxido nítrico endotelial, sobre todo por aumento de su degradación a peroxinitrilo cuando coexiste un estado de óxido-reducción desfavorable. La regeneración y protección contra la degradación del óxido nítrico se logra mediante el aporte de cantidades mili molares de ácido ascórbico. Sin embargo, estas cantidades sólo pueden conseguirse mediante la administración de dosis suprafisiológicas parenterales de vitamina C (figuras 4 y 5).

Las macrodosis de vitamina C ayudan a competir con los radicales superóxido, mediante la quelación de los mismos, lo que mejora la biodisponibilidad del óxido nítrico. Las funciones del ácido ascórbico para mantener la función del óxido nítrico se basan en:

- 1) Disminución de la oxidación de las LDL.
- 2) Quelación del ion superóxido intracelular.
- 3) Favorecer la liberación de óxido nítrico a partir de los S-nitrosothioles.
- 4) Reducción directa del nitrito a óxido nítrico.
- 5) Aumentar la síntesis de óxido nítrico endotelial.

Las dosis altas administradas de vitamina C inhiben la función de la iNOS. En modelos animales la administración de dosis altas de ácido ascórbico previno la hiporreactividad vascular durante la sepsis.^{22,26}

Inocuidad de los suplementos de arginina en pacientes con sepsis

La administración de arginina se ha estudiado ampliamente, sobre todo conformando parte de la inmunonutrición. Su prescripción como sustrato único tiene menos investigación, y aunque la inmunonutrición (que obviamente contiene arginina como parte de los sustratos) ha probado ser de utilidad, esto sólo se ha observado en pacientes quirúrgicos sin una respuesta inflamatoria sistémica grave. La información actual parece indicar que la indicación de arginina a pacientes críticamente enfermos no quirúrgicos y, sobre todo, a pacientes sépticos, es dañina. En resumen, entre más respuesta inflamatoria tenga un paciente, es posible que la arginina no tenga efectos benéficos; sin embargo, aun esta conclusión no puede darse con firmeza. Los estudios en humanos son, primero, escasos y segundo, muy dispares en los resultados. La acción de la arginina depende no sólo de la gravedad del paciente, sino de la dosis y la vía de administración. Los complementos de arginina exógena estimulan la función de la eNOS, lo que mejora la microcirculación y la función endotelial; sin embargo, estos efectos sólo se consiguen cuando las concentraciones de arginina están disminuidas. Es importante considerar los factores agregados que deterioran la microcirculación que, con mucha frecuencia, coexisten en pacientes sépticos, como el edema, agregados leucocitarios y la disfunción mitocondrial.

Cuando hay déficit de arginina, la eNOS sufre un arreglo funcional, cambiando la función de la eNOS, de ser una generadora de óxido nítrico a generadora de anión superóxido, situación que puede revertirse con antioxidantes, sobre todo de ácido ascórbico y de la misma arginina que también funciona como antioxidante.

La arginina provoca un estado anabólico proteico, mejora la microcirculación, la función inmunológica e intestinal; además, funciona como antioxidante. Las ventajas de su prescripción a pacientes con sepsis grave o choque séptico aún no están suficientemente demostradas. Quizá en pacientes con estado inflamatorio sistémico grave, o desfavorable de óxido-reducción tenga más utilidad regenerar el óxido nítrico y evitar su degradación mediante la

restauración de las concentraciones séricas indispensables de ácido ascórbico.²¹⁻²⁶

REFERENCIAS

1. Martínez AO, Sánchez De Medina F. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Ars Pharm* 2004;45(4):303-17.
2. Bravo AME, Araujo AJM, Bustamante QA, Trujillo FJG. Toxicidad y efecto hipotensor de oxoborolidinona de L-arginina y su modulación por azul de metileno. Comparación con L-arginina, nitrito y nitrato. *Arch Cardiol Mex* 2001;71:193-98.
3. Sánchez GDJ, Villanueva LGC. Óxido nítrico en el sistema nervioso central. Neuronas nitrérgicas. *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 2004; 37(2):73-78.
4. Qianhong Li, Yiru Guo. Cardioprotection afforded by Inducible Nitric Oxide Synthase Gene Therapy Is Mediated by Cyclooxygenase-2 via a Nuclear Factor-B Dependent Pathway. *Circulation* 2007;116:1-8.
5. Rudiger A. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-608.
6. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *JPEN* 1990;14(5 suppl):226S-229S.
7. Barbul A. Arginine and immune function. *Nutrition*. 1990;6:53-58.
8. Cynober LA. *Amino Acid Metabolism and Therapy in Health and Nutritional Disease*. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1995;pp:364-68.
9. Zaloga GP. *Nutrition in Critical Care*. St Louis: Mosby, 1994;pp:107-12.
10. Joyce KS. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004;13:17-23.
11. Lira RV, Arredondo PR. Óxido nítrico: un héroe disfrazado de villano. *Elementos* 2004;53:11-17.
12. Joyce KS. *Op cit*.
13. Yvette CL. Exogenous arginine in sepsis. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S557-S63.
14. Mette MB. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S584-S590.
15. Sabatini L, Wilson C, Lower A, et al. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1027-34.
16. Sugino N, Nakata M, Kashida S, et al. Decreased superoxide dismutase expression and increased concentrations of lipid peroxide and prostaglandin F(2 alpha) in the decidua of failed pregnancy. *Mol Hum Reprod* 2000;6:642-47.
17. Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, et al. Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertil Steril* 1999;72:720-26.
18. Kasapinovic S, McCallum GP, Wiley MJ, et al. The peroxynitrite pathway in development: phenytoin and benzo_a_pyrene embryopathies in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1703-11.
19. Sajal Gupta, Ashok A. The Role of Oxidative Stress in Spontaneous Abortion and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Survey* 2004;62(5).

20. Hans KB. Antioxidant therapy in critical care. Is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]: S577-S583.
21. Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:1-12.
22. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21-30.
23. Lanone S, Taille C, Boczkowski J, et al. Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1611-17.
24. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, et al. Muscular contractile failure in septic patients: Role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2308-15.
25. Yeh CL, Hsu CS, Chiu WC, et al. Dietary arginine enhances adhesion molecule and T helper 2 cytokine expression in mice with gut-derived sepsis. *Shock* 2006;25:155-60.
26. Shingo Y. Mitochondria, endoplasmic reticulum, and alternative pathways of cell death in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35[Suppl.]:S488-S495.

Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidantes

Jesús Duarte Mote,* Rogelio F Espinosa López,** Salvador Díaz Meza,*** Graciela Sánchez Rojas,**** Víctor Enrique Lee Eng Castro,¹ Itzel Alejandra Díaz Cruz²

RESUMEN

La hipertensión arterial complica 5 a 10% de los embarazos y es la mayor causa de morbilidad y mortalidad materno-infantil. La preeclampsia es un problema hipertensivo del embarazo cuyas características sobresalientes son la implantación superficial y la inadecuada perfusión placentaria que está unida al aumento del estrés oxidativo. Los antioxidantes son importantes para mantener la integridad celular en un embarazo normal, al inhibir las reacciones de peroxidación y con ello proteger las enzimas, proteínas y células de la destrucción por peróxidos.

Palabras clave: preeclampsia, vitamina C y E, óxido nítrico, estrés oxidativo.

ABSTRACT

Hypertension complicates 5 to 10% of pregnancies and is a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Pre-eclampsia is a hypertensive pregnancy disorder characterized by superficial implantation and inadequate placental perfusion that has been linked to increased oxidative stress. Antioxidants are important to maintain cell integrity in normal pregnancies, by inhibiting peroxidation reactions, and thus protecting enzymes, proteins and cells of peroxide destruction.

Key words: pre-eclampsia, vitamin C and E, Nitric oxide, oxidative stress.

La preeclampsia complica, aproximadamente, 3 a 7% de todos los embarazos y sigue siendo una de las principales causas de muerte materno-infantil en todo el mundo.¹ Su causa se desconoce; sin embargo, la hipoperfusión placentaria y la disfunción endotelial conforman los dos hallazgos constantes que explican el curso de la enfermedad.^{2,3} El

proceso de invasión normal del sincitiotrofoblasto, que ocurre entre el día 12 y 15 de la implantación (proceso llamado placentación), crea un sistema placentario de alta capacidad y baja resistencia. Cuando se padece preeclampsia esa invasión no es adecuada y se conforma un sistema de baja capacidad y alta resistencia, con un estado de hipoperfusión placentaria crónica y sostenida.

Uno de los principales productos del endotelio es el óxido nítrico, que se encarga de mantener un estado de vasodilatación sistémica. Es el responsable de la disminución de las resistencias periféricas que se observan durante el embarazo normal.⁴ Uno de los principales hallazgos de la lesión endotelial y su consecuente disfunción es la alteración de la producción-disposición de óxido nítrico, que hace que aumenten las resistencias periféricas, la presión arterial sistémica y la sensibilidad a vasopresores.³⁻⁵

En la actualidad se conocen varias rutas fisiopatológicas que explican los hallazgos encontrados en la preeclampsia; sin embargo, la disfunción endotelial conforma un punto en común a todas estas vías. La disfunción endotelial tiene como características sobresalientes: alteraciones en la producción-disposición de óxido nítrico con alteraciones asociadas con el equilibrio de óxido-reducción (potencial Redox).⁴

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

*** Jefe de la División de Medicina Interna.

**** Enfermera especialista en Terapia Intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos.

¹ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios.

² Residente de tercer año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM.

** Jefe del servicio de Medicina Interna, Hospital Central Norte PEMEX.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote.

E-mail: jesusdm3@yahoo.com.mx

Recibido: julio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG y col. Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidantes. Med Int Mex 2008;24(6):407-13.

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

Es indiscutible la participación de la placenta en la preeclampsia. La disminución de los lóbulos placentarios, la anormal maduración de los vellosidades terminales, la reducción en la masa del sincitiotrofoblasto, con relativo exceso de citotrofoblasto, además de los múltiples infartos placentarios (hallazgos que traducen hipoperfusión sostenida) soportan la función de la placenta en la preeclampsia (figura 1).

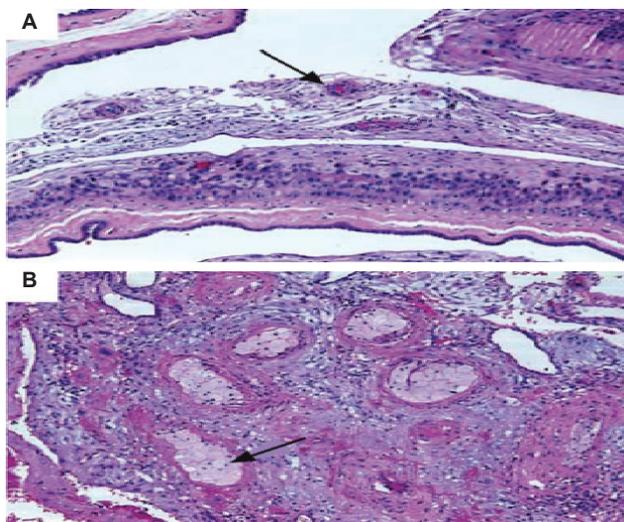


Figura 1. A y B. Datos de hipoperfusión sostenida que muestran la función de la placenta en la preeclampsia (modificada de Arun¹⁹).

La endoteliosis (lesión característica de la preeclampsia) es un hallazgo de disfunción endotelial observada en la preeclampsia. Las alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico influyen en la evolución de la preeclampsia al afectar la perfusión no sólo placentaria sino también sistémica.^{3,4}

FUNCIÓN DE LOS ANTIOXIDANTES

La función endotelial juega un papel central en el mantenimiento de la presión arterial. El endotelio secreta óxido nítrico, prostaciclina y endotelinas, que modulan el tono vascular. El óxido nítrico lo liberan los agonistas endoteliales, como la acetilcolina y la norepinefrina. También se libera cuando el endotelio se enfrenta a fuerzas que ocasionan estrés por cizallamiento.⁶

Cuando la producción-disposición de óxido nítrico está alterada, la respuesta hipertensiva vascular se hace más aguda, lo que ocasiona mayor lesión endotelial que cierra el círculo vicioso. La presión arterial alta (y el

estado de vasoconstricción) ocasiona estrés debido a las fuerzas de cizallamiento. Esta lesión endotelial promueve la expresión de marcadores inflamatorios, como las citoquinas, provoca que se expresen diferentes moléculas de adhesión endotelial, y mayor producción de endotelina 1. Estos cambios favorecen el aumento de la permeabilidad endotelial e inhiben la fibrinólisis, lo que culmina en la activación de la cascada de coagulación, que provoca la agregación plaquetaria que, a su vez, ocasiona los depósitos de fibrina que incrementan el proceso inflamatorio, perpetuando la lesión endotelial y el estado de vasoconstricción sistémico.^{6,7}

Se ha observado que el tabaquismo promueve, al principio, aumento en la producción de óxido nítrico. Las mujeres que fuman durante el embarazo tienen menos riesgo de preeclampsia (incluso ajustando el riesgo al índice de masa corporal, en relación con las mujeres que dejan de fumar antes del embarazo). Este hallazgo insiste en la participación del óxido nítrico en la evolución de la preeclampsia.^{7,8}

Las dificultades para producir óxido nítrico se explican por la disfunción endotelial y las alteraciones en su disposición debidas al desequilibrio de la óxido-reducción. Uno de los factores que llevan a la disfunción endotelial en la preeclampsia es el estrés oxidativo. Es ampliamente conocida la resistencia a la insulina que se padece durante el embarazo (sobre todo en los embarazos complicados con preeclampsia), lo que explica la elevación en las concentraciones de colesterol y triglicéridos, las alteraciones en el potencial Redox, la mayor oxidación de los lípidos que incrementan las alteraciones en el potencial Redox, que finalmente aumentarán la intensidad de peroxidación de lípidos.⁸⁻¹²

Los diferentes factores de riesgo cardiovascular comparten a la disfunción endotelial y el estrés oxidativo como característica común en todos ellos, lo que también sucede en la preeclampsia. La disfunción endotelial que sucede durante la preeclampsia, no desaparece con el término del embarazo. Se han identificado problemas en la generación de óxido nítrico endotelial, incluso 25 años después de que la paciente padeció preeclampsia. Así, las pacientes que padecieron preeclampsia tuvieron un riesgo dos veces mayor que las mujeres sin este antecedente, de morir por eventos cardiovasculares.^{11,12} La base inflamatoria de la disfunción endotelial explica la mayor expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria, situación que puede

limitarse con la toma de antioxidantes (vitaminas E, C y N acetil-cisteína, por ejemplo).^{8,9,12}

FISIOPATOLOGÍA

La disfunción endotelial ha ganado interés como anomalía fundamental de la preeclampsia. Los factores de riesgo para padecer preeclampsia son similares a los factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, etc.) y se caracterizan por la coexistencia de disfunción endotelial. De hecho, en las arterias placentarias se han observado lesiones ateroscleróticas cuya patogénesis es similar a la arteriopatía aterosclerótica.

Aunque se han propuesto muchos marcadores para predecir la enfermedad (detección de factores antiangiogénicos, bajas concentraciones de calcio urinario o hiperinsulinemia) el decisivo traslape de estos marcadores en mujeres que padecen preeclampsia y en las que no la sufren, así como el valor predictivo positivo bajo de estas medidas para la enfermedad, los hacen de poco valor práctico.

Seongho y sus colaboradores⁹ encontraron que no todas las mujeres con altas concentraciones de sFlt-1 y bajas de PlGF resultan con preeclampsia, incluso la padecieron mujeres con concentraciones bajas de sFlt-1. Esto sugiere la coexistencia de otros factores que quizá también afectan el desarrollo y expresión de la enfermedad.

La preeclampsia es una alteración hipertensiva marcada por la implantación superficial y la inadecuada perfusión placentaria, que se ha vinculado con incremento del estrés oxidativo. Éste es un estado donde el sistema antioxidante natural falla en la eliminación de especies de oxígeno altamente reactivo (ROS) que incluyen, ion superóxido, intermediarios de radicales libres, como el hidroxilo y el peroxinitrilo, producidos por la reducción paramagnética del oxígeno. La producción de oxígeno altamente reactivo en los sistemas biológicos puede ocurrir por una variedad de mecanismos: durante el metabolismo aeróbico normal de la fosforilación mitocondrial, la activación de la NADP (H) oxidasa, la xantinoxidasa (XO) y el citocromo P450.

El óxido nítrico ha demostrado que tiene un papel fundamental en la preeclampsia. El metabolismo del óxido nítrico depende de un endotelio sano, y un estado de oxido-reducción local adecuado; de la coexistencia de

algunos metabolitos elaborados de forma natural, como los análogos metilados de la arginina, que funcionan como inhibidores endógenos de las tres isoformas de la NOS.^{6,7}

La dimetil arginina asimétrica (ADMA) y la N mono-metil-L-arginina (L-NMA) compiten con la L-arginina, que conforma el sustrato básico de la NOS. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de dimetil arginina asimétrica son diez veces superiores que las de la L-NMA y, por tanto, de mayor relevancia médica. En contraste, el análogo metilado de la arginina, la dimetil arginina simétrica, no compete con la L arginina.

Durante la preeclampsia, las concentraciones plasmáticas maternas de dimetil arginina asimétrica son más altas.^{4,12-14} Savvidou y su grupo¹⁴ reportaron concentraciones elevadas de dimetil arginina asimétrica antecediendo a la aparición de la preeclampsia. Las concentraciones de dimetil arginina asimétrica fueron más altas durante las semanas 23-25 en mujeres que posteriormente tuvieron preeclampsia. Estas concentraciones también se encontraron elevadas en pacientes con resultado anormal del estudio Doppler de las arterias uterinas, incluidas las mujeres que posteriormente tuvieron restricción del crecimiento intrauterino en ausencia de preeclampsia (figura 2).

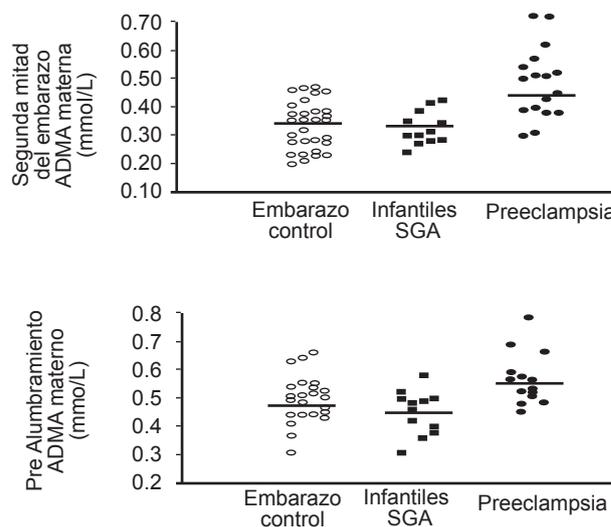


Figura 2. Las concentraciones plasmáticas de dimetil arginina asimétrica son mayores en la segunda mitad del embarazo y alumbramiento en mujeres con preeclampsia respecto de las control y con fetos menores para la edad gestacional. A. Concentraciones plasmáticas de dimetil arginina asimétrica en la segunda mitad del embarazo. B. Concentraciones plasmáticas de dimetil arginina asimétrica durante el prealumbramiento (modificado de Paul⁴; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

Estos hallazgos sugieren que las altas concentraciones de dimetil arginina asimétrica no están limitados a la preeclampsia y contribuyen a las condiciones fisiopatológicas de las alteraciones del embarazo caracterizadas por hipoperfusión placentaria.

