



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL	
65 La validación de los signos clínicos <i>Alberto Lifshitz</i>	
ARTÍCULOS ORIGINALES	
67 Eficacia del valsartán y la hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Estudio realizado mediante la auto-medición a préstamo de la presión arterial <i>César G. Calvo Vargas, Alberto F. Rubio Guerra, Dionicio Galarza Delgado, Carlos García</i>	
75 Incremento de la presión intraocular posterior a la aplicación de midriáticos <i>Virgilio Lima Gómez, Edith Flores Hernández</i>	
80 Cinética de la glucosa e insulina durante las infecciones respiratorias en sujetos con factores de riesgo para diabetes <i>Raymundo Rodríguez Moctezuma, María Patricia Ramírez Valadez, Juan Manuel López Carmona, Gildardo Robles López, Catarina Munguía Miranda, María de Jesús Gutiérrez Rosas</i>	
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
85 Tratamiento farmacológico de la caquexia-anorexia relacionada con el cáncer <i>David I. Santiago Antonio, Alfonso Fajardo Rodríguez</i>	
93 Fisiopatología de la caquexia <i>José Francisco Mézquita Ortiz, Miguel Ángel Arreola Viera, Raúl A. Bastarrachea Sosa</i>	
ARTÍCULO DE OPINIÓN	
102 Medicina y cultura (segunda parte) <i>Alberto Lifshitz</i>	
CASOS CLÍNICOS	
106 Úlcera de Marjolin. Presentación de un caso y revisión de la literatura <i>Jorge Iván Rodríguez Anguiano, Eva Miriam Alba Laguna, Juana Yadira Mauro Ibarra, Manuel Romo Sánchez, José Guadalupe Muñoz Camacho, Hugo Roberto Molina Cárdenas</i>	

EDITORIAL	
65 Validation of clinical signs <i>Alberto Lifshitz</i>	
ARTÍCULOS ORIGINALES	
67 Efficacy of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension. A study using the loaned self-measurement equipment model <i>César G. Calvo Vargas, Alberto F. Rubio Guerra, Dionicio Galarza Delgado, Carlos García</i>	
75 Increase of intraocular pressure after mydriatic application <i>Virgilio Lima Gómez, Edith Flores Hernández</i>	
80 Kinetics of glucose and insulin during respiratory tract infections in subjects with risk factors for diabetes <i>Raymundo Rodríguez Moctezuma, María Patricia Ramírez Valadez, Juan Manuel López Carmona, Gildardo Robles López, Catarina Munguía Miranda, María de Jesús Gutiérrez Rosas</i>	
REVIEW ARTICLES	
85 The pharmacological treatment of cancer associated cachexia-anorexia syndrome <i>David I. Santiago Antonio, Alfonso Fajardo Rodríguez</i>	
93 Physiopathology of cachexia <i>José Francisco Mézquita Ortiz, Miguel Ángel Arreola Viera, Raúl A. Bastarrachea Sosa</i>	
OPINION ARTICLE	
102 Medicine and culture (second part) <i>Alberto Lifshitz</i>	
CLINICAL CASES	
106 Marjolin ulcer. A report of a case and literature review <i>Jorge Iván Rodríguez Anguiano, Eva Miriam Alba Laguna, Juana Yadira Mauro Ibarra, Manuel Romo Sánchez, José Guadalupe Muñoz Camacho, Hugo Roberto Molina Cárdenas</i>	

110 **Hemobilia recurrente secundaria a cirugía laparoscópica: reporte de un caso y revisión breve de la literatura**

Carlos Vieyra Solís, Hiosadhara Fernández Vélez, José de J. Sardinias Hernández, Manuel Ramiro Hernández, Asisclo de J. Villagómez Ortiz

110 **Recurrent hemobilia following laparoscopic cholecystectomy: a case report and brief review of literature**

Carlos Vieyra Solís, Hiosadhara Fernández Vélez, José de J. Sardinias Hernández, Manuel Ramiro Hernández, Asisclo de J. Villagómez Ortiz

114 **RINCÓN DEL INTERNISTA**

114 **THE INTERNIST'S CORNER**

Medicina Interna de México

2002;18(2):65-66

La validación de los signos clínicos

La tradición europea, particularmente la francesa, nos legó una gran cantidad de signos clínicos cuya propuesta proviene de la observación individual de que se relacionan, aparentemente, con ciertas enfermedades. Así, el signo de Giordano se relacionó con la pielonefritis, el de Murphy con la colecistitis, el Curvosier-Terrier con el cáncer de páncreas, etc. La medicina clínica ha progresado en la teoría de la significación, en la que un síntoma o un conjunto de ellos permiten suponer la existencia de una determinada enfermedad, ya sea con base en sus vínculos fisiopatológicos o simplemente en la impresión de que existe una correlación estadística con ciertas enfermedades. El asunto se ha mostrado más complejo de lo que parecía, en tanto que los signos han resultado inespecíficos (es decir que el mismo síntoma se vincula con varias enfermedades) y las enfermedades mismas tienen muy amplias variaciones clínicas, algunas de las cuales producen ciertos síntomas y otras no.