La disfunción endotelial disminuye la tasa de síntesis de óxido nítrico, que a la postre perpetúa la lesión del endotelio. Las concentraciones elevadas de dimetil arginina asimétrica actúan como inhibidor endógeno de la NOS y contribuyen a la disfunción endotelial. Este mecanismo se observa también en la diabetes mellitus, en la hipercolesterolemia y en la obesidad.^{7-9,15} Además de alterar la síntesis de óxido nítrico, la dimetil arginina asimétrica promueve un desacoplamiento de la actividad enzimática de la NOS y, en vez de producir óxido nítrico, se convierte en una enzima generadora de superóxido.^{4,12}

La dimetil arginina asimétrica afecta la angiogénesis durante el embarazo y en la preeclampsia. Las acciones angiogénicas del VEGF, PlGF y el factor de crecimiento fibroblástico son influidas por el óxido nítrico.¹⁶⁻¹⁹ Estas acciones las afecta directamente la dimetil arginina asimétrica. La dimetil arginina asimétrica disminuye la expresión de los receptores para VEGF.

Es interesante especular acerca de la interacción entre factores proangiogénicos (VEFG, PlFG) y factores antiangiogénicos (ADMA, sFlt-1) en embarazos tempranos en relación con el riesgo de padecer preeclampsia. La causa de la elevación de las concentraciones de dimetil arginina en el embarazo se desconoce.^{4,12} La dimetil arginina deriva del catabolismo de proteínas que contienen residuos metil-arginina. Cuando las proteínas metiladas se catabolizan, sus residuos de arginina metilados se liberan a la circulación materna. La principal vía de degradación de la dimetil arginina es por medio de la dimetil-arginina-hidrolasa (DDAH), que se encuentra en dos isoformas (DDAH 1 y 2). La DDAH 2 se encuentra, principalmente, en el endotelio y la placenta. La disminución de la función de la dimetil-arginina-hidrolasa quizá sea la causa primaria de aumento en la cantidad de dimetil arginina.

El estrés oxidativo contribuye de manera muy importante en la fisiopatología de la preeclampsia. Este estrés oxidativo inhibe la función de la dimetil-arginina-hidrolasa, lo que hace que aumenten las concentraciones de dimetil arginina. En pacientes con preeclampsia, la función renal tiene problemas para eliminar la dimetil arginina. Esto significa que las altas concentraciones de

dimetil arginina se relacionan con la sobreproducción, disminución del catabolismo de ADMA y la menor excreción renal.^{4,11,12}

En pacientes con preeclampsia las concentraciones de dimetil arginina se elevan alrededor de la mitad del embarazo y permanecen en esa situación hasta el término del embarazo. Por sí misma, la dimetil arginina asimétrica afecta al endotelio e inhibe la angiogénesis. Los factores de riesgo cardiovascular tienen en común las alteraciones del endotelio con disfunción vascular y concentraciones elevadas de dimetil arginina asimétrica (hipertensión arterial sistémica, disfunción renal, inflamación, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, estrés oxidativo, obesidad) y funcionan también como factores de riesgo asociado con la preeclampsia.^{4,13}

La peroxidación de lípidos y el estrés oxidativo ocasionan cambios en el endotelio con la consecuente infiltración de macrófagos. En las arterias espirales de mujeres con preeclampsia se han encontrado macrófagos, lo que soporta la existencia de lesión endotelial en este sitio (también se han encontrado señales de aterosclerosis en las arterias espirales).²⁻⁴

En la disfunción endotelial hay un proceso inflamatorio subyacente sistémico. El plasma de mujeres con preeclampsia es capaz de activar el factor nuclear kappa-beta que representa el factor iniciador del proceso inflamatorio sistémico como tal. Promueve la síntesis de citocinas (proteína quimiotáctica de los monocitos, IL -8, IL -6)⁹⁻¹¹ y la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1), lo que mantiene el proceso inflamatorio sistémico (figura 3).

Estos mismos mecanismos participan en la génesis de la aterosclerosis (también se observa en las arterias espirales de mujeres con preeclampsia).^{9,20}

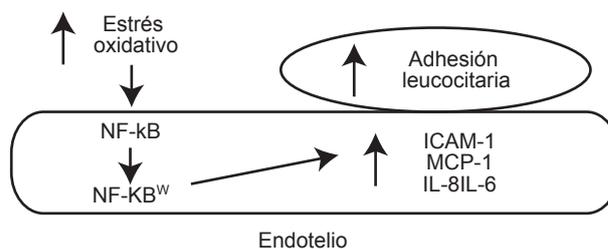


Figura 3. Mecanismos que desencadenan el aumento de la adhesión leucocitaria al endotelio en la preeclampsia (modificado de Seongho⁹).

Estudios con antioxidantes

La disfunción endotelial que se genera en la preeclampsia permanece debido a la coexistencia del estrés oxidativo. Esta alteración en el equilibrio de óxido reducción favorece la existencia de más radicales libres y menor disponibilidad de óxido nítrico.¹⁹

La vitamina E, además de quelar los radicales libres, es un potente inhibidor de la proteínasina (PKC). La proteínasina facilita la transcripción de la activación del factor nuclear kappa beta en proporción con el incremento en la expresión de la ICAM-1 y de las citocinas.^{9,20}

En diferentes escenarios clínicos se ha demostrado la utilidad de los antioxidantes, como sucede en el choque séptico, politraumatismo, quemaduras extensas, etc. Esta afirmación se fundamenta en el hecho de que promueven un estado redox adecuado, limitando la acción de radicales libres.

En las embarazadas se ha intentado el consumo de vitamina E y C como medida profiláctica de la preeclampsia, con resultados discordantes. Los estudios que soportan la eficacia de la administración de vitamina E y C para prevenir la preeclampsia son limitados. Los estudios publicados se centran en el consumo de antioxidantes por parte de la mujer embarazada con riesgo de preeclampsia.²⁰⁻²⁴

En un estudio con asignación al azar que incluyó a 283 mujeres con riesgo de preeclampsia establecido mediante estudio Doppler de las arterias uterinas anormal, o antecedente de preeclampsia, se encontró menor incidencia de ésta en el grupo que recibió antioxidantes. Además, los marcadores de disfunción endotelial y placentaria tuvieron una mejoría más evidente que el grupo de control.²¹ Sin embargo, otro estudio que incorporó a 109 pacientes no demostró ventaja alguna, aunque metodológicamente no es concluyente.²²

Otros estudios, lejos de demostrar ventajas con el tratamiento con antioxidantes encontraron más complicaciones (bajo crecimiento, acidemia fetal, hipertensión gestacional y mayor necesidad de antihipertensivos) sobre todo en pacientes con diabetes mellitus.^{23,24}

Para que el desarrollo normal de la placentación sea completo se necesita un medio rico en radicales libres locales. Estos hallazgos refieren la necesidad de un medio hipóxico inicial necesario para el desarrollo de la placenta

y del embrión. No obstante, este escenario no contradice la idea de la patogénesis de la preeclampsia; que es consecuencia de la toxicidad inducida por ROS originados durante un embarazo, que evoluciona con perfusión placentaria inadecuada.

En la preeclampsia, el continuo desarrollo del feto y la placenta a tensiones relativamente bajas de oxígeno engendra radicales libres y esto, junto con la insuficiencia enzimática regulatoria, provoca la toxicidad por ROS.

Por lo que se refiere a la prescripción de tocoferol como antioxidante, se han encontrado funciones que limitan el éxito que se esperaría encontrar. Interfiere con la señalización para el ciclo celular, favorece la producción de citocinas y evita el cambio inmunológico necesario para la adecuada placentación (de Th1 a Th2), además de limitar la expresión de receptores del factor de necrosis tumoral alfa necesarios para completar la placentación. Estos hallazgos explican la falta de utilidad de la vitamina E como profiláctico de la preeclampsia.²⁴ Sin embargo, hasta la fecha no se ha intentado la indicación parenteral de antioxidantes con finalidad terapéutica en las pacientes con preeclampsia. En la actualidad, no se considera prudente la prescripción rutinaria profiláctica de antioxidantes.

CONCLUSIONES

Si partimos de que la lesión endotelial con alteraciones en la producción de óxido nítrico observadas en la preeclampsia es la causa no sólo de que se perpetúe la lesión, sino del origen de las complicaciones de este síndrome. Las alteraciones en la síntesis de óxido nítrico se deben a una alteración en el equilibrio de óxido-reducción. El restablecimiento de este equilibrio mediante la quelación de radicales libres puede constituir una opción más de tratamiento, pero quizá con un mecanismo de acción más directo en cuanto a restablecer el equilibrio perdido en el sistema redox. De acuerdo con los efectos adversos en cuanto a la placentación, es posible que la indicación tardía de antioxidantes, sobre todo del tipo de la Vitamina C por tener la facilidad de aplicación parenteral, tenga mayor utilidad al administrarse a mujeres embarazadas con fines terapéuticos y no profilácticos (figura 4).

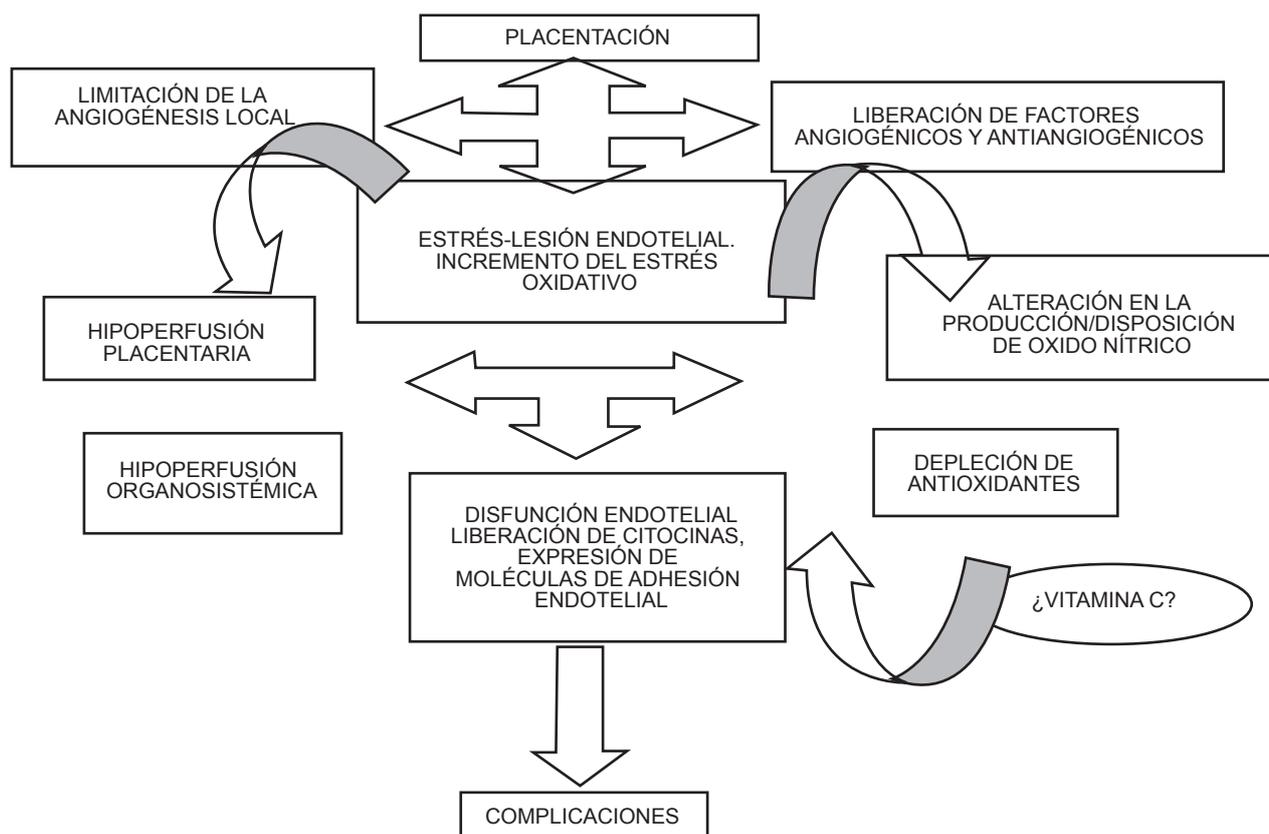


Figura 4. Fisiopatología de la preeclampsia.

REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin no. 33. *Obstet. Gynecol* 2002;99:159-61.
2. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 1997;272:R441-63.
3. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R29-45.
4. Paul DS. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:112.e1-112.e7.
5. Fangxian L. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 2007;396e1-396e7.
6. Vaughn CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-7.
7. Aggarwal M. Hypertensive crisis: Hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 2006;24:135-46.
8. Caren GS. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:157-71.
9. Seongho R. Increased leukocyte adhesion to vascular endothelium in preeclampsia is inhibited by antioxidants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:400.e1-400.e8.
10. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2032-37.
11. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Upper marker? *Circulation* 2004; 109:1813-8.
12. Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:551-6.
13. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:808-13.
14. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma

- concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003;361:1511-7.
15. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
 16. Cooke JP. NO and angiogenesis. *Atheroscler Suppl* 2003;4:53-60.
 17. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2604-9.
 18. Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong S, van Leeuwen PA. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 2002;303:131-7.
 19. Arun J. Antioxidants and the Prevention of Preeclampsia -Unresolved Issues. *N Engl J Med* 2005;354(17):1841-43.
 20. Carbonne B. Successful pregnancy with the use of nitric oxide donors and heparin after recurrent severe preeclampsia in a woman with scleroderma. *Am J Obstet Gynecol* 2007;e6-e7.
 21. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
 22. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:520-1.
 23. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet*; 2006;367:1145-54.
 24. Subhasis B. Is vitamin E a safe prophylaxis for preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1228-33.

Pseudoquiste suprarrenal gigante asociado con carcinoma papilar de tiroides. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Héctor Eloy Álvarez Martínez,* Carlos Jiménez Cervantes,** Soyla Socorro López ***

RESUMEN

Se comunica el caso de una mujer de 29 años de edad que acudió con síntomas abdominales crónicos. Con base en los resultados de estudios de imagenología se diagnosticó: lesión quística de la glándula suprarrenal izquierda. En el examen físico se le encontró, además, una lesión nodular en el lóbulo derecho de la tiroides. Ambas lesiones se resecaron quirúrgicamente y se diagnosticó pseudoquiste suprarrenal izquierdo y carcinoma papilar de la tiroides.

Palabras clave: pseudoquiste suprarrenal gigante, carcinoma papilar de tiroides.

ABSTRACT

We report a case of a 29-year-old woman admitted with chronic abdominal symptoms. Based on her image studies final diagnosis was left adrenal gland cystic lesion. A nodular injury in thyroid right lobe was found in physical examination. Both injuries were surgically resected and diagnosed as left adrenal pseudocyst and thyroid papillary carcinoma.

Key words: adrenal giant pseudocyst, thyroid papillary carcinoma.

Paciente femenina de 29 años de edad, sin antecedentes hereditarios o familiares de importancia. En agosto de 2004 acudió a consulta debido a un dolor abdominal difuso, de predominio en el flanco e hipocondrio derechos. Refirió náuseas y vómitos ocasionales, de contenido gástrico, sin cambios en el ritmo defecatorio o el peso corporal. Fue tratado con antiinflamatorios no esteroides y experimentó disminución transitoria del dolor.

En el examen físico se encontró que pesaba 85.1 kg, talla de 1.58 m, tensión arterial 110/80 mmHg, frecuencia cardiaca de 72 latidos por minuto, obesidad central, cuello con nódulo en el lóbulo derecho, fijo, duro e indoloro. Los campos pulmonares y el área cardiaca se observaron normales. El abdomen tenía panículo adiposo grueso, dolor a la palpación abdominal, difuso. No se encontraron

visceromegalias o tumoraciones. La peristalsis era normal. El examen ginecológico se reportó normal.

Los estudios de laboratorio informaron: grupo sanguíneo A Rh (+). Hb 14.3, Hto 42.8%. VGM 90.2, HCM 30.2, leucocitos 8500, plaquetas 351000. Glucosa 84 mg%, urea 49.2 mg/dL, creatinina 0.9 mg/dL, AST 20 UI/L, ALT 20 UI/L, CT 164 mg/dL, HDL-c 41 mg/dL, LDL-c 103 mg/dL, VLDL-c 20 mg/dL, triglicéridos 100 mg/dL, tiempo de protrombina 11.7 segundos, INR 1.0, tiempo de tromboplastina parcial 33.2 segundos, examen general de orina normal. Las HDL 173 UI/L. T3 1.08 ng/mL. T4 8.0 ug/dL. TSH 1.99 uUI/mL. Tiroglobulina sérica 36.2 ng/mL. Antígeno carcinoembrionario 1.46 ng/mL. Alfa-fetoproteína 1.1 ng/mL. CA19-9 3.96 ng/mL.

Los estudios de gabinete: ultrasonografía abdominal superior con imagen quística de 15 x 16 x 10 centímetros

* Médico internista.

** Cirujano oncólogo.

*** Médica patóloga.

Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, Oaxaca, México.

Correspondencia: Dr. Héctor E. Álvarez Martínez. Emilio Carranza 313, colonia Reforma, CP 68050 Oaxaca, Oaxaca, México. W-mail: heloy_57@yahoo.com.mx

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Álvarez MHE, Jiménez CC, Socorro LS. Pseudoquiste suprarrenal gigante asociado con carcinoma papilar de tiroides. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2008;24(6):414-7.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

en sus ejes mayores, localizada entre el riñón izquierdo y el bazo. No parece depender del riñón. El hígado tenía forma normal con discreto aumento de la ecogenicidad. La vesícula biliar también se encontró normal. Se concluyó que padecía: esteatosis hepática leve y lesión quística quizá dependiente de la glándula suprarrenal, sin descartar quiste renal cortical gigante (figura 1). La tomografía axial computarizada de abdomen con contraste oral e intravenoso mostró una masa quística grande, redonda que desplazaba al riñón izquierdo hacia abajo y las vísceras huecas, sin calcificaciones, compatible con quiste probablemente mesentérico.

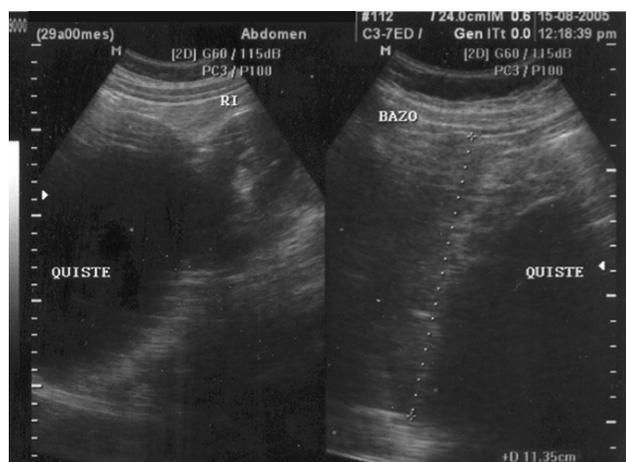


Figura 1. Ultrasonido por el que se concluye: esteatosis hepática leve y lesión quística quizá dependiente de la glándula suprarrenal, sin descartarse quiste renal cortical gigante.

La ultrasonografía de la tiroides mostró un lóbulo tiroideo izquierdo normal. El lóbulo tiroideo derecho estaba aumentado de tamaño debido a un nódulo mixto hipoeoico, con microcalcificaciones y trayectos vasculares de predominio venoso (figura 2).

La biopsia por aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo derecho fue compatible con neoplasia folicular.

El 28 de septiembre del 2005 se operó, y encontró que el riñón izquierdo estaba desplazado caudalmente, por una masa quística pararenal superior entre el bazo, la cola del páncreas y el polo superior del riñón, de 25 x 22 x 22 centímetros, con cápsula nacarada, poco vascularizada y con un pedículo vascular grueso en la cola del páncreas y del hilio renal, dependiente de la arteria del último, sin adenomegalias retroperitoneales. El hígado, bazo, ambos riñones, estómago, intestino delgado y grueso, útero y anexos estaban normales (figura 3).



Figura 2. Ultrasonido de tiroides que mostró lóbulo tiroideo izquierdo normal, lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño por el nódulo mixto hipoeoico, con microcalcificaciones, y trayectos vasculares de predominio venoso.



Figura 3. En el estudio histopatológico se reportó espécimen quístico abierto, sin contenido en su interior (11 x 8 x 6 cm), superficie externa de color marrón grisáceo amarillento, anfractuouso, con algunas porciones de tejido fibroadiposo adheridas ella.

El estudio histopatológico reportó espécimen quístico abierto, sin contenido en su interior, con dimensiones de 11 x 8 x 6 centímetros. La superficie externa era color marrón grisáceo-amarillento, anfractuouso, con algunas porciones de tejido fibroadiposo adheridas a dicha superficie. También se aprecia la glándula suprarrenal totalmente aplanada de 3.6 x 2 x 0.2 centímetros, la cual microscópicamente no

muestra alteraciones y a la disección de la misma se logra separar, en su totalidad, dicha superficie. La superficie interna es de color marrón grisáceo, plegadiza. Compatible con pseudoquiste suprarrenal (figuras 4 y 5).

El 17 de mayo del 2006 se le realizó hemitiroidectomía derecha, con diagnóstico de tumor folicular del lóbulo derecho de la tiroides. Se encontró un tumor del lóbulo derecho, encapsulado, de dos centímetros en su eje mayor en la porción media e inferior del lóbulo. Pequeño nódulo de cinco milímetros en el istmo, que se le extirpó. No tenía ganglios cervicales. El lóbulo izquierdo era normal.



Figura 4. Se aprecia la glándula suprarrenal totalmente aplanada (3.6 x 2 x 0.2 cm), sin alteraciones microscópicas. Con la disección se logró separarla toda de la superficie externa; la interna fue de color marrón grisáceo, plegadiza, compatible con pseudoquiste suprarrenal.

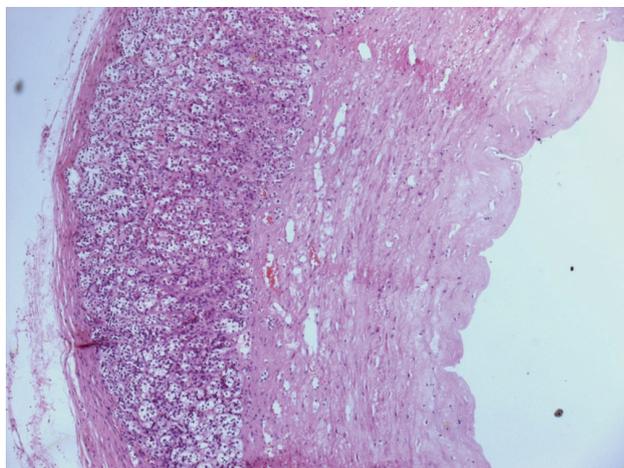


Figura 5. Imagen que indica carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado, con infiltración hacia la glándula sin transgredirla.

Se tomó estudio transoperatorio con diagnóstico de carcinoma papilar.

El estudio histopatológico reportó producto de hemitiroidectomía derecha de 5 x 3.8 x 3.7 centímetros, de superficie lisa marrón grisáceo. Al corte se apreció una formación de aspecto quístico, ocupada por tejido sólido de aspecto heterogéneo papilar y homogéneo de color marrón claro friable. El resto del parénquima no está afectado. Compatible con carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado, que infiltra la glándula sin transgredirla.

A la fecha, la paciente sigue asintomática y con pruebas de función tiroidea en límites normales.

DISCUSIÓN

En 1670 Greiseliuss, anatomista vienés, reportó el primer caso de un paciente con quiste suprarrenal que falleció luego de padecer ataques diarios de dolor abdominal de tipo cólico y a quien se le encontró un tumor conectado a la glándula suprarrenal izquierda.¹ A partir de entonces, y hasta la fecha, se han seguido publicando casos, diagnosticados incidentalmente por métodos radiológicos, quirúrgicos o en autopsias.^{2,3} El primer reporte de un caso en Latinoamérica se publicó en Argentina en 1958.⁴ Aparece con mayor frecuencia en mujeres, con una proporción entre sexos de 2-3:1.⁵⁻⁷ Si bien se han informado casos de quistes gigantes,^{8,9} el tamaño común varía entre 5 a 10 centímetros, con promedio de 9.6 centímetros y son unilaterales en 80% de los casos.¹⁰ Por lo general, son asintomáticos y se detectan como hallazgo incidental (incidentalomas) en estudios de imagenología, como es el caso que aquí se reporta. Cuando crecen dan sensación de plenitud, dolor abdominal y masa palpable.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones quísticas pueden ser de diversos subtipos, aunque predominan los pseudoquistes, que representan 39% de las lesiones quísticas de las suprarrenales y se distinguen de los quistes por no contar con recubrimiento epitelial. Se desarrollan por extravasación hemorrágica dentro o alrededor del tejido glandular normal o patológico; esto último puede ocurrir en una variedad de lesiones suprarrenales, como: tumores benignos o malignos, traumatismos, procesos infecciosos, etc. Abeshouse clasifica los pseudoquistes en cuatro tipos, según ocurran en hematomas antiguos (más frecuentes), feocromocitomas, tumores malignos y adenomas.¹¹ Puesto que todos los subtipos anteriores

representan quistes ocurridos como resultado de un proceso hemorrágico, se ha propuesto una variedad de quiste no hemorrágico, que incluye todos los que carecen de evidencia de hemorragia.¹⁰ En México se han reportado cuatro casos de pseudoquiste suprarrenal diagnosticados incidentalmente, con métodos de imagen para el estudio de síntomas abdominales inespecíficos, como ocurrió en el caso que aquí se reporta.¹²⁻¹⁵ Se han informado casos en el periodo neonatal asociados con hemihipertrofia¹⁶ o a otras afecciones, como el tumor de Willms, síndrome de Beckwith-Wiedemann y neuroblastoma.

Si bien en la bibliografía existen reportes de neoplasias concurrentes de tiroides y glándulas suprarrenales no relacionadas con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple,^{17,18} a nuestro saber comunicamos el primer caso de pseudoquiste suprarrenal asociado con carcinoma papilar de la tiroides. No hemos documentado un mecanismo etiopatogénico común para ambas afecciones. En cuanto al tratamiento se señala la aspiración, escleroterapia y manejo quirúrgico mediante cirugía abierta o por medio de laparoscopia.^{19,20}

REFERENCIAS

- Doran AHG. Cystic tumor of suprarrenal body succesfully removed by operation. *Br J Med* 1908;1:1558-63.
- Levinson PH. A case of bilateral adrenal cysts. *Endocrinology* 1933;17:372-6.
- Stock FRCS. Cysts of the adrenal gland. *Postgrad Med J*. 1947;23:530-3.
- Carreño OC. Pseudocyst of the adrenal gland. *Bol Soc Cir B Aires* 1958;42:484-91.
- Foster DG. Adrenal cysts. *Arch Surg* 1966;92:131-43.
- Kearney GP, Mahoney EM. Adrenal cysts. *Urol Clin North Am* 1977;4:273-83.
- Medeiros LJ, Lewandrowski KB, Vickery AL Jr. Adrenal pseudocyst: a clinical and pathologic study of eight cases. *Hum Pathol*. 1989;20:660-5.
- Esquivel E Jr, Grabstald H. Giant adrenal cyst. *J Urol* 1965;94:635-8.
- Mohan H, Aggarwal R, Tahlan A, Bawa AS, Ahluwalia M. Giant adrenal pseudocyst mimicking a malignant lesion. *J Can Chir* 2003;46:474.
- Neri LM, Nance FC. Management of adrenal cysts. *Am Surg* 1999;65:151-63.
- Abeshouse GA, Goldstein RB, Abeshouse BS. Adrenal cysts: review of the literature and report of three cases. *J Urol* 1959;81:711-9.
- Alvarez Tostado Verdugo A, Bazán Soto A, Viveros Contreras C, Ramírez Varela A. Quiste suprarrenal hemorrágico. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Urol*. 1995;55:41-3.
- Saucedo GA, Martínez FY, Berumen JU. Quiste de la glándula suprarrenal derecha. Informe de un caso. *Bol Col Mex Urol* 2002;17:89-90.
- Moreno-Aranda J, Wingartz-Plata HF, Maldonado-Arce B, Vega-Espinosa JJ, Maldonado-Alcaraz E. Pseudoquiste suprarrenal hemorrágico: Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2004;140:553-555.
- Molina Cárdenas HH, Tena Suck ML, Alba Laguna EM, Godínez Hernández E, Hernández González CA, Rodríguez Rodríguez RM. Pseudoquiste suprarrenal. *Med Int Mex* 2000;16:282-6.
- Escobar Izquierdo AB, Blesa Sánchez E, Cordero Carrasco JL, Moreno Hurtado C. Quistes suprarrenales neonatales recidivantes asociados a hemihipertrofia. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:373-82.
- Kageyama K, Moriyama T, Sakihara S, Kawashima S, Suda T. A case of preclinical Cushing's disease, accompanied with thyroid papillary carcinoma and adrenal incidentaloma. *Endocr J* 2003;50:325-31.
- Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Misawa H, Kanda K, et al. Virilizing adrenocortical adenoma with Cushing syndrome, thyroid papillary carcinoma and hypergastrinemia in a middle-aged woman. *Endocr J* 2003;50:179-87.
- Lal TG, Kaulback KR, Bombonati A, Palazzo JP, Jeffrey RB, Weigel RJ. Surgical management of adrenal cysts. *Am Surg* 2003;69:812-4.
- Porcaro AB, Novella G, Ficarra V, Curti P, Antonioli SZ, Suangwoua HS, et al. Adrenal incidentalomas: surgical treatment in 28 patients and update of the literature. *Int Urol Nephrol* 2001;32:295-302.

Neumonía no resuelta. Estrategia diagnóstica

Alfredo Cabrera Rayo,* Octavio Plasencia Rodríguez,* César Quezada Burgos,* Raúl Medellín García,* María Guadalupe Laguna Hernández,** Asiscló Villagómez Ortiz,* Raquel Méndez Reyes,* Ricardo Guzmán Gómez,* Sandra Franco León***

RESUMEN

La neumonía aguda es un grave problema de salud pública. Se refiere a un proceso infeccioso pulmonar que, por lo general, es clínicamente estable en los primeros días de tratamiento adecuado y desaparición de los infiltrados radiográficos en las siguientes semanas de acuerdo con el microorganismo causal. Se denomina neumonía no resuelta cuando al cabo de 10 días de tratamiento médico adecuado no existe mejoría clínica o cuando luego de doce semanas del mismo, persisten los infiltrados radiológicos. Entre las consideraciones diagnósticas diferenciales están: los microorganismos resistentes, diagnóstico incorrecto de neumonía, neoplasias y otros procesos pulmonares no infecciosos. Se comunica el caso de un paciente masculino de 80 años de edad, hospitalizado durante dos semanas que evolucionó con tos, expectoración y fiebre, sin respuesta al tratamiento antimicrobiano establecido durante 10 días de estancia en el hospital; un enfoque diagnóstico y se revisa la bibliografía al respecto.

Palabras clave: neumonía, no resuelta, diagnóstico

ABSTRACT

Acute pneumonia is a serious problem of public health. It was defined as an infectious pulmonary process that generally has a clinical stability in its first days of suitable therapy and disappears from the radiographic infiltrations during the following weeks, as the causal microorganism disappears. It is called not resolved pneumonia when after 10 days of medical suitable therapy there isn't clinical improvement, or when after 12 weeks of the therapy, radiological infiltrators persist. Among differential diagnosis considerations are microorganisms' resistance, wrong pneumonia diagnosis, neoplasia, and non-infectious pulmonary processes. We present a case of an 80-year-old man, hospitalized during two weeks, who progress with cough, expectoration and fever, without response to 10 days antimicrobial treatment in hospital stay; diagnosis approach and literature review.

Key words: pneumonia, non-resolved, diagnosis.

Paciente masculino de 80 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución en tratamiento médico irregular. Acudió a la consulta externa debido a un cuadro clínico de dos semanas de evolución con: tos, expectoración inicialmente hialina y luego amarillenta, espesa, fétida, en moderada cantidad, escalofríos y disnea a medianos esfuerzos. En el examen físico se encontró con fiebre de 38.5 °C, tensión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 98 latidos rítmicos por minuto; con broncoespasmo difuso, estertores bronquiales bilaterales y síndrome de conden-

sación pulmonar en la base derecha. El abdomen blando, depresible, sin visceromegalias. Los miembros pélvicos sin edema. De acuerdo con los antecedentes y presentación clínica se decidió hospitalizarlo para mejor atención.

LABORATORIO Y GABINETE

A su ingreso a urgencias se le realizó una radiografía de tórax (figura 1) que mostró un infiltrado alveolar, con broncograma aéreo en la base pulmonar derecha, así como derrame pleural ipsilateral.

* Médico internista- intensivista

** Médico internista.

*** Oncopatóloga.

Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Unidad de Medicina Crítica. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, México, DF. E-mail: cabrerarayalfredo@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Cabrera RA, Plasencia RO, Quezada BC, Medellín GR y col. Neumonía no resuelta. Estrategia diagnóstica. Med Int Mex 2008;24(6):418-23.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

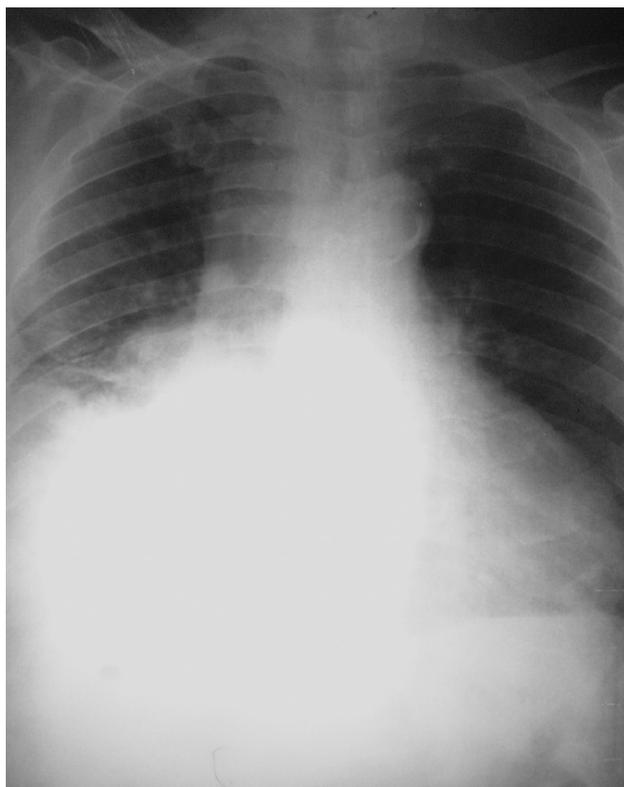


Figura 1. Radiografía inicial: 25 de mayo del 2007.

La biometría hemática reportó 11,500 leucocitos/mm³ con 80% de polimorfonucleares, sin bandemia, hemoglobina de 11 g/dL, glucosa de 180 mg/dL.

Se diagnosticó neumonía comunitaria e inició tratamiento médico con 1 gramo de ceftriaxona por vía intravenosa cada 24 horas, micronebulizaciones con broncodilatador y mucolítico, corticoesteroide, oxígeno suplementario y medidas generales. Después de 10 días con tratamiento médico el paciente continuó con los mismos síntomas. La radiografía de control seguía con infiltrados y persistencia del derrame pleural (figura 2). Los hallazgos de la tomografía axial de tórax se muestran en las figuras 3 y 4.

Ante la persistencia de los infiltrados y aumento del derrame pleural se realizó una punción pleural diagnóstico-terapéutica y luego pleurodesis por recidiva del derrame. Se realizó tomografía axial computarizada de control que reportó una imagen homogénea en la base pulmonar derecha. Se tomó una biopsia por punción guiada por TAC. El reporte del estudio histopatológico fue de carcinoma

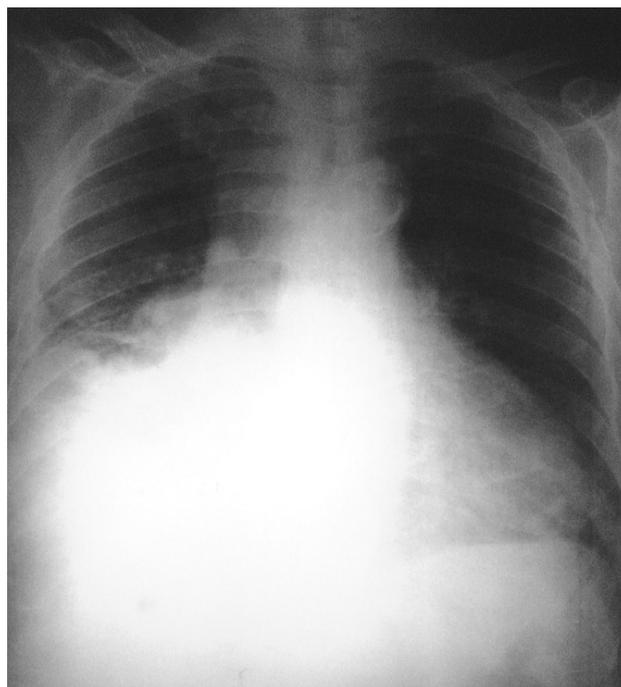


Figura 2. Radiografía control: 3 de junio del 2007.



Figura 3. Tomografía axial computada de tórax: 11 de junio del 2007.

pulmonar de células pequeñas que se caracteriza por nidos de células tumorales pequeñas, de citoplasma escaso, hiper-crómicas con abundantes mitosis. Se inició el tratamiento con quimioterapia paliativa (figura 5).



Figura 4. Tomografía axial computarizada de tórax.

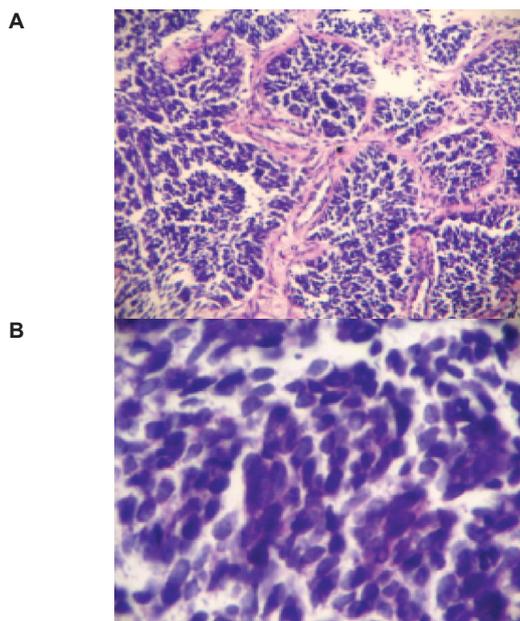


Figura 5. A y B. Biopsia pulmonar con diagnóstico histológico de carcinoma de células pequeñas.

¿NEUMONÍA NO RESUELTA O NEUMONÍA PROGRESIVA?

Aproximadamente 10 a 15% de los pacientes hospitalizados por neumonía no logran la estabilidad clínica en el tiempo esperado y evolucionan a neumonía no resuelta o a neu-

monía progresiva.¹ El problema para el internista empieza desde diferenciar claramente una de otra; por ello, a continuación se presentan las definiciones más aceptadas.

Aguda

El diagnóstico requiere la existencia de un infiltrado radiográfico nuevo y por lo menos seis puntos en la escala clínica de infección pulmonar² (cuadro 1). De acuerdo con el puntaje acumulado, la neumonía puede clasificarse como: a) microbiológicamente confirmada, b) probable o c) posible (cuadro 2).

Progresiva

Se refiere a la neumonía que durante las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento médico aumentan 50% los infiltrados radiográficos, o se agrega deterioro clínico con necesidad de ventilación mecánica o choque séptico.^{3,4}

No resuelta

Proceso infeccioso pulmonar que luego de por lo menos 10 días de tratamiento antimicrobiano no hay estabilidad clínica, o bien, que los infiltrados radiológicos focales no desaparecen después de 12 semanas del evento agudo de neumonía.⁵

¿QUÉ ES ESTABILIDAD CLÍNICA?

La evidente mejoría clínica manifestada por desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aclaramiento de la expectoración, reducción de leucocitosis y a la auscultación disminución de los estertores pulmonares. Esta mejoría suele quedar de manifiesto tres días después del inicio del tratamiento antimicrobiano. El signo inicial es la defervescencia que, en infecciones por *Streptococo pneumoniae*, se ha observado en un tiempo aproximado de 2.5 días. En infección por *Haemophilus influenzae* es de 2.7 días, mientras que en procesos por *Legionella pneumoniae* comúnmente se requieren seis días para que desaparezca la fiebre.⁶ En pacientes ancianos, inmunocomprometidos o gravemente enfermos, esta estabilidad clínica puede observarse a partir del séptimo día de tratamiento.⁷

¿DE QUÉ DEPENDE LA DESAPARICIÓN DE LOS INFILTRADOS RADIOLÓGICOS?

La radiografía de tórax es clave para determinar que un paciente cursa con neumonía progresiva o no resuelta. Sin

Cuadro 1. Índice clínico de infección pulmonar

Variable	0	1	2	Total
Secreción traqueal	Escasa	Abundante	Purulenta	
Infiltrado radiográfico	Ausente	Difuso	Localizado	
Temperatura (°C)	≥ 36.5 - ≤ 38.4	> 38.4 - ≤ 38.9	> 38.9 o ≤ 36.0	
Leucocitos (/mm ³)	≥ 4000 - ≤ 11,000	< 4000 o > 11,000	< 4000 o > 11,000 y 500 bandas	
PaO ₂ /FIO ₂	> 240	-	< 240	
Microbiología	negativo	-	positivo	

El diagnóstico de neumonía se hace con ≥ 6 puntos.

Cuadro 2. Definición de neumonía

Definitiva o microbiológicamente confirmada: el paciente debe tener un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, además de sospecha clínica alta de neumonía (índice clínico de infección pulmonar ≥ 6, usando una tinción de Gram de una muestra de la vía respiratoria baja) más la recuperación de un probable agente etiológico proveniente de: a) un espécimen no contaminado (sangre, líquido pleural, aspirado traqueal o aspirado transtorácico); b) aislamiento de secreciones de la vía respiratoria de un agente que no colonice las vías aéreas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella species*, virus de la influenza o *Pneumocystis carinii*); c) aislamiento de un posible agente etiológico en altas concentraciones con cultivos cuantitativos o en una muestra de la vía respiratoria baja obtenida por aspirado endotraqueal, aspirado broncoscópico, lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido, o d) Serología positiva.

Probable: el paciente debe tener un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo, además de sospecha clínica alta de neumonía (índice clínico de infección pulmonar ≥ 6, usando una tinción de Gram de una muestra de la vía respiratoria baja) más aislamiento de un probable patógeno pulmonar por tinción o cultivo de una muestra de las vías respiratorias bajas por aspirado endotraqueal, aspirado broncoscópico, lavado bronquioalveolar o cepillado bronquial protegido, pero en concentraciones por debajo de límites diagnósticos, o un cultivo negativo de secreción pulmonar, siempre y cuando éste se halla tomado 72 horas después de iniciado el tratamiento con un antibiótico.

Posible: radiografía de tórax anormal de causa incierta, en un paciente con sospecha clínica moderada o baja, pero con evidencia serológica o microbiológica de neumonía probable o definitiva.

embargo, en pacientes mayores de 50 años, la resolución radiográfica puede prolongarse dos a cuatro veces más tiempo, comparado con una persona más joven. Otro factor que frecuentemente se agrega a este grupo de pacientes es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, padecimiento que retrasa el tiempo de la resolución radiográfica. De acuerdo con Solh y colaboradores, los factores que retrasan la resolución radiográfica de los infiltrados incluyen comorbilidades asociadas, extensión del infiltrado radiográfico inicial, estado funcional previo a la neumonía y patógeno causal. En ese estudio se observó la resolución de los infiltrados radiográficos en 35% de los pacientes pasadas tres semanas, en 60% a las seis semanas y en 85% a las 12 semanas.⁸

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Rosen y sus colaboradores reportaron algunos factores asociados con la falla antimicrobiana temprana (ausencia

de respuesta al antibiótico en las primeras 72 horas de tratamiento). Las principales causas incluyeron: edad mayor de 65 años, afectación multilobar, derrame pleural, sepsis, índice de gravedad de neumonía mayor de 90, infección por *Legionella pneumoniae*, infección por bacilos gramnegativos y tratamiento con antibióticos inicial inapropiado para la bacteria.⁹ Menéndez y colaboradores reportaron, también, la asociación entre falla antimicrobiana temprana y los siguientes factores de riesgo: insuficiencia hepática, leucopenia y datos radiográficos de cavitación. La mortalidad fue superior en el grupo de falla al tratamiento antimicrobiano inicial con respecto al grupo con respuesta inicial al mismo.¹⁰

El abordaje inicial comprende la búsqueda de los factores de riesgo en el huésped. Además, deben descartarse los siguientes puntos:

- Selección inadecuada del antibiótico inicial
- Complicaciones (derrame pleural, empiema)

- Patógenos menos frecuentes (cuadro 3)
- Causas no infecciosas

Mediante la historia clínica se evalúa la exposición ocupacional a antígenos orgánicos, viajes a zonas endémicas, ingestión de fármacos, y evalúa el puntaje en la escala clínica de infección pulmonar.

Cuadro 3. Microorganismos causales de neumonía no resuelta

Citomegalovirus
SARS
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
Bacilos gramnegativos
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Candidiasis sistémica
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Virus de la influenza aviar

Se requiere la toma de muestras sanguíneas para hemocultivo y secreción bronquial para tinciones y cultivos, con reporte de sensibilidad a los antimicrobianos. La controversia acerca del mejor método para recolectar muestras pulmonares continúa. Wu y sus colaboradores evaluaron 48 pacientes con neumonía aguda grave tratados con ventilación mecánica que no tuvieron respuesta adecuada al tratamiento en las primeras 72 horas. A cada paciente se le realizó un cultivo de secreción bronquial obtenido por aspirado bronquial, lavado broquioalveolar por broncoscopia y cepillado bronquial por broncoscopia con protección de la muestra. Los cultivos fueron positivos en 58% del aspi-

rado bronquial, 50% del lavado bronquioalveolar y en 48% de la muestra protegida durante el cepillado bronquial.¹¹ Cuando se excluyeron los pacientes que habían recibido más de 24 horas de tratamiento antimicrobiano, la tinción de Gram demostró, en 63%, neumococo y los cultivos fueron positivos en 86%.¹² Lo anterior confirma dos puntos clave: 1) Las muestras son equivalentes en sensibilidad al tomarse por diferentes técnicas y 2) La toma de muestra debe ser lo más rápido posible y, preferentemente, antes del inicio de antibióticos.

La tomografía de tórax es especialmente útil para descartar posibilidades no infecciosas, como: neoplasias pulmonares, obstrucción traqueobronquial, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, embolismo pulmonar o bien para evidenciar las lesiones pulmonares de procesos infecciosos.

La biopsia pulmonar será el último paso en este algoritmo diagnóstico para establecer las causas de la neumonía no resuelta.

Los factores que intervienen en esta afección se resumen en la figura 6.

CONCLUSIÓN

A pesar de ser procesos relativamente comunes, la neumonía no resuelta y progresiva suele representar un problema diagnóstico y terapéutico. Desde el primer contacto con el paciente deben establecerse los factores de riesgo de padecer neumonía no resuelta o progresiva. El conocimiento de los patrones de estabilidad clínica y resolución de los infiltrados radiográficos permite evaluar la evolución de cada paciente y decidir modificar la estrategia diagnóstica.

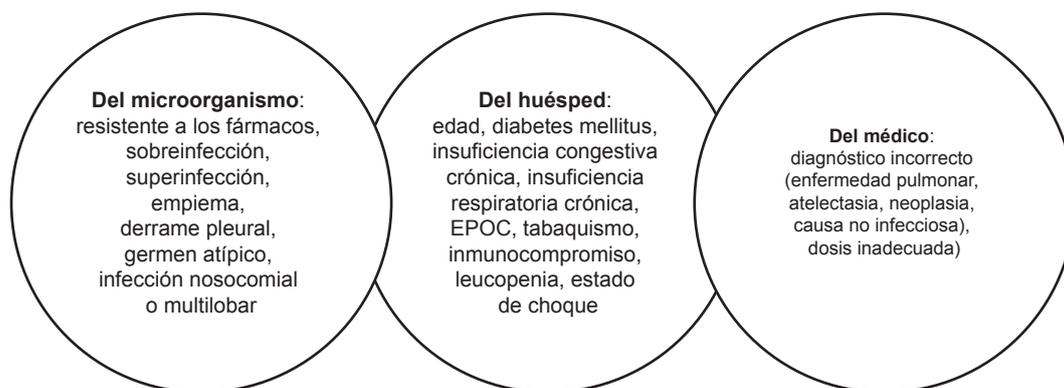


Figura 6. Factores que se relacionan con neumonías no resuelta y progresiva.

REFERENCIAS

1. Torres A, Menéndez B. Neumonía que no responde y neumonía progresiva. *Arch Bronconeumol* 2004;40(Supl 3):36-42.
2. Calandra T, Cohen J. The Internacional Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.
3. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
4. Arancibia F, Ewing S, Martínez JA. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-60.
5. Low DE, Mazzulli T, Marrie T. Progressive and non resolving pneumonia *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:247-52.
6. Lieberman D, Porta A, Boldur I. Legionella species community acquired pneumonia: a review of 56 hospitalized patients. *Chest* 1996;109:1243-9.
7. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Atypical manifestations of pneumoniae in the elderly. *Clin Chest Med* 1991;12:319-37.
8. Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:224-29.
9. Rosen B, Carratala J, Fernández Sabe, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:508-12.
10. Menéndez R, Torres A, Zelacaín R, Aspa J, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-65.
11. Wu CL, Yang DI, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of VAP in patients with treatment failure. *Chest* 2002;122: 662-68.
12. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic of microscopio examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-9.
13. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumoniae. *Chest* 1990;98:1322-26.
14. Weyers CM, Leeper KV. Non resolving pneumonia. In: Kollef MH (ed). *Clin Chest Med*. Elsevier Saunders, USA, 2005;pp:143-58.

Edema agudo pulmonar no cardiogénico en pacientes con intoxicación por fosforo de cinc. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica

Inés López Islas,* José Juan Lozano Nuevo**

RESUMEN

La intoxicación por fosforo de cinc es causa de muerte súbita, por ingestión de rodenticidas con fines suicidas, con alta mortalidad (37 a 100%). Se menciona que la dosis letal en humanos es de 80 mg/kg. Las intoxicaciones agudas por fosforo de cinc desencadenan insuficiencia orgánica (pulmón, riñón, hígado, corazón) fulminante. Se comunica el caso de dos pacientes (uno masculino y otro femenino) de 36 y 22 años de edad, respectivamente, que ingirieron 50 g de raticida (fosforo de cinc) con fines suicidas. A los pocos minutos manifestaron: diaforesis, visión borrosa, náuseas, vómito grisáceo, dolor abdominal, disnea de medianos esfuerzos y rubicundez facial. Al ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos estaban hemodinámica y bioquímicamente estables, sólo con acidosis metabólica compensada. Ocho horas después tuvieron súbitamente petequias, hemorragias conjuntivales, hematuria (con tiempos de coagulación y plaquetas normales), dificultad respiratoria, acidosis metabólica resistente al tratamiento, con cuadro clínico, hemodinámico y radiográfico de edema agudo pulmonar no cardiogénico, hipotensos, con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio, diálisis peritoneal, soluciones cristaloides y aminos vasoactivas. El paciente masculino falleció a las 22 horas de su ingreso y la paciente femenina evolucionó satisfactoriamente y fue dada de alta a las 72 horas. La intoxicación por fosforo de cinc aguda es causa de muerte súbita debido a falta de un antídoto. Se requiere atención en una unidad de cuidados intensivos por los efectos cardiopulmonares que sobrevienen, incluso estando estables horas antes.

Palabras clave: edema agudo pulmonar, fosforo de cinc, intoxicación.

ABSTRACT

Zinc phosphide poisoning (ZPP) is a cause of sudden death due to ingestion of rodenticides with suicidal purpose. It has high mortality rate (37 to 100%), and lethal dose in humans is 80 mg/kg. Severe ZPP lead a sudden organic failure (lung, kidney, liver, heart). We report two patient cases, one male and one female, with 36 and 22 years old, respectively, who ate a bottle of 50 g of rodenticide (zinc phosphide) to commit suicide. Within a few minutes they show diaphoresis, blurred vision, nausea, grey vomiting, abdominal pain, middle effort dyspnea, and facial ruddy; on Intensive Care Unit (ICU) admission they were hemodynamically and biochemically stable, only with metabolic acidosis. Eight hours after, suddenly they showed petechiae, conjunctival haemorrhages, haematuria (with normal platelets and coagulation times), respiratory distress, refractory metabolic acidosis to treatment, clinical, radiographic and haemodynamic EAPNC, hypotension, requiring mechanical ventilatory support, peritoneal dialysis, crystalloid solutions, and vasoactive amines. Male patient died 22 hours after admission, and female patient evolve satisfactorily until her discharge 72 hours after. Acute ZPP causes sudden death due to lack of antidote. It is required an ICU attention due to its cardio-pulmonary effects, even if there is stability hours before.

Key words: pulmonary acute edema, zinc phosphide, poisoning.

La intoxicación por fosforo de cinc es una de las causas de muerte súbita que frecuentemente se relaciona con la ingestión de rodenticidas con fines suicidas. Ocupa el segundo lugar entre los agentes más utilizados para estos fines. La mortali-

dad sigue siendo alta (37 a 100%), porque no se dispone de antídoto. Los signos clínicos suelen ser inmediatos: de 15 minutos a 18 horas. En la mayoría de las especies animales la dosis letal es de 40 mg por kilogramo de peso. En humanos se ha propuesto de 80 mg/kg. Las in-

* Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

** Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del DF. México, DF.

Correspondencia: Dra. Inés López Islas. Xóchitl 5, colonia Las palmas, México 10370, DF.

Recibido: abril, 2008. Aceptado: julio, 2008.

Este artículo debe citarse como: López II, Lozano NJJ. Edema agudo pulmonar no cardiogénico en pacientes con intoxicación por fosforo de cinc. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2008;24(6):424-7.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

toxicaciones agudas desencadenan insuficiencia orgánica (pulmón, riñón, hígado, corazón) súbita. El edema agudo pulmonar, según los reportes de necropsias, es la causa de muerte en 80% de estos pacientes, a pesar de mantener un estado clínico y bioquímico normal en las primeras horas de hospitalización. Al parecer, el edema agudo pulmonar se origina debido a la reacción del fosforo de cinc en el estómago, quizá por bloqueo de la fosforilación de la cadena respiratoria.¹⁻³

PRESENTACIÓN DE CASOS

Se reporta el caso de dos pacientes (un hombre y una mujer) de 36 y 22 años de edad respectivamente, que ingirieron 50 g de raticida (fosforo de cinc) con fines suicidas. A los pocos minutos tuvieron: diaforesis, visión borrosa, náuseas, vómito grisáceo, dolor abdominal, disnea de medianos esfuerzos y rubicundez facial. La paciente femenina acudió a Urgencias una hora después de ingerir el raticida y el paciente masculino a las tres horas del evento. La atención médica se inició en el servicio de urgencias con medidas generales para intoxicación. Ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, con TA 140/80 mmHg, frecuencia cardiaca de 99 latidos por minuto. PVC 4 cm H₂O, despiertos, orientados, ansiosos, sin disnea, hemorragia conjuntiva, alteración cardiopulmonar sin afectación de importancia, distensión abdominal, extremidades con ROTs ++, llenado capilar 4s. Saturación por oximetría de pulso con promedio de 99%. Los estudios de laboratorio reportaron (paciente masculino): gasometría arterial pH 7.43, PO₂ 73, PCO₂ 19, HCO₃ 12.3, EB -12 SO₂ 94%, glucosa 191 mg/dL, hemoglobina 17, creatinina 1.2, BUN 10. Paciente femenina: pH 7.44, PO₂ 83, PCO₂ 21, HCO₃ 13, EB -10, SO₂ 96%, glucosa 188 mg/dL, hemoglobina 15, creatinina 1.3, BUN 15, diferencial de BH, electrolitos séricos, plaquetas, PFH, TP, TTP normales. En las siguientes ocho horas ambos manifestaron, súbitamente: insuficiencia respiratoria aguda, estertores crepitantes diseminados. La telerradiografía de tórax mostró infiltrados bilaterales diseminados (figuras 1 y 2); la gasometría con exacerbación de la acidosis metabólica e hipoxemia. El paciente masculino: gasometría arterial pH 6.95, HCO₃ 8, EB -20, PO₂ 45, SO₂ 82%; PF: pH 6.91, HCO₃ 7.8, EB -22, PO₂ 50, SO₂ 80%), paciente femenino: pH 7.00, HCO₃ 8.3, EB -19, PO₂ 48 SO₂ 84%), hipotensos, que requirieron



Figura 1. Radiografía de tórax del paciente masculino, que muestra infiltrado bilateral difuso a las ocho horas posteriores a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

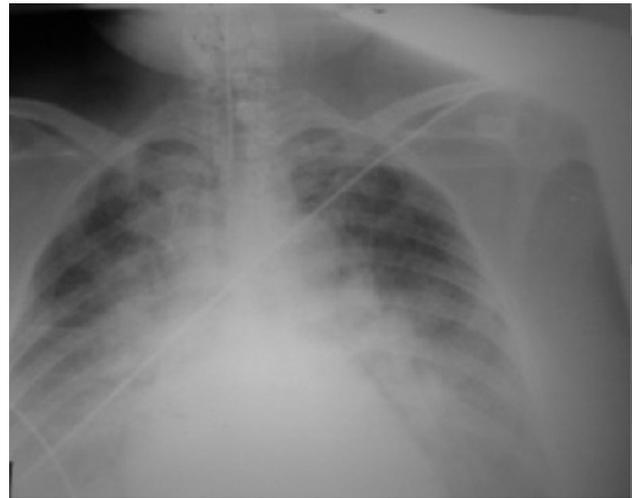


Figura 2. Radiografía de tórax de la paciente femenina, que muestra infiltrado parahiliar bilateral a las ocho horas posteriores a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

apoyo mecánico ventilatorio, soluciones cristaloides, bicarbonato, dopamina, norepinefrina, medidas generales, sin respuesta. A los dos pacientes se les realizó diálisis peritoneal. El paciente masculino falleció a las 22 horas de su ingreso. La necropsia reportó edema agudo pulmonar no cardiogénico, secundario a intoxicación por fosforo de cinc. La paciente femenina evolucionó satisfactoriamente. El edema agudo pulmonar no cardiogénico remitió, como se observa en la radiografía de tórax (figura 3), donde ya no hay el infiltrado parahiliar



Figura 3. Radiografía de tórax de la paciente femenina, que muestra la resolución del infiltrado parahiliar bilateral un día previo a su egreso de la unidad de cuidados intensivos.

bilateral presentado a las 8 h de su ingreso; por esa razón se le dio de alta del servicio a la 72 horas posteriores.

DISCUSIÓN

Los adolescentes y adultos que tienen intenciones suicidas suelen ingerir fosforo de cinc (Zn_3P_2 , peso molecular de 258.1), aunque también puede tomarse de manera accidental.⁴ La intoxicación por fosforo de cinc sigue siendo mortal porque hasta ahora no se cuenta con un antídoto. La dosis letal para animales es de 40 mg/kg; sin embargo, en humanos no se ha establecido, pero se cree que es de 80 mg/kg.⁵ En el caso de los pacientes que aquí se reportan, pesaban 70 kg (mujer) y 80 kg (varón), por lo que su dosis letal sería de 5.6 g y 6.4 g, respectivamente. La dosis que ingirieron fue de 50 g, que fue ocho veces la dosis letal. A pesar de ello la paciente femenina sobrevivió. El tiempo que transcurrió en acudir para recibir atención médica quizá influyó, porque la absorción gastrointestinal del fosforo de cinc fue mayor en el paciente masculino (3 horas), mientras que la mujer llegó a urgencias a la hora. Ambos recibieron las medidas generales para intoxicación, apoyadas en el reporte de Stephenson (1967), quien refiere que entre más temprano se vomite más rápida será la recuperación; por esto el reconocimiento y tratamiento temprano del envenenamiento por fosfina es sumamente importante.

En la bibliografía existen pocos reportes de casos de intoxicación por fosforo de cinc. Los primeros casos de envenenamiento agudo por fosfinas se comunicaron en 1958 por Harger y Spolyar, quienes realizaron una revisión del número de casos reportados en la bibliografía de 1900 a 1958. Encontraron 59 casos con 26 muertes. En 1967 Stephenson comunicó un caso mortal de envenenamiento por fosforo de cinc y realizó una revisión de la bibliografía europea.^{6,7} Lo que hace tan tóxico al fosforo de cinc es la fosfina, el gas de ésta tiene un grado de toxicidad 6 por Gosselin (Gosselin y col., 1984), por lo que puede ser mortal. Es muy utilizado en la elaboración de pesticidas y rodenticidas; es flamable y explosivo en contacto con el aire; sumamente soluble en agua. Su inhalación puede provocar irritación pulmonar directa y, en consecuencia, edema agudo pulmonar, disfunción cardiovascular, alteraciones del sistema nervioso central, coma y muerte.

Los individuos que se exponen a pesticidas que contienen fosfina en concentraciones de 1400 mg/m³ (1,000 ppm) durante 30 minutos pueden morir. La ingestión de la fosfina con aluminio o cinc puede causar irritación gastrointestinal, que culmina en hemorragia gastrointestinal. Son característicos el aliento a pescado y el vómito de color negruzco. En los casos de intoxicación aguda sobreviene: colapso cardiovascular, alteraciones neuropsiquiátricas, insuficiencia renal, edema pulmonar, hipotermia, convulsiones, acidosis metabólica, arritmias cardíacas y estado de choque. Las manifestaciones pueden ser inmediatas o, incluso, 18 horas después. La insuficiencia hepática es una de las últimas en aparecer, como sucedió a los pacientes que aquí se comunica su caso, quienes a pesar de las hemorragias nunca tuvieron insuficiencia hepática.

Cuando la intoxicación es aguda el riesgo de muerte es muy elevado, puede sobrevenir en los primeros cuatro días de ingreso al hospital; sólo algunos pacientes llegan a fallecer en la primera o segunda semanas. Los reportes histopatológicos comunican hallazgos de infiltración miocárdica y necrosis, lesión de pequeños vasos y edema agudo pulmonar. Este último es la principal causa de muerte en 80% de los casos.⁸⁻¹⁰

En relación con el tratamiento, como se carece de un antídoto, los pacientes en esta situación reciben medidas de sostén (lavado gástrico, administración de carbón activado, soluciones cristaloides, coloides), en casos de estado de choque: aminas vasoactivas, apoyo mecánico ventilatorio. Para la acidosis metabólica resistente al tratamiento farma-

cológico: diálisis peritoneal o hemodiálisis,¹¹⁻¹⁴ que debe realizarse idealmente en una unidad de cuidados intensivos para motorización cardiopulmonar continua.

CONCLUSIONES

La intoxicación aguda por fosforo de cinc sigue siendo una causa importante de muerte súbita por falta de un antídoto; tiene efectos cardiopulmonares que requieren atención en unidades de cuidados intensivos, no obstante que estén hemodinámica y bioquímicamente con parámetros aceptables. Su reconocimiento y tratamiento tempranos son de gran importancia para mejorar el pronóstico, aun cuando el paciente haya ingerido la dosis mortal.

REFERENCIAS

1. Fitzpatrick RJ, et al. The toxicity of rodenticides, red squill and zinc phosphide. *Vet Rec* 1985;67:142-45.
2. Marcus S. Toxicity rodenticide. *Emedicine* 2007;11:1-10.
3. Castel SW, Bailey EM. A review of zinc phosphide poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1986;28:151-54.
4. Hernández C, Rosiles M. Intoxicación por fosforo de zinc en una yegua. *Vet Mex* 2002; 33(3):343-46.
5. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, et al. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004;22(5):335-404.
6. Nogué S. Intoxicaciones por rodenticidas. *Toxicología clínica*. 1ª ed. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1993;pp:267-74.
7. Amr MM, Abbas EZ, El-Samra M, et al. Neuropsychiatric syndromes and occupational exposure to zinc phosphide in Egypt. *Environ Res* 1997;73(1-2):200-6.
8. Lagnese M, et al. Evaluation and management of toxicologic emergencies. *Critical Care Study Guide Text and Review* 2002:286-98.
9. Bennett DR, Baird CJ, Chan K-M, et al. Zinc toxicity following massive coin ingestion. *Am J Forensic Med Pathol* 1997;18:148-53.
10. McKinney PE, Brent J, Kulig K. Acute zinc chloride ingestion in a child: local and systemic effects. *Ann Emerg Med* 1994;23:1383-87.
11. Agnew DW, Barbiers RB, Poppenga RH, Watson GL. Zinc toxicosis in a captive striped hyena. *J Zoo Wildl Med* 1999;30:431-34.
12. Meurs KM, Breitschwerdt EB, Baty CJ, Young MA. Postsurgical mortality secondary to zinc toxicity in dogs. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:579-83.
13. Murphy JV. Intoxication following ingestion of elemental zinc. *JAMA* 1970;212:2119-20.
14. Dawn B, Mair E, Cable B, et al. Chronic Ingestion of a Zinc-Based Penny. *Pediatrics* 2003;111:689-91.



Manifestación congénita de coartación de la aorta: una forma inusual. Reporte de dos casos en hermanos no gemelos con detección y tratamiento tardío, y revisión bibliográfica

Francisco Tapia Jiménez,* Eloy Medina Ruiz,** Enrique Frutos Rangel***

RESUMEN

Las malformaciones cardiovasculares son los defectos congénitos potencialmente mortales más comunes; aparecen en alrededor de 1% de los nacidos vivos y representan la principal causa de mortalidad al nacimiento y, aún más, de muerte prenatal. La incidencia de cardiopatía congénita, de formas moderadas a graves, ocurre en 3 a 6 casos por cada 1,000 nacidos vivos. La coartación aórtica representa de 6 a 8% de las malformaciones cardíacas congénitas; se reporta 2 a 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres, la gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con la extensión de la coartación y su asociación con otras cardiopatías congénitas. Cuando se relaciona con el síndrome de Turner aparece hasta en 10% de los casos, con válvula aórtica bicúspide hasta en 40% y los casos familiares ocurren de forma esporádica, sólo en 3% de los casos. Existe escasa evidencia de riesgo familiar congénito de malformaciones ventriculares izquierdas del conducto de salida. En los pacientes con coartación de aorta no se han detectado genes causales de su aparición; como enfermedad aislada se asocia con embriopatía diabética, cuyo riesgo es 3 a 5% más que en mujeres no diabéticas. Las lesiones asociadas con mayor frecuencia son los defectos del tabique ventricular, la coartación de aorta y la transposición de grandes arterias. Este estudio describe dos formas de manifestación atípica en hermanos no gemelos, y reparación endovascular tardía exitosa. Se realiza la revisión bibliográfica, su manifestación familiar, características genéticas, tratamiento y complicaciones.

Palabras clave: cardiopatía congénita, coartación de aorta, terapia endovascular, hipertensión.

ABSTRACT

Cardiovascular malformations are the most common deadly congenital defects. They occur in approximately 1% of live births and represent one of the major causes of child mortality after labor; moreover they are the main cause of prenatal deaths. Incidence of congenital heart disease, in moderate to severe manner, occurs in 3 to 6 per 1,000 live births, most are from mothers without an identifiable risk factor for congenital heart disease, and is estimated an annual increase close to 5% in USA adult population. Aortic coarctation represents about 6 to 8% of the congenital heart diseases, it is reported 2 to 5 fold frequency in men, its severity is directly related with the length of the coarctation and the association with another congenital heart disease. Related to Turner syndrome, aortic coarctation is present in about 10%. Closely related with bicuspid aortic valve in 40% of cases. Familiar presentation occurs exceptionally, and has been reported only in less than 3% of cases. There is very few evidence of familiar congenital risk for left ventricular outflow tract malformations, in aortic coarctation there are no identified genes involved as a cause; as an isolated disease is associated with diabetic embryopathy, where there is a 3 to 5% of major risk in comparison with non diabetic women depending of the glycemic control. The most common malformations associated to maternal diabetes are the ventricular septum defects, aortic coarctation and great arteries transposition. We report two cases in two non-twin brothers with atypical presentation, successful late endovascular reparation and a comprehensive review of the literature of this entity, especially looking for familiar presentation, genetic trait, management and complications.

Key words: congenital cardiopathy, aortic coarctation, endovascular therapy, hypertension.

* Residente de tercer año de Medicina Interna.
** Profesor titular del curso de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna.
*** Cardiólogo, profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Servicio de Cardiología. Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: Tapia JF, Medina RE, Frutos RE. Manifestación congénita de coartación de aorta: una forma inusual. Reporte de dos casos en hermanos no gemelos con detección y tratamiento tardío, y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2008;24(6):428-35.

Correspondencia: Dr. Eloy Medina Ruiz.
E-mail: emedinar@prodigy.net.mx

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

La coartación de la aorta es un estrechamiento congénito de cualquier región del espacio comprendido desde el arco aórtico distal hasta la bifurcación de la aorta abdominal. Se considera una alteración que requiere atención y reparación durante la niñez; sin embargo, en el paciente adulto suele manifestarse con múltiples problemas clínicos que hacen difícil su diagnóstico y propicia las complicaciones tardías.^{1,2}

La coartación aórtica es dos a cinco veces más frecuente en hombres (adultos o niños) que en mujeres y suele asociarse con disgenesia gonadal (síndrome de Turner), válvula aórtica bicúspide, defectos del tabique interventricular, conducto arterioso persistente, estenosis o insuficiencia mitral y aneurismas en el polígono de Willis.²⁻⁸

La genómica de formas aisladas de cardiopatía congénita es un factor preponderante en la genética familiar; muchas familias muestran un modo multifactorial de herencia, cuyo riesgo de cardiopatía congénita aumenta cuando afecta a uno o más miembros de éstas. Son pocas las familias con patrón clásico de herencia mendeliana de cardiopatía congénita aislada que han ayudado, en la investigación para detectar diversos tipos de cardiopatías congénitas simples asociadas con genes. Aunque la contribución total de cardiopatías congénitas de manifestación esporádica es baja, se espera que su identificación ayude a conocer los mecanismos subyacentes de éstas y ofrezcan nuevas herramientas de prevención o tratamiento para mejorar los resultados clínicos. Hasta el momento, sólo se han aislado pocos genes causantes de cardiopatía congénita simple, lo que sugiere, más bien, que ésta es resultado de procesos muy heterogéneos y genéticamente complejos, porque las causas teratogénicas y los factores ambientales tienen una función importante en la patogenia de la cardiopatía congénita y porque la mayoría de casos ocurren en nacimientos de madres sin factores de riesgo para cardiopatías detectables.^{3,9} Los teratógenos y factores ambientales más notables son el alcohol y la diabetes materna; sin embargo, está demostrado que la cardiopatía congénita asociada con exposición teratogénica no se relaciona con aumento del riesgo de dicha cardiopatía para la descendencia, asumiendo que la exposición no se repita en embarazos posteriores.^{3,6,10}

La evaluación cardíaca prenatal se utiliza desde mediados de 1980, cuando se sugirió la evaluación ecocardiográfica de las cuatro cámaras como parte de la

evaluación obstétrica, con reportes de hasta 92% de sensibilidad y 99.7% de especificidad para detectar cardiopatías congénitas.^{9,11} Durante los últimos 20 años se ha elevado la prevalencia de cardiopatía congénita en el adulto, consecutiva a los adelantos técnicos y tecnológicos que han permitido la supervivencia durante la niñez y con ello el aumento de pacientes adultos que requieren cuidados especializados y atención en hospitales de tercer nivel.¹²

PATOGENIA

Entre los múltiples factores que contribuyen a la aparición de cardiopatía congénita están los relacionados con exposición ambiental, a medicamentos durante el embarazo, enfermedades maternas, alteraciones cromosómicas y factores genéticos; sin embargo, en la mayoría de los pacientes se desconoce la causa.¹³ También existe la cardiopatía congénita como parte o componente de diversos síndromes genéticos o fenotípicos.^{3,13-15}

La patogenia de la coartación aórtica se divide en dos grupos: la forma congénita, que se sustenta en dos teorías (la primera es causada por el flujo anterógrado reducido *in utero* que provoca subdesarrollo aórtico y la segunda que sustenta la constricción de tejido ductal a lo largo de la aorta torácica) y la forma adquirida, donde intervienen causas inflamatorias y degenerativas que producen aterosclerosis.¹⁶

Mecanismos celulares de desarrollo cardíaco

El proceso de transformación de una estructura tubular embrionaria a la forma de cuatro cámaras funcional requiere equilibrio en el crecimiento, diferenciación celular y apoptosis. Las vías específicas de señalización y mecanismos genéticos tienen una función importante en el control de estos procesos, pues aseguran el adecuado desarrollo embrionario cardíaco.^{13,15}

Función de las células troncales cardíacas

Aunque el origen de estas células es poco claro, se han clasificado de acuerdo con los antígenos específicos que se expresan en su superficie. Se han identificado precursoras y progenitoras primitivas que expresan proteínas oncogénas homólogas del sarcoma felino v-kit Hardy-Zuckerman 4 (c-Kit), miembro 1 de la subfamilia ligada al ATP (ABC1 o MDR1) y caspasa 3 Sca-1 (CASP-3), mientras que las células más diferenciadas no las expresan. Tam-

bién se han identificado proteínas morfogenéticas óseas y señales mediadas por WNT, como factores importantes de señalización que en el cardiomiocito inducen la inicialización de programación genómica. En esta etapa, las placas cardiogénicas expresan factores génicos específicos de transcripción, incluidos el factor relacionado con el locus 5NK2 (NKX2-5), la proteína 4 ligada a GATA (GATA4), el factor de respuesta sérica (SFR), la miocardina (MYOCD) y el homólogo 1 Dickkopf (DKK1). Cuando estos genes se alteran, no hay reestructuración suficiente para que se origine el movimiento levógiro adecuado hacia el conducto de salida del corazón embrionario, lo que finalmente altera la vía de salida del ventrículo izquierdo (doble salida ventricular derecha, defectos del tabique ventricular, válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta).¹³

Anatomía y manifestaciones

La coartación aórtica es una excrescencia de extensión intraaórtica con función y efecto similar a un diafragma, distal a la arteria subclavia izquierda, en el sitio de salida del conducto arterioso (*ligamentum arteriosum*). Es poco común encontrarla inmediatamente proximal a la arteria subclavia izquierda, en cuyo caso se observa una diferencia significativa de presión arterial entre ambos brazos.^{2,5,17}

El sitio más común de estrechamiento es el adyacente al conducto arterioso y se piensa que se debe al sobrecrecimiento de tejido ductal dentro de la aorta. La burda clasificación de la coartación aórtica, en las formas “infantil” y “del adulto”, no refleja de manera precisa el espectro clínico de manifestación, pues la mayor parte de las formas infantiles se manifiesta también en los pacientes adultos.¹⁻³

En las formas productuales (infantiles), la coartación tiende a ser proximal al conducto arterioso y la perfusión distal depende del flujo ductal, el cual se detiene de forma brusca después del cierre del conducto arterioso. En la forma posductal o del adulto, la obstrucción ocurre justo o distal al conducto arterioso y la obstrucción es raramente completa.^{2,3,5,14}

El flujo colateral de diversos sitios a través de la escápula y el tórax es responsable de la perfusión distal. Los pacientes suelen permanecer sin síntomas, incluso hasta la quinta década de su vida. En casi 10% de los adultos ocurre en la aorta abdominal. La afectación del arco aórtico representa parte del espectro de la alteración, pero es extremadamente rara.^{1,3}

La clasificación de la lesión entre coartación discreta, hipoplasia ístmica (estrechamiento del 75% del diámetro transversal aórtico) y estenosis tubular difusa (estrechamiento de ≥ 10 mm) es importante, sobre todo en el caso de intervenciones endovasculares.

En 30% de los pacientes con coartación de aorta, un soplo sistólico indica su asociación con válvula aórtica bicúspide, cuyas manifestaciones clínicas habituales son: tensión arterial sistólica elevada en los brazos (más que en las piernas), tensión de pulso amplia, pulsos femorales débiles y tardos, frémito sistólico palpable supraesternal, dilatación ventricular izquierda con posibles cambios electrocardiográficos (hipertrofia) y radiográficos de tórax (flujo colateral aumentado a través de las ramas intercostales, con escotadura subcostal desde la tercera a octava costillas posteriores; signo de Roessler). Sin embargo, la mayoría de los adultos permanece sin síntomas y sólo dos tercios de los que han vivido sin corrección quirúrgica o endovascular por más de 40 años, pueden manifestar síntomas de insuficiencia cardíaca, aunque algunos autores sostienen que su supervivencia máxima es de 34 años.⁶ Tres cuartas partes de estos pacientes muere antes de los 50 años de edad por insuficiencia cardíaca aguda y 90% morirá antes de los 60 años.^{2,18}

CASO CLÍNICO

Hombre de 28 años de edad, que acudió al servicio de urgencias del Hospital Ángeles del Carmen con disnea de medianos esfuerzos de tres semanas de evolución, vértigo, ortostatismo, dolor torácico de predominio izquierdo e irradiación hacia el brazo y cuello, dispepsia y ansiedad; tos seca y pérdida de 10 kg de peso en los últimos tres meses. Cuatro días antes tuvo evacuaciones melénicas y refirió consumir ibuprofeno durante 15 días. Tenía diagnóstico de hipertensión arterial (170/110), recibía valsartan (80 mg/día) y enalapril (20 mg/día). Tenía antecedentes familiares de hipertensión y un hermano menor que padeció, también, coartación de aorta, diagnosticado igualmente por hipertensión en la adolescencia y que se resolvió con aortoplastia endovascular y colocación de endoprótesis vascular dos años antes.

En el examen físico se encontró tensión arterial de 140/90 mmHg sin variación clara entre las extremidades, frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y temperatura de 36 °C;

peso de 77 kg y talla de 178 cm. Se observó palidez de la piel, hidratación regular, cráneo normal, pupilas y pares craneales sin alteración, cuello con pulsos simétricos, soplo sistólico carotídeo bilateral II/V; adecuada mecánica ventilatoria, corazón rítmico sin frotos, soplo pansistólico de predominio parasternal izquierdo II/VI. Abdomen semiplano, blando, peristaltismo normal, levemente doloroso en el epigastrio; hígado palpable a la inspiración profunda, indoloro, sin otras organomegalias. Las extremidades superiores estaban normotróficas, fuerza de 5/5 simétrica, sin alteración sensorial, reflejos simétricos, con palidez de los lechos ungueales; las extremidades inferiores se encontraron normotróficas, con fuerza de 5/5 simétrica, sensibilidad y reflejos normales, pulsos poplíteos disminuidos de forma bilateral, tibiales posteriores y pedios no perceptibles, y pies poiquilotérmicos con llenado capilar de tres segundos. El examen neurológico resultó sin alteraciones.

A su ingreso, los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina de 10.1, hematocrito de 27.6, volumen corpuscular medio de 86.4, hemoglobina corpuscular media de 31.4, plaquetas 225, leucocitos 5.9, neutrófilos 71%, bandas 0%, Na de 147, K de 3.9, Cl de 110, glucosa de 117, BUN 32.7, urea de 70, creatinina de 1.4, CK-MB <1, mioglobina de 55.8, troponina I < 0.1, FA 38, BT 0.8, BD 0.1, proteínas totales de 7.7, albúmina 4.9, globulina 2.8, AST 30, ALT 20, GGT 19, amilasa 213, lipasa 266, colesterol total de 168 mg/dL, velocidad de sedimentación globular de 14, amilasa de 198 y lipasa de 266.

El examen sonográfico de abdomen resultó sin alteraciones; la panendoscopia, con gastritis erosiva moderada, colonoscopia con un pólipo hiperplásico resecaado y negativo para malignidad; el ecocardiograma transtorácico mostró imágenes compatibles con coartación de aorta que se confirmó con el estudio transesofágico. El paciente se preparó para efectuarle aortografía y reparación primaria con colocación de endoprótesis vascular aórtica, mediante abordaje femoral derecho con introductor 13 Fr y guía Road-runner 0.035". Se encontró la aorta ascendente con tensión arterial de 150/70 mmHg, aorta torácica poscoartación con 80/50 mmHg y gradiente sistólico de 70 mmHg. Se realizó aortoplastia con balón Maxi LD 18 x 40 predilatación y Maxi LD 25 x 40 posdilatación; se colocó una endoprótesis vascular Palmaz 4014. Tras el procedimiento se logró un gradiente residual de 0 mmHg y estenosis residual angiográfica de 10% (figuras

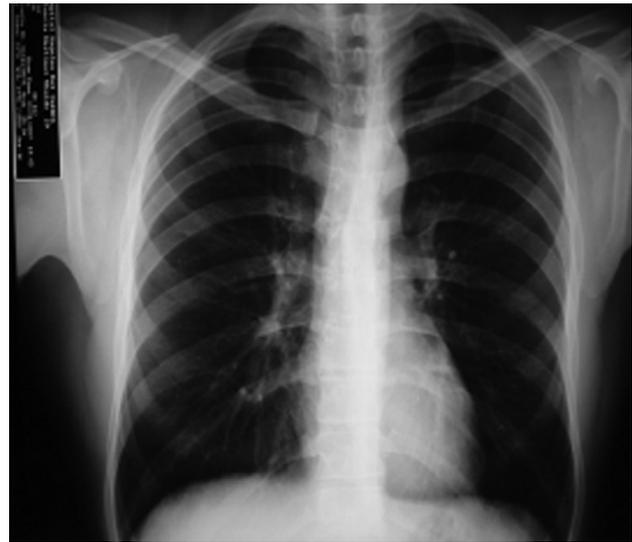


Figura 1. Radiografía de tórax del paciente aparentemente sano.

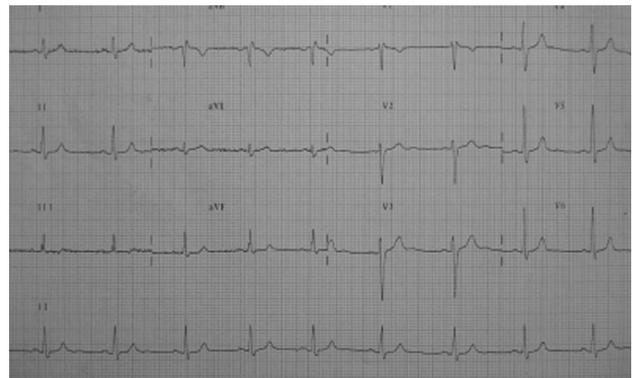


Figura 2. Electrocardiograma del paciente sin alteraciones de la conducción, ritmo o repolarización.

1 a 5).

El seguimiento posterior del paciente, al primero, tercero y sexto mes, no mostró complicaciones inherentes al procedimiento ni requirió tratamiento antihipertensivo; sólo recibía dosis bajas de un antagonista receptor de angiotensina para estimular la reestructuración cardíaca.

Evaluación diagnóstica

Desde el punto de vista histórico, el abordaje y tratamiento de la alteración aórtica primaria se ha realizado con métodos invasores por angiografía; sin embargo, el progreso en técnicas no invasoras, sobre todo las de imagen (tomografía computada o resonancia magnética), han reemplazado la mayor parte de los estudios invasores y disminuido los

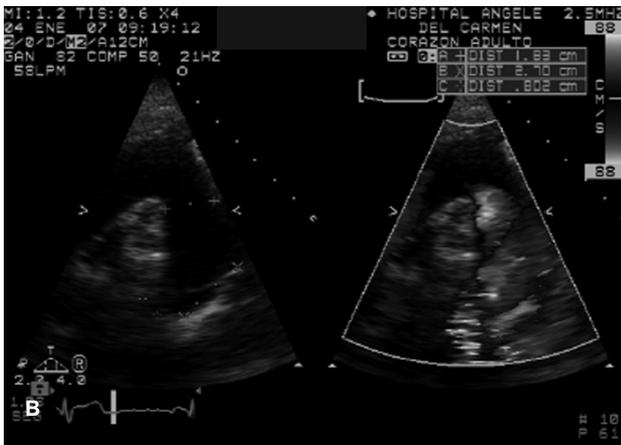
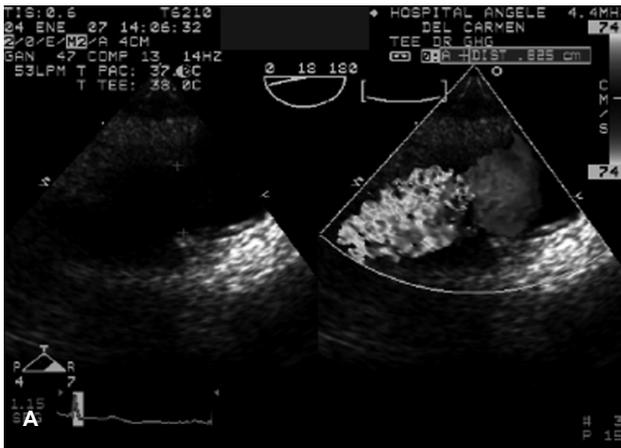


Figura 3. Imágenes de ecocardiograma transesofágico. A y B. Estrechez correspondiente a la coartación aórtica.

costos y la morbilidad.¹⁸⁻²⁰

La evaluación por resonancia magnética es útil después de la reparación, pues tiene la capacidad de evaluar la función, masa ventricular, morfología valvular aórtica, calibre de los vasos principales y colaterales, y estimar la afectación de la pared vascular, considerando esta última como una de las complicaciones más frecuentes de la reparación quirúrgica.^{20,21} La resonancia magnética en pacientes con coartación aórtica es importante para evaluar la función de la válvula aórtica y su asociación con alteraciones de la válvula bicúspide. Algunos estudios señalan que hasta en 34.2% de los casos ocurre por fusión de las valvas derechas y en



Figura 4. Primer balón en aortoplastia (la imagen no es del paciente, solo ilustra el procedimiento).

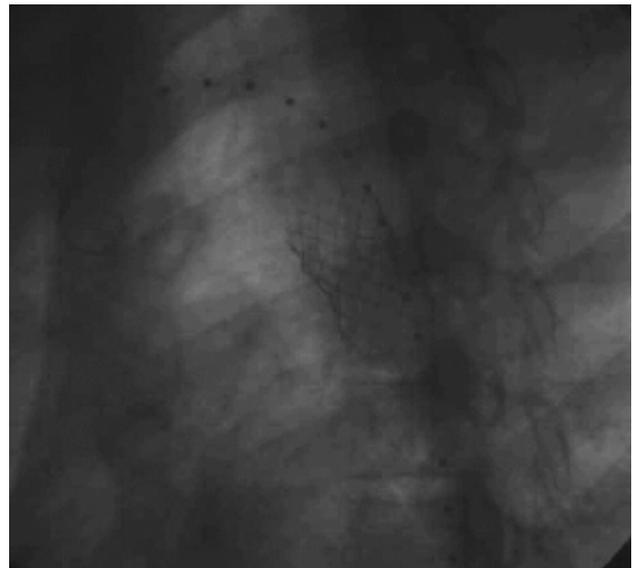


Figura 5. Endoprótesis endovascular Palmaz *in situ* posdilatación (la imagen no es del paciente, solo ilustra el procedimiento).

89.5% por las coronarias.²²

TRATAMIENTO

La reparación quirúrgica abierta se recomienda en pacientes con algún gradiente trascoartación de más de 30 mmHg,²³ sin embargo, se ha relacionado con elevada morbilidad y mortalidad, pero en ocasiones es la única opción.

Los adelantos en técnicas y materiales endovasculares se han extendido como opciones terapéuticas disponibles y, al parecer, costo-efectivas. Los resultados suelen ser satisfactorios y el riesgo de rotura aórtica es mínimo, pero la cantidad de pacientes es aún limitada y no existen ensayos controlados que evalúen las ventajas relativas de la reparación endovascular, en comparación con la quirúrgica. La mayoría de los pacientes con coartación aórtica aislada son susceptibles de reparación endovascular primaria; aunque algunos casos, como los asociados con otra anomalía cardíaca (aneurismas o estenosis posteriores a intentos previos de reparaciones), son mejor tratados y con resultados satisfactorios en forma multidisciplinaria por intervención quirúrgica cardiovascular, cardiología intervencionista, radiólogos, cardiólogos y anestesia cardiovascular (cuadro 1).^{1,2,24}

Las endoprótesis vasculares no medicadas se colocan, frecuentemente, para la reparación de coartación aórtica no compleja, con mayor experiencia y datos de seguimiento; sin embargo, las recubiertas se han establecido como una opción en casos con alto riesgo de rotura, formación de aneurismas o reoclusión. En una investigación, en 33 pacientes con coartación aórtica compleja, se aplicaron endoprótesis vasculares recubiertas (modelo Chatham-Platinum) y su seguimiento a un año mostró resultados promisorios de la posible utilidad de dichas endoprótesis ante las coartaciones complejas.¹ El objetivo principal del tratamiento quirúrgico o endovascular es aliviar los síntomas y reducir la frecuencia de complicaciones asociadas (cuadro 2).^{23,25}

Complicaciones

En términos generales, el paciente adulto con cardiopatía congénita, incluso reparada, tendrá alteraciones hemodinámicas que lo harán susceptible a sufrir arritmias, fenómenos tromboembólicos, deficiencia neurológica, endocarditis bacteriana y otras enfermedades menos

Cuadro 2. Complicaciones postoperatorias de la reparación de coartación de aorta

<i>Complicaciones tempranas</i>	<i>Complicaciones tardías</i>
Hipertensión	Hipertensión
Adenitis mesentérica	Enfermedad valvular aórtica
Hemorragia	Reestenosis
Lesión del nervio laríngeo recurrente	Dissección
Lesión isquémica medular espinal	Formación de aneurismas
Arritmias	Rotura aórtica
	Endocarditis infecciosa
	Insuficiencia cardíaca

frecuentes.¹²

Se ha demostrado que los pacientes adultos con aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo en forma crónica, tienden a sufrir angina o insuficiencia cardíaca, e hipertensión sistólica.^{10,22,25-29}

Un estudio en 46 pacientes británicos con estenosis y coartación aórtica demostró, en primera instancia, la asociación de 70% de dicha coartación y válvula aórtica bicúspide, y se estableció un aumento significativo en la resistencia de flujo de salida del ventrículo izquierdo, aumento de espesor del septo interventricular, pares posterior y aumento en el índice de masa del ventrículo izquierdo, en comparación con los pacientes control; no hubo diferencias entre la fracción de eyección, los índices de función global y los patrones de llenado.³⁰ En los pacientes con coartación de aorta, estudios recientes de resonancia magnética mostraron alteraciones de perfusión miocárdica con afectación del flujo subendocárdico, lo que puede explicar la isquemia subendocárdica y los síntomas anginosos.³⁰

La hipertensión en reposo y al esfuerzo son complicaciones conocidas, aun después de la reparación de coartación aórtica. La fisiopatología no es clara todavía,

Cuadro 1. Opciones quirúrgicas para el tratamiento de la coartación de aorta

<i>Enfermedad primaria</i>	<i>Lesiones cardíacas complejas</i>	<i>Reintervención después de la reparación</i>
Interposición de injerto tubular	Incisiones por etapas	Paro circulatorio por hipotermia
Anastomosis término-terminal	Incisiones combinadas	By pass extra anatómico
Colgajo subclavio	Derivación extranatómica	Endoprótesis endovascular
Parche protésico	Endoprótesis endovascular	Aortoplastia con balón
Homo injerto	Aortoplastia con balón	
Endoprótesis endovascular	Cirugía combinada con endovascular	
Aortoplastia con balón		

se ha observado hipertensión significativa hasta en 40% de los pacientes, incluso después de 15 años de la reparación. Recientemente se propuso la forma del arco aórtico como un factor directamente relacionado con hipertensión en reposo; sin embargo, otro estudio en 41 pacientes con reparación demostró que la hipertensión inducida por ejercicio se explicaba en función de la estrechez residual y no por la geometría del arco aórtico, aunque no se descartó la asociación entre estas.^{22,26} En otra investigación se observó aumento importante en la rigidez aórtica y se propuso este mecanismo como factor que predispone la enfermedad coronaria prematura, enfermedad cerebrovascular y muerte a edad temprana.²⁸

La insuficiencia cardiaca y las arritmias son otros aspectos importantes de la evolución de la coartación aórtica. Conceptualmente, la insuficiencia cardiaca es la causa más común de admisión hospitalaria y la primera de muerte en pacientes adultos con cardiopatía congénita; sin embargo, los que tienen coartación aórtica, el riesgo es menor que en el resto de los casos con cardiopatías, debido a que este síndrome es más frecuente cuando es secundario a cardiopatías que afectan el lado derecho del corazón.^{29,31} Un estudio de prevalencia, en pacientes adultos con cardiopatía congénita, reveló que 37% de las admisiones a urgencias se relacionaron con alteraciones del ritmo (taquicardia supraventricular); la insuficiencia cardiaca correspondió a 26% de las admisiones y el resto por causas diversas, como infecciones, síncope, sangrado, disección aórtica y muerte súbita.^{18,27,30,32} Es importante señalar la posibilidad de enfermedad renal asociada con hipertensión de larga evolución, que aunque es más común en pacientes pediátricos, es cuando se identifica como una forma de hipertensión secundaria. El tratamiento deficiente y sus complicaciones también resultan en daño renal, principalmente en pacientes adultos.^{5,17}

CONCLUSIONES

La patogenia de la coartación aórtica es compleja, sobre todo si quiere explicarse desde el punto de vista genético o como parte del espectro de un síndrome fenotípico específico. Previamente, la patogenia se dividió en dos grupos: la forma congénita basada en dos teorías (la primera que sostiene su origen por el flujo anterógrado reducido *in utero* y que causa subdesarrollo aórtico, y la segunda que propone la constricción de tejido ductal a lo largo de la

aorta torácica) y la forma adquirida (intervienen causas inflamatorias y degenerativas, principalmente aterosclerosis); sin embargo, el conocimiento de la citogenética implicada en la embriogénesis cardiaca humana expone, aún más, la complejidad de las cardiopatías congénitas con la afección de diversas vías de señalización, expresión de receptores para proteínas específicas y grupos génicos específicos. A pesar de ello existe poca evidencia de riesgo familiar congénito de malformaciones vasculares y ventriculares izquierdas del conducto de salida. Los pacientes con coartación aórtica se relacionan hasta en 40% con válvula bicúspide y, menos frecuente, comunicación interventricular, conducto arterioso persistente, atresia pulmonar, estenosis aórtica y estenosis mitral, y alteraciones no cardíacas, como aneurisma cerebral, cuyo riesgo es hasta 10 veces más alto. El entendimiento de la alteración aórtica implica su adecuada identificación para intervenciones tempranas y, según corresponda, el establecimiento del tratamiento quirúrgico o endovascular para evitar las complicaciones crónicas asociadas.

REFERENCIAS

- Butera G, Piazza Da L, Chessa M, Negura GD, et al. Covered stents in patients with complex aortic coarctations. *Am Heart J* 2007;154:795-800.
- Rickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Part I. *N Engl J Med* 2000;342:256-63.
- Bernier FP, Spaetgens R. The Geneticist's role in adult congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006;24:557-69.
- Connolly HM, Houston J, Brown R, Warnes CA, et al. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1491-9.
- Friedman K, Wallis T, Maloney KW, Hendrickson RJ, et al. An unusual cause of pediatric hypertension. *J Pediatr* 2007;151:206-12.
- Jain M, Gopal S, Trien L. Narrowing in on a diagnosis. *Am J Med* 2007;120:781-2.
- Linton Y. Cardiac emergencies in the first year of life. *Emerg Med Clin N Am* 2007;25:981-1008.
- McBride K, Pignatelli R, Lewin M, Ho T, et al. Inheritance Analysis of Congenital Left Ventricular outflow tract Obstruction malformations: Segregation, multiplex relative risk, and heritability. *Am J Med Genet A* 2005;134:180.
- Lee W, Comstock CH. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: where are we now? *Ultrasound Clin* 2001;1:273-91.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy and other causes of sudden cardiac death in young competitive athletes, with considerations for preparticipation screening and criteria for disqualification. *Cardiol Clin* 2007;25:399-414.

11. Lewin MB, McBride KL, Pignatelli R, Fernbach S, et al. Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. *Pediatrics* 2004;114:691-6.
12. Mackie AS, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Marelli A J. Health care resource utilization in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2007;99:839-43.
13. Tomita-Mitchell TL, Mitchell ME, Klinkner DB. Molecular and cellular basis of congenital heart disease. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:989-1009.
14. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-1900.
15. Wessel MV, Berger RM, Frohn-Mulder IM, Roos-Hesselink JW, et al. Autosomal dominant inheritance of left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Med Genet A* 2005;135:171.
16. Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol* 1972;514:30.
17. Belsha CW. Pediatric hypertension in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2008;51:S21-S23.
18. Verstappen A, Pearson D, Kovacs AH. Adult congenital heart disease: the patient's perspective. *Cardiol Clin* 2006;24:515-29.
19. Sakamoto I, Sueyoshi E, Uetani M. MR imaging of the aorta. *Radiol Clin N Am* 2007;45:485-97.
20. Valente AM, Powell A J. Clinical applications of cardiovascular magnetic resonance in congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2007;25:97-110.
21. Yu T, Zhu X, Tang L, Wang D, Saad N. Review of CT angiography of aorta. *Radiol Clin N Am* 2007;45:461-83.
22. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young. *Am J Cardiol* 2006;98:1096-102.
23. Kouchoukos N, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;27:1876-88.
24. Ramnarine I. Role of surgery in the management of the adult patient with coarctation of the aorta. *Postgrad Med J* 2005;81:243-7.
25. Hager A, Kaemmerer H, Leppert A, Prokop M, et al. Follow-up of adults with coarctation of the aorta: comparison of helical CT and MRI, and impact on assessing diameter changes. *Chest* 2004;126:1169-76.
26. De Caro D, Trocchio G, Smeraldi A, Grazia-Calevo M, Pongiglione G. Aortic arch geometry and exercise-induced hypertension in aortic coarctation. *Am J Cardiol* 2007;99:1284-7.
27. Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989;80:840-5.
28. Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, Buyens F, et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J* 2008;155:187-93.
29. Shaddy RE, Boucek MM, Stuertervant JE, Ruttenberg HD, Jaffe RB. Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 1993;87:793-9.
30. Lam YY, Kaya MG, Li W, Gatzoulis MA, Henein MY. Effect of chronic afterload increase on left ventricular myocardial function in patients with congenital left-sided obstructive lesions. *Am J Cardiol* 2007;99:1582-7.
31. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, et al. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2006;97:1238-43.
32. Kaemmerer H, Bauer U, Pensl U, Oechslin E, et al. Manage-



Rincón del internista

Luis Spota. *Días del poder*, México: Grijalbo, 1985. Se trata de la última obra de Luis Spota, publicada en forma póstuma. En la presentación del libro, Jaime Labastida hace notar que le fue encargada la enorme responsabilidad de revisar el manuscrito antes de presentarlo a la editorial y comenta que prácticamente no realizó ningún cambio, ninguna modificación sustancial, que la obra estaba terminada al momento de la muerte del autor. Sabiendo que iba a morir pronto, trabajó hasta prácticamente el último momento.

En su introducción, Labastida analiza el valor de Spota como autor. En *Días del poder*, escrita entre 1984 y 1985, cuando la mayoría de analistas y escritores no lo hacía, Spota realiza una crítica, un análisis, una disección del poder en México y de los políticos que lo ostentaban y lo habían ostentado. Lo hace de manera muy profunda pero de forma literariamente ligera y entendible, aunque también sardónica, burlona.

Días del poder termina su zaga del poder, que inició en 1975 con *Retrato hablado*, *Palabras mayores* y *Sobre la marcha*, y que continuó con *El primer día* (1977), *El rostro del sueño* (1979) y *La víspera del trueno* (1980).

En *Días del poder* retrata el ejercicio del poder de un presidente autoritario, rodeado de servidores aduladores y de una familia explotadora, pero terriblemente sólo. Está escrita, como toda la obra de Spota, de una manera sencilla, aunque no por eso simplona, toda ella es profunda e ingeniosa y tiene varios giros en éste último sentido, pero uno de los más curiosos surge cada vez que estamos convencidos de que la obra tiene lugar en México y entre nosotros, pero aparece el embajador de México en escena,

para hacernos notar que se trata de un aparente país imaginario. De ésta su última obra se tiraron 30,000 ejemplares en la primera edición, pero se ha publicado escasamente después, como casi toda la obra de Spota. Aún tiene gran actualidad y su retrato, su crítica del poder, sigue vigente, y es mejor porque la hizo cuando costaba mucho esfuerzo, hoy muchos pueden hacerlo con libertad.

Por qué Spota fue siempre un éxito de lectores y ventas pero tuvo muy mala crítica, no sólo entre los políticos sino entre los intelectuales y escritores, nunca ha estado claramente explicado. Se le tachaba de escritor simplista y poco elaborado, sin embargo, todas sus obras, no sólo las relativas al poder, son o tienen aspectos profundos y analíticos; en cuanto al lenguaje, lo usa de manera precisa, no rebuscada, no presuntuosa pero siempre correcta.

Entre sus obras destacan algunas con aspectos sociales muy interesantes, como *Casi el paraíso* y *Más cornadas da el hambre*. La plaza es una novela sobre los hechos del 68, quizá la mejor y seguro una de las mejores, y está escrita en 1972, muy poco después de los acontecimientos; tiene dos versiones, la de la primera edición y la que tuvo que modificarse en las posteriores, porque los intelectuales de izquierda lo demandaron por utilizar algunas frases o declaraciones hechas por ellos. Las ediciones posteriores no pierden nada una vez extraídas esas pequeñas fracciones.

Aun ahora vale la pena leer a Spota, habrá que buscar muchas de sus obras en las librerías de viejo, pero podría uno verse recompensado por el esfuerzo.

Manuel Ramiro H

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

**Índice alfabético de materias del volumen 24, 2008****A****Acné, dieta y debate: un veredicto pendiente 346**

Eduardo David Poletti Vázquez, María del Rocío Muñoz Sandoval

Agranulocitosis con plasmocitosis reactiva atípica inducida por metimazol en una paciente con hipertiroidismo 357

Fidelia León Morales, Heidegger N. Mateos Toledo, Rocío Caballero Caballero, Rodrigo Suárez Otero, Mauricio Alejandro García Vázquez

Aneurisma de la arteria subclavia izquierda: una causa de dolor torácico 319

Luis Fernando Huerta Montiel, Amada Wilkins Gamiz, Rodolfo Silva Romo, Eva Pérez Belmont, Teresa Than Gómez, Julio Garibaldi Zapatero

B**Bacteriemia relacionada con catéter venoso central: comunicación de un caso 370**

Baldomero Flores Villegas, Oscar Bazan Rodríguez, Vicente Guerrero Segovia

Bartonellosis: espectro clínico actual de un viejo patógeno 217

César A. Vega López, Raúl Ariza Andraca

C**Calidad de vida de médicos residentes en un hospital de tercer nivel 16**

Jaime Arias Amaral, Armando Rafael Vargas Flores, Radhamés Hernández Mejía, María Guadalupe Ramos Ponce, José Félix Velasco Rodríguez

Coccidioidomycosis 125

Luis Alfonso Moroyoqui Navarro, Sergio Ramón Figueroa Saucedo

Comentarios sobre El Internista 179

Julio Sotelo

Complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la infección por VIH 294

Álvaro Villegas Muñoz, Indiana D. Torres Escobar

Compresión medular como primera manifestación de cáncer metastático 289

Carlos Bonilla Castro, Edgar Gerardo Durán Pérez, Graciela Alexanderson Rosas

Concentraciones séricas de colesterol e intento suicida 181

Sajit Ramírez Carreto, Nayeli Jiménez Saab, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra

Correlación entre la concentración de nitritos y albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 normotensos e hipertensos 329

Alberto Francisco Rubio Guerra, Germán Vargas Ayala, José Juan Lozano Nuevo, Leticia Rodríguez López, Luz María Ramos Brizuela

D**Determinación sérica de IL-6 y prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple 381**

José Gutiérrez Salinas, Rosalba Carmona García, Leticia Cruz-Tovar

Diabetes mellitus gestacional 148

Carlos García García

Dosis altas de eritropoyetina b semanal en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en remisión, que reciben quimioterapia; efecto en sus requerimientos transfusionales 375

Manuel Antonio López Hernández, Eduardo Ustarez López

E**Edema agudo pulmonar no cardiogénico en pacientes con intoxicación por fosforo de cinc. Reporte de dos casos y revisión bibliográfica 424**

Inés López Islas, José Juan Lozano Nuevo

Edema pulmonar y disfunción cardiaca neurogénicos: reporte de un caso y revisión bibliográfica 237

Raúl Carrillo Esper, José Rogelio Sánchez García, Nilson Agustín Contreras Carreto

Efecto de la simvastatina y la ezetimiba en el perfil de lípidos, la función endotelial y el espesor de la íntima a la media carotídea en pacientes con diabetes tipo 2 y LDL por arriba del valor objetivo 334

Jaime Carranza Madrigal, Gabriela Botello Gamiño, Helios Eduardo Vega Gómez, José Arturo Maldonado Villalón

Efectos del aguacate como fuente de ácidos grasos monoinsaturados en lípidos séricos, metabolismo de la glucosa y reología en pacientes con diabetes tipo 2 267

Jaime Carranza Madrigal, Mario Alvizouri Muñoz, Jorge E. Herrera Abarca, Fortino Chávez Carbajal

El síndrome metabólico en México 251

Jaime Carranza Madrigal, Sonia María López Correa

El VIH-SIDA en un hospital de segundo nivel 193

Jesús Alfonso Martínez Mendoza, Carlos Gerardo Esquivel Molina

Embolia paradójica en el sistema nervioso central, comunicación de un caso y revisión bibliográfica 361

Raúl Carrillo Esper, José Rogelio Sánchez García

Empiema y mediastinitis como complicación de absceso profundo del cuello: caso clínico y revisión de la bibliografía 79

Mavy Ramírez Cervantes, Edmundo Lugo Pérez, Mayra Sofía Castro Aldana, Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz

Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica 89

Edgar Gerardo Durán Pérez, Cesar Rivera Benítez, Marco Isaac Banda Lara, Juan Collazo Jaloma, Leslye Asela Lujano Nicolás, Julio César Casasola Vargas

Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico 98

Alfredo Cabrera Rayo, Oscar Martínez Olazo, Guadalupe Laguna Hernández, Ricardo Juárez Ocaña, Vicente Rosas Barrientos, Jorge Loria Castellanos, Raúl Medellín García, Raúl Cerón Juárez, Fernando Sánchez Mata, Luis Álvarez Torrecilla, Uriel Rumbo Nava

Estudio piloto del perfil de lípidos en sujetos con hipertensión arterial sistémica en un hospital privado de Zapopan, Jalisco: diferencias entre géneros 389

Francisco Aguilar Espinosa, Raúl G Velasco Sánchez, José Gutiérrez Salinas, Oscar A Aguilar Soto, Jesús Montoya Ramírez

Evaluación de la técnica de reanimación cardio-pulmonar básica, en adultos y niños, entre los médicos internos de pregrado de tres hospitales de la ciudad de Santiago de Querétaro 104

Haydee Montserrat Gallardo M, Paola Mayra Ripa G, Oskar H Pérez de la Orta, Eliodoro Castro Montes, Juan Manuel Fraga Sastrías, Enrique Asensio Lafuente

F

Factores de riesgo y prevalencia de osteoporosis. Estudio por ultrasonometría del calcáneo 278

Jose Luis Padierna Luna

Fisiopatología de la septicemia: un enfoque molecular 304

Juan Pablo Membreño Mann

Frecuencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la ciudad de México 338

Erick Martínez Herrera, Alejandra Esteves Jaramillo, Iván Tenorio Barragán, Sara Arroyo Escalante, David Moncada Barrón, Roberto Arenas Guzmán

Frecuencia de síndrome de intestino irritable en la consulta de medicina interna y cirugía general en tres centros de atención médica en la Ciudad de México 120

Victor Huggo Córdova Pluma, José Luis Ibarrola Calleja, Martha Elena Hegewisch Orozco, Pedro Argüelles Domenzain, Miriam Vargas González, María del Carmen de la Torre Sánchez, Federico Armando Castillo González, María Angélica Maldonado Vásquez, Gilberto Cornejo López, Guillermo León Merino, Gonzalo Alemán Ortiz, Enrique Díaz Green, Federico Leopoldo Rodríguez Weber, Maricela Escarela Serrano, Ricardo Cabrera Jardines, Aurora Orzechowsky Rayo, José Luis Akaki Blancas, Jorge Rodolfo Betancourt García, Victor Manuel de la Garza, Álvaro Burgos

H

Hemoglobinopatía H: comunicación de un caso identificado en Monterrey, Nuevo León 76

Guillermo J Ruiz Delgado, Eduardo Vázquez Garza, Bertha Ibarra, F Javier Perea, David Gómez Almaguer

Hipopotasemia en pacientes hospitalizados 3

Enrico Macías Garrido E, L Fernando García Frade R

Humor y ciencia médica 373

Alberto Lifshitz

I**Índice pronóstico de infarto agudo de miocardio con elevación-ST en la unidad de cuidados intensivos 22**

Carlos Gerardo Esquivel Molina, Lucio Chávez Landeros, Javier Albarrán Domínguez, José Refugio Ramírez, González, Erick Flores Ydraac, Jesús Alfonso Martínez Mendoza, Rocío Camacho Casillas

Infecciones relacionadas con catéteres venosos: incidencia y otros factores 112

Arturo Ferrer Espín, Enrico Macías Garrido, Javier Meza Cardona, Ricardo Cabrera Jardines, Federico Rodríguez Weber, Enrique Díaz Greene, Martha Moreno Hernández, Yolanda Ramírez Hernández

Influencia de las muestras sanguíneas en la prevalencia de anemia en pacientes en estado crítico 198

Raúl Carrillo Esper, Juan José Núñez Bacarreza, José Rogelio Sánchez García

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad 142

Guillermo Di Girolamo, Alejandra Lorena Tamez Peña, Héctor Eloy Tamez Pérez

L**La voluntad anticipada. Un dilema ético sustentado en una ley vigente 353**

Raúl Ariza Andraca, Margarita Garza Ochoa, Camilo César Guzmán Delgado, María de la Soledad Escamilla Cejudo, Arturo Gaytán Becerril, Manuel Mondragón y Kalb

Leiomioma renal gigante benigno en una paciente inmunocompetente 65

Eduardo Fernández Campuzano, María Elena Hernández Bribiesca, María Gómez-Palacio Schjetnan, Rubén Drijanski Morgenstern, Rafael Padilla Longoria, José Luis Criales Cortés

Linfoma anaplásico de células grandes tipo B vs enfermedad de Rosai-Dorfman. Reporte de un caso y revisión bibliográfica 230

Abraham Emilio Reyes Jiménez, Rogelio David Castro Vallejo, Morales Rivera Marcelino, Ixchel Landgrave Gómez, Iván Reyes Vázquez, Luis Javier Castro D'Franchis, Fernando Rogelio Espinosa López

M**Manejo de la sepsis con paquetes terapéuticos de la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis 48**

Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova

Manifestación congénita de coartación de la aorta: una forma inusual. Reporte de dos casos en hermanos no gemelos con detección y tratamiento tardío, y revisión bibliográfica 428

Francisco Tapia Jiménez, Eloy Medina Ruiz, Enrique Frutos Rangel

Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico 38

Alfredo Cabrera Rayo, Guadalupe Laguna Hernández, Guadalupe López Huerta, Asisclo Villagómez Ortiz, Raquel Méndez Reyes, Ricardo Guzmán Gómez

Medición no invasora de la tensión arterial en posición supina: brazo perpendicular y paralelo al torso 273

Jorge Blas Macedo, Alfonso Juárez Olvera

Meningioma maligno: comunicación de un caso 366

Sergio E. Prieto Miranda, Ramiro López Elizalde, Ezequiel Vélez Gómez, Carlos Alberto Jiménez Bernardino

N**Neumonía no resuelta. Estrategia diagnóstica 418**

Alfredo Cabrera Rayo, Octavio Plasencia Rodríguez, César Quezada Burgos, Raúl Medellín García, María Guadalupe Laguna Hernández, Asisclo Villagómez Ortiz, Raquel Méndez Reyes, Ricardo Guzmán Gómez, Sandra Franco León

Nicolae Constantine Paulescu, el descubrimiento de la insulina y el Premio Nobel de 1923 157

Raúl Carrillo Esper, Jorge Raúl Carrillo Córdova, Luis Daniel Carrillo Córdova

O**Obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus: ¿puntos de partida o finales de un mismo problema? 342**

Federico Rodríguez Weber, Gabriela Sáez Tapia

Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas 397

Jesús Duarte Mote, Rogelio F Espinosa López, Salvador Díaz Meza, Graciela Sánchez Rojas, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Janet Mijangos Chávez, Jorge Alberto Barragán Garfías

P**Paciente con síndrome de Brugada con alteración en el gen SCN5A. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía 243**

Hirám Jaramillo Ramírez, Michelle Acosta Moreno, Raúl Aguilera Zárate, Héctor Acosta

¿Padecimiento o enfermedad? 327

Alberto Lifshitz

Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot-Carteaud. Reporte de un caso y revisión bibliográfica 313

Raúl Carrillo Esper, Luis Daniel Carrillo Córdova, Jorge Raúl Carrillo Córdova

Parálisis periódica familiar. Comunicación de un caso y análisis de la bibliografía 69

José Ramón Montejano Rodríguez, Georgina Almaguer Vargas, Karla Samperio Hernández, Rocío Olguín Aguilar, Gerardo G Arrellano Piña, José A Morales González

Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson 28

Silvia García, Sergio Sauri Suárez, Erika Meza Dávalo, Juan Lucino Castillo

Policondritis recidivante: probable asociación con exposición del cartilago de la columna vertebral por traumatismo. Informe de un caso 165

Arturo Olvera Acevedo, Mayra Pérez Pérez, María del Pilar Cruz Domínguez, Olga Lidia Vera Lastra

Portadores de Candida en la mucosa oral: tipificación de 35 cepas con CHROMagar Candida 262

Alejandra Jaimes Aveldañez, Francisco Hernández Pérez, Erick Martínez Herrera, Alma Angélica Rodríguez Carreón, Roberto Arenas Guzmán

Postura del Colegio de Medicina Interna de México respecto a la atención del enfermo en estado terminal y la eutanasia 59

Asisclo de J Villagómez Ortiz

Preeclampsia y desequilibrio del estado óxido-reducción. Papel de los antioxidantes 407

Jesús Duarte Mote, Rogelio F Espinosa López, Salvador Díaz Meza, Graciela Sánchez Rojas, Víctor Enrique Lee Eng Castro, Itzel Alejandra Díaz Cruz

Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento 52

Raúl Ariza Andraca, Teresa Álvarez Cisneros

Pseudoquiste suprarrenal gigante asociado con carcinoma papilar de tiroides. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía 414

Héctor Eloy Álvarez Martínez, Carlos Jiménez Cervantes, Soyla Socorro López

Psicología de enlace en medicina interna 186

Patricia G. García Fernández, Josafat Arzate Díaz, Cirilo Bailón Martínez, Laura B. Martínez Contreras, Tamara Torres González, María Guadalupe Castro Martínez, María Juana Sil Acosta, Juan Soto González, Emma Beatriz Hernández Bulvarela, María Elena Rodríguez Cabello, Silvia Hortensia Padilla Neri

Psoriasis: ¿espejo de riesgo cardiovascular? 210

Eduardo David Poletti, M. del Rocío Muñoz Sandoval, Guillermo Llamas Esperón

R

Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH 284

Carlos Castro Sansores, Adrián Santos Rivero, Alejandro Guerrero Flores, Rusell Rodríguez Sánchez, Renan A. Góngora Biachi, Espiridión Bolaños Caldelas, Nicolás Valencia Serrano, Carlos Sarmiento Coutiño, Ángel Castelo Navarrete

S

Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral 8

Carlos Castro Sansores, Adrián Santos Rivero, Juan Carlos Salazar Rendón, Iván Díaz Rodríguez, Renán Góngora Biachi, Pedro González Martínez

Síntomas depresivos en pacientes con cardiopatía coronaria 204

María del R. González Losa, Mónica I. Sánchez Pérez, Mirna Burgos Rosado, Carlos Castro Sansores

U

Una propuesta para la creación de unidades de cuidados paliativos en México 224

Ma. de Lourdes Salomón Salazar, Otón Gayosso Cruz, Carlos Lenin Pliego Reyes, Eduardo Zambrano Ruiz, Patricia Pérez Escobedo, Jorge Aldrete Velasco

**Índice alfabético onomástico del volumen 24, 2008****A**

Abraham Emilio Reyes Jiménez 230
Adrián Santos Rivero 8, 284
Alberto Francisco Rubio Guerra 181, 329
Alberto Lifshitz 327, 373
Alejandra Esteves Jaramillo 338
Alejandra Jaimes Aveldañez 262
Alejandra Lorena Tamez Peña 142
Alejandro Guerrero Flores 284
Alfonso Juárez Olvera 273
Alfredo Cabrera Rayo 38, 98, 418
Alma Angélica Rodríguez Carreón 262
Álvaro Burgos 120
Álvaro Villegas Muñoz 294
Amada Wilkins Gamiz 319
Ángel Castelo Navarrete 284
Armando Rafael Vargas Flores 16
Arturo Ferrer Espín 112
Arturo Gaytán Becerril 353
Arturo Olvera Acevedo 165
Asiselo de Jesús Villagómez Ortiz 38, 59, 79, 418
Aurora Orzechowsky Rayo 120

B

Baldomero Flores Villegas 370
Bertha Ibarra 76

C

Camilo César Guzmán Delgado 353
Carlos Alberto Jiménez Bernardino 366
Carlos Bonilla Castro 289
Carlos Castro Sansores 8, 204, 284
Carlos García García 148
Carlos Gerardo Esquivel Molina 22, 193
Carlos Jiménez Cervantes 414
Carlos Lenin Pliego Reyes 224
Carlos Sarmiento Coutiño 284
César A. Vega López 217
César Quezada Burgos 418
Cesar Rivera Benítez 89
Cirilo Bailón Martínez 186

D

David Gómez Almaguer 76

David Moncada Barrón 338

E

Edgar Gerardo Durán Pérez 89, 289
Edmundo Lugo Pérez 79
Eduardo David Poletti Vázquez 210, 346
Eduardo Fernández Campuzano 65
Eduardo Ustarez López 375
Eduardo Vázquez Garza 76
Eduardo Zambrano Ruiz 224
Eliodoro Castro Montes 104
Eloy Medina Ruiz 428
Emma Beatriz Hernández Bulvarela 186
Enrico Macías Garrido E 3, 112
Enrique Asensio Lafuente 104
Enrique Díaz Greene 112, 120
Enrique Frutos Rangel 428
Erick Flores Ydraac 22
Erick Martínez Herrera 262, 338
Erika Meza Dávalo 28
Espiridión Bolaños Caldelas 284
Eva Pérez Belmont 319
Ezequiel Vélez Gómez 366

F

F Javier Perea 76
Federico Armando Castillo González 120
Federico Leopoldo Rodríguez Weber 120
Federico Rodríguez Weber 112, 342
Fernando Rogelio Espinosa López 230
Fernando Sánchez Mata 98
Fidelia León Morales 357
Fortino Chávez Carbajal 267
Francisco Aguilar Espinosa 389
Francisco Hernández Pérez 262
Francisco Tapia Jiménez 428

G

Gabriela Botello Gamiño 334
Gabriela Sáez Tapia 342
Georgina Almaguer Vargas 69
Gerardo G Arrellano Piña 69
Germán Vargas Ayala 329
Gilberto Cornejo López 120

Gonzalo Alemán Ortiz 120
 Graciela Alexanderson Rosas 289
 Graciela Sánchez Rojas 397, 407
 Guadalupe Laguna Hernández 38, 98
 Guadalupe López Huerta 38
 Guillermo Di Girolamo 142
 Guillermo J Ruiz Delgado 76
 Guillermo León Merino 120
 Guillermo Llamas Esperón 210

H

Haydee Montserrat Gallardo M 104
 Héctor Acosta 243
 Héctor Eloy Álvarez Martínez 414
 Héctor Eloy Tamez Pérez 142
 Heidegger N. Mateos Toledo 357
 Helios Eduardo Vega Gómez 334
 Hirám Jaramillo Ramírez 243

I

Indiana D. Torres Escobar 294
 Inés López Islas 424
 Itzel Alejandra Díaz Cruz 407
 Iván Díaz Rodríguez 8
 Iván Reyes Vázquez 230
 Iván Tenorio Barragán 338
 Ixchel Landgrave Gómez 230

J

Jaime Arias Amaral 16
 Jaime Carranza Madrigal 251, 267, 334
 Janet Mijangos Chávez 397
 Javier Albarrán Domínguez 22
 Javier Meza Cardona 112
 Jesús Alfonso Martínez Mendoza 22, 193
 Jesús Duarte Mote 397, 407
 Jesús Montoya Ramírez 389
 Jorge Alberto Barragán Garfias 397
 Jorge Aldrete Velasco 224
 Jorge Blas Macedo 273
 Jorge E. Herrera Abarca 267
 Jorge Loria Castellanos 98
 Jorge Raúl Carrillo Córdova 43, 157, 313
 Jorge Rodolfo Betancourt García 120
 Josafat Arzate Díaz 186
 José A Morales González 69
 José Arturo Maldonado Villalón 334
 José Félix Velasco Rodríguez 16
 José Gutiérrez Salinas 381, 389
 José Juan Lozano Nuevo 181, 329, 424

José Luis Akaki Blancas 120
 José Luis Criales Cortés 65
 José Luis Ibarrola Calleja 120
 Jose Luis Padierna Luna 278
 José Ramón Montejano Rodríguez 69
 José Refugio Ramírez González 22
 José Rogelio Sánchez García 198, 237, 361
 Juan Carlos Salazar Rendón 8
 Juan Collazo Jaloma 89
 Juan José Núñez Bacarreza 198
 Juan Lucino Castillo 28
 Juan Manuel Fraga Sastrias 104
 Juan Pablo Membreño Mann 304
 Juan Soto González 186
 Julio César Casasola Vargas 89
 Julio Garibaldi Zapatero 319
 Julio Sotelo 179

K

Karla Samperio Hernández 69

L

L Fernando García Frade R 3
 Laura B. Martínez Contreras 186
 Leslye Asela Lujano Nicolás 89
 Leticia Cruz-Tovar 381
 Leticia Rodríguez López 329
 Lucio Chávez Landeros 22
 Luis Alfonso Moroyoqui Navarro 125
 Luis Álvarez Torrecilla 98
 Luis Daniel Carrillo Córdova 43, 157, 313
 Luis Fernando Huerta Montiel 319
 Luis Javier Castro D'Franchis 230
 Luz María Ramos Brizuela 329

M

M. del Rocío Muñoz Sandoval 210
 Ma. de Lourdes Salomón Salazar 224
 Manuel Antonio López Hernández 375
 Manuel Mondragón y Kalb 353
 Marco Isaac Banda Lara 89
 Margarita Garza Ochoa 353
 María Angélica Maldonado Vásquez 120
 María de la Soledad Escamilla Cejudo 353
 María del Carmen de la Torre Sánchez 120
 María del Pilar Cruz Domínguez 165
 María del R. González Losa 204
 María del Rocío Muñoz Sandoval 346
 María Elena Hernández Bribiesca 65
 María Elena Rodríguez Cabello 186

María Gómez-Palacio Schjetnan 65
 María Guadalupe Castro Martínez 186
 María Guadalupe Laguna Hernández 418
 María Guadalupe Ramos Ponce 16
 María Juana Sil Acosta 186
 Maricela Escarela Serrano 120
 Mario Alvizouri Muñoz 267
 Martha Elena Hegewisch Orozco 120
 Martha Moreno Hernández 112
 Mauricio Alejandro García Vázquez 357
 Mavy Ramírez Cervantes 79
 Mayra Pérez Pérez 165
 Mayra Sofía Castro Aldana 79
 Michelle Acosta Moreno 243
 Miriam Vargas González 120
 Mirna Burgos Rosado 204
 Mónica I. Sánchez Pérez 204
 Morales Rivera Marcelino 230

N

Nayeli Jiménez Saab 181
 Nicolás Valencia Serrano 284
 Nilson Agustín Contreras Carreto 237

O

Octavio Plasencia Rodríguez 418
 Olga Lidia Vera Lastra 165
 Oscar A Aguilar Soto 389
 Oscar Bazan Rodríguez 370
 Oscar Martínez Olazo 98
 Oskar H Pérez de la Orta 104
 Otón Gayosso Cruz 224

P

Paola Mayra Ripa G 104
 Patricia G. García Fernández 186
 Patricia Pérez Escobedo 224
 Pedro Argüelles Domenzain 120
 Pedro González Martínez 8

R

Radhamés Hernández Mejía 16
 Rafael Padilla Longoria 65
 Ramiro López Elizalde 366
 Raquel Méndez Reyes 38, 418
 Raúl Aguilera Zárate 243
 Raúl Ariza Andraca 52, 217, 353
 Raúl Carrillo Esper 43, 157, 198, 237, 313, 361
 Raúl Cerón Juárez 98

Raúl G Velasco Sánchez 389
 Raúl Medellín García 98, 418
 Renan A. Góngora Biachi 284
 Renán Góngora Biachi 8
 Ricardo Cabrera Jardines 112, 120
 Ricardo Guzmán Gómez 38, 418
 Ricardo Juárez Ocaña 98
 Roberto Arenas Guzmán 262, 338
 Rocío Caballero Caballero 357
 Rocío Camacho Casillas 22
 Rocío Olguín Aguilar 69
 Rodolfo Silva Romo 319
 Rodrigo Suárez Otero 357
 Rogelio David Castro Vallejo 230
 Rogelio F Espinosa López 397, 407
 Rosalba Carmona García 381
 Rubén Drijanski Morgenstern 65
 Rusell Rodríguez Sánchez 284

S

Sajit Ramírez Carreto 181
 Salvador Díaz Meza 397, 407
 Sandra Franco León 418
 Sara Arroyo Escalante 338
 Sergio E. Prieto Miranda 366
 Sergio Ramón Figueroa Saucedo 125
 Sergio Sauri Suárez 28
 Silvia García 28
 Silvia Hortensia Padilla Neri 186
 Sonia María López Correa 251
 Soyla Socorro López 414

T

Tamara Torres González 186
 Teresa Álvarez Cisneros 52
 Teresa Than Gómez 319

U

Uriel Rumbo Nava 98

V

Vicente Guerrero Segovia 370
 Vicente Rosas Barrientos 98
 Víctor Enrique Lee Eng Castro 397, 407
 Víctor Huggo Córdova Pluma 120
 Víctor Manuel de la Garza 120

Y

Yolanda Ramírez Hernández 112

Respuesta a la carta del Dr. Olmedo Canchola

Señor Editor:

Leí con atención la interesante carta que le envió el Dr. Víctor Hugo Olmedo Canchola con respecto al artículo que, en compañía de mis colaboradores, se publicó en la revista *Medicina Interna de México*.¹ Inteligente como siempre, Víctor Hugo procura el diálogo en el más alto nivel universitario haciendo que a mi mente se asome una expresión que el Maestro Borges utilizó cuando recibió una misiva en la cual se aludía al impuro y cotidiano origen de los poemas ciudadanos:

“Inútil tocar; estamos adentro. La realidad.”

Aunque el Dr. Olmedo Canchola nos remite a guías como CONSORT, CIOMS y MOOSE (por sus siglas en el idioma inglés), en este momento sólo me referiré al STROBE, por ser el motivo de la cita que compete a mi publicación.

Es cierto, casi todos los trabajos en el área médica se obtienen de diseños observacionales y es frecuente que se encuentren problemas de estructura y análisis, por ello existen consensos internacionales para ayudar a mejorar estos aspectos. Aunque el Dr. Olmedo nos sugiere, en la referencia seis, la lectura de una publicación de 2007, este esfuerzo editorial inició en septiembre de 2004² y la reunión del trabajo más reciente fue en este año en Alemania,³ los líderes del proyecto son profesores universitarios que se desempeñan intelectualmente como metodólogos y expertos en estadística. El documento STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, fortalecimiento de la comunicación de informes de estudios observacionales en epidemiología) es una iniciativa en la que se reúnen diversas recomendaciones sobre lo que se considera esencial para reportes de este tipo.

Lamentablemente en la carta dirigida a Usted no se hace un apunte claro de los elementos que llaman la atención en mi trabajo ante la frase: “la relevancia de los datos se minimiza por una metodología deficiente

al momento de analizar y reportar los resultados”. El proyecto STROBE se elaboró sobre tres grandes modalidades de diseño: las cohortes, los casos y controles, y los transversales cerrados, mientras que el artículo de mi autoría (al que se refiere el Dr. Olmedo) aborda un escenario diferente: se trata de una serie de casos, y como tal lo señalo al inicio del documento. En este trabajo el objetivo fue establecer una medida epidemiológica llamada frecuencia⁴ para una enfermedad común que es el síndrome de intestino irritable, con la intención de obtener un primer dato porcentual que nos permita, en otro momento y con un diseño distinto, calcular la incidencia y el tamaño de muestra ideal para establecer estudios en los cuales son muy útiles las recomendaciones de STROBE, pero no antes.

Si extrapoláramos estas observaciones como un mero ejercicio de debate académico, encontraríamos que sí se cumplió con criterios similares en diferentes apartados, uno de ellos reside en la introducción e implantación de la pregunta de investigación, cuyo sustento se origina en tres documentos aceptados y publicados previamente por diferentes editores, que nos permiten cierto grado de experiencia en el tema;⁵⁻⁷ pero estas coincidencias se estrechan especialmente en los incisos 10 y 13, en un tipo de acercamiento metodológico aceptado y publicado por nuestro grupo desde el año 2001, espacios que corresponden al tamaño de la muestra y a los sujetos participantes en un estudio.⁸

Otra similitud que encontramos es el laberinto de los sesgos considerado en su referencia nueve. En nuestra publicación somos los primeros en admitir la posibilidad de tres sesgos, dos de ellos atribuibles a los autores y uno más por el reciente cambio en los criterios diagnósticos conocidos como Roma III, ocurrido justo en el periodo en el que el artículo se enviaba a los editores. En ambos renglones nos autocriticamos severamente.

Los autores del cotejo STROBE señalan que su intención es ofrecer una guía sobre la forma de comunicar los estudios observacionales basada en una lista de verificación de 22 puntos, pero que no se trata de una receta, ni mucho menos, y ofrece un instrumento que permite evaluar la calidad de la investigación observacional.

Comparto con nuestros lectores la dirección electrónica en la cual se tiene acceso gratuito e inmediato a todos los documentos de esta iniciativa en diferentes idiomas, y en donde se puede aprovechar el foro de discusión para sus trabajos de investigación, así como dos artículos que permiten capacitarse en el uso del mismo.⁹⁻¹¹

Finalmente, me permito pensar que el análisis de las investigaciones en medicina debe sellarse con el cotidiano origen de la realidad: su majestad el juicio clínico.^{12,13}

Atentamente,

Dr. Víctor Huggo Córdova Pluma
Hospital Ángeles Metropolitano

REFERENCIAS

1. Córdova V, Ibarrola J, Hegewisch M, Argüelles P, y col. Frecuencia del síndrome de intestino irritable en la consulta de medicina interna y cirugía general en tres centros de atención de la Ciudad de México. *Med Int Méx* 2008;24(2):120-4.
2. Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ* 2004;328:39-41.
3. Von Elm, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. Leitlinien für das berichten von beobachtungsstudien. *Der Internist* 2008;6:688-93.
4. Tapia CR, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, et al. Metodología epidemiológica. Capítulo I. En: Tapia CR, editor. *El manual de salud pública*. México: Intersistemas, 2003;pp:14-16.
5. Awad R, Córdova VH. Anal Phase (Frud's Classification) and Rectoanal Electromechanical Activity. *Gastroenterology* 1986;92(5):1333.
6. Córdova VH. The relationship between functional digestive disease, the vasoactive response and the psychiatric disorders. 26 th International Congress of Internal Medicine. Kyoto, Japan, 2002.
7. Córdova VH, Orzechowsky A, Ibarrola JL, Dultzin B, et al. 27th International Congress of Internal Medicine 2004. Pharmacologic experience in 3 groups of Mexican women with postural hypotension and irritable bowel syndrome.
8. Córdova VH, Jiménez JT, Jiménez MC, et al. La serie de casos. Capítulo 4. En: Córdova VH, editor. *Manual de diseño metodológico en investigación clínica*. Paraguay: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Asunción-México: Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, 2001;pp:28-29.
9. <http://www.strobe-statement.org>. <http://www.strobe-statement.org/Forum.html>
10. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Epidemiology* 2007;18:800-4.
11. Von Elm, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology. *Gac Sanit* 2008;22:146-52.
12. Sobrino S, Córdova VH, Pedraza L. La clínica: entre la ciencia y el arte. *Gac. Méd Méx* 2000;136(3):289-91.
13. Córdova VH. La decisión matemática en los estudios clínicos: un compromiso bioético. *Rev Salud en Tabasco* 2004;10(3):298-300.

Salvador Elizondo. *Farabeuf*. México: Fondo de Cultura Económica, reimpresión, 2006.

En una emisión reciente de un programa de televisión que acertadamente y creo que con éxito dirigen dos personajes de la cultura mexicana, aunque no específicamente de la literatura, Leonardo Curzio y Ricardo Ráphael, y en el que semanalmente entrevistan a un escritor mexicano, se emitieron, como es acertado, varios elogios a Salvador Elizondo, pero algunas críticas negativas de *Farabeuf*. Decidí releer la obra, no encontré el ejemplar en que originalmente lo había leído y me encontré con sorpresa que el Fondo de Cultura Económica lo publicó en ocasión de su 70 aniversario en el 2004, dentro de un catálogo de 70 obras de 70 grandes escritores por el Fondo publicados; esto, por sí sólo, resalta el valor que se le ha dado a la obra, a pesar de lo cual ha sido muy escasamente publicada. La primera edición fue en 1965, editada por Joaquín Mortiz, después tuvo otras tres ediciones y una por el Fondo de Cultura en 2000, además de la edición de 2004. La reimpresión a la que me refiero tiene solamente 2000 ejemplares, por cierto que ésta no tiene el subtítulo de las primeras: *o la crónica de un instante*; que es muy acertado, porque al final, las 154 páginas se refieren sólo a un instante, que quizá nunca llegó. Es de hacer notar que por *Farabeuf o la crónica de un instante*, Elizondo recibió el premio Xavier Villaurrutia, cuando sólo tenía 33 años de edad.

Farabeuf, el personaje de la novela que se desarrolla en París a principios del siglo pasado, es un médico-cirujano; no sabemos si el diseñador de los famosos separadores, pero según la novela sí es diseñador y coleccionista de

instrumentos quirúrgicos. Es una novela sumamente compleja porque al final no sabemos quién es el narrador o la narradora, ni quién recibe los comentarios de la narración. Se trata de la descripción de la tortura realizada a alguien, que es llamado *el supliciado*. No acabamos de saber quién es el supliciado, aunque hay momentos que parece ser la enfermera a quien se le narra y quien de todas maneras parece anhelar el suplicio.

Se trata de una novela en la que Elizondo se acerca a lo más siniestro del ser humano: la capacidad de causar y recibir placer a través del dolor. Todo gira sobre el suplicio realizado a un personaje y el dolor extraordinario que se le ocasionó a un sujeto, y quizá la posibilidad de volverlo a realizar. Lo hace a través del uso de un lenguaje exquisito, preciso, subyugador; existen momentos que el lenguaje parece ser el actor y que la narración y la trama pasan a segundo término.

Es, desde luego, una novela siniestra, cercana a los infiernos, que quizá fuera a donde Elizondo quiso llevarnos. Después de esta su primera obra (había escrito antes alguna obra de crítica cinematográfica y un primer poemario a los 28 años), no pudo dejar de ser catalogado como un escritor maldito, como Baudelaire, Rimbaud o el Marqués de Sade, a pesar de tener otras obras como los cuentos de *Narda o el verano* (Ediciones Era, 1966) o *El grafógrafo* (Joaquín Mortiz, 1972), que no son siniestras ni malditas.

Farabeuf es un infierno en el que participan un médico y una enfermera, es una obra sumamente compleja pero que seguramente merece ser leída.

Dr. Manuel Ramiro H.