En los últimos años del siglo XX se fue desarrollando una metodología para evaluar las pruebas diagnósticas, que originalmente se aplicó sólo a pruebas de laboratorio o imagen, pero que se fue extendiendo a las maniobras clínicas. Hoy en día, cada uno de los viejos signos puede someterse a una evaluación estadística para conocer su sensibilidad, especificidad, valores de predicción, etc., que permitan validar su utilidad o, por el contrario, justificar que se desechen. Un estadístico útil es el llamado "*likelihood ratio*" (LR), que se podría traducir como "relación de probabilidad", aunque tendría el riesgo de confundirse con el término "*probability*". Se define como "la probabilidad de que un determinado procedimiento o maniobra ocurra en un paciente con la enfermedad, comparado con la de que el mismo resultado se encuentre en un paciente sin la enfermedad", y aunque su interpretación depende de la prevalencia, permite dar valor a la prueba en el terreno de la clínica cotidiana.

Hace algunos años empezó a funcionar el grupo CARE (Clinical Assessment of the Reliability of the Exami-

nation),¹ que recopila información sobre estudios que evalúan las maniobras clínicas, varios de los cuales han sido publicados en la revista JAMA. La propia editorial de JAMA ha recopilado las guías para interpretar la literatura médica adicionando algunos ejemplos de validaciones clínicas.²

El Dr. Steven McGee, profesor de Medicina Interna de la Universidad de Washington, ha aprovechado todo este avance metodológico para publicar un libro realmente notable, quizá lo más importante que se ha editado en el terreno de la medicina clínica en los últimos años. El libro se llama *Evidence-Based Physical Diagnosis*,³ y, a pesar de tener un formato de bolsillo, es un texto exhaustivo sobre las evidencias publicadas relacionadas con los datos obtenidos a través de la exploración física. Tiene 2,200 referencias bibliográficas y no sólo agrupa la información estadística que les da valor a los hallazgos físicos, sino que analiza su condición de evidencia; la exactitud y precisión de los datos a través de las concordancias inter e intraobservador; las probabilidades preprueba; una gran cantidad de tablas que agrupan la sensibilidad, especificidad, LR positiva y LR negativa de diferentes pruebas en distintas enfermedades. Al final hay una extensa tabla que incluye los diversos signos físicos con sus valores de LR y los intervalos de confianza que se citan en el libro.

Este texto, por un lado, ayuda al clínico a justipreciar sus hallazgos, y por el otro, contribuye a modernizar la práctica clínica en la medida en que ayuda a desprenderse de lo inútil, a apreciar lo valioso y a considerar en su justa dimensión lo que apenas es limítrofe.

El libro es exhaustivo en términos de lo que se ha estudiado a la fecha, pero, por supuesto, es aún mucho lo que falta por investigar en este campo. Algunos ejemplos de los datos analizados son los siguientes:

Una parálisis de una cuerda vocal en un paciente con bocio tiene una LR positiva de 45 para cáncer, es decir que ocurre 45 veces más frecuentemente en los pacientes con

bocio por cáncer que en los pacientes con bocio sin cáncer. La vesícula palpable para identificar una obstrucción de vías biliares tiene una LR positiva de 26; la hematuria microscópica para el diagnóstico de litiasis de vías urinarias de 73; el signo del psoas para el diagnóstico de apendicitis apenas de 2.3.

No se crea, sin embargo, que es un simple catálogo de LR. Tiene todo el fundamento de la validación, tanto en términos de la metodología estadística como de las evidencias procedentes de la investigación clínica.

En conclusión, esta obra es una auténtica aportación a la práctica contemporánea de la clínica, aunque quienes la practicamos somos los que le tenemos que dar valor, al aceptar la importancia de la evidencia, renovar

el ejercicio profesional, jerarquizar las maniobras y los signos, ubicarlos en su relación con los estudios complementarios y acercarnos a un desempeño más científico y lógico.

Alberto Lifshitz

*Dirección General de Evaluación de
Medicamentos y Tecnologías para la Salud,
Secretaría de Salud, México*

1. www.carestudy.com/desailt.htm
2. Guyatt G, Rennie D. Users' guides to the medical literature. JAMA & Archives Journals 2002.
3. McGee S. Evidence-Based Physical Diagnosis. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

Artículo original

Eficacia del valsartán y la hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Estudio realizado mediante la automedición a préstamo de la presión arterial

César G. Calvo Vargas, Alberto F. Rubio Guerra, Dionicio Galarza Delgado, Carlos García en nombre del Grupo de Investigadores en Hipertensión Arterial de la Asociación de Medicina Interna de México*

Resumen

Antecedentes: los estudios recientes establecen la necesidad de disminuir las cifras de presión arterial a niveles menores de 140/90 mmHg, de tal manera que un número mayor de pacientes requerirán el uso de combinaciones de medicamentos antihipertensivos.

Objetivo: valorar el efecto antihipertensivo de 80 mg/día de valsartán durante cuatro semanas, solo o combinado con 12.5 mg/día de hidroclorotiazida.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico abierto, multicéntrico. La eficacia del tratamiento se midió utilizando la técnica convencional, y la automedición a préstamo, la cual consiste en un número de esfigmomanómetros (Omron 713C) que se prestan a los pacientes por periodos de tres días. De los 110 hipertensos en el consultorio ($\geq 140/90$ mmHg), 38 (34.5%) no lo fueron en la automedición ($\geq 135/85$ mmHg). Sólo tres pacientes (2.8%) no completaron las automediciones, finalizando 67 casos.

Resultados: con el valsartán, la presión arterial (PA) convencional disminuyó $-15.2 \pm 17/-7.5 \pm 9$ mmHg ($p = < 0.001$), mientras que por APA la diferencia fue de $-13.7 \pm 14/-8.6 \pm 7$ mmHg ($p = < 0.001$); 67% de los casos requirieron hidroclorotiazida, que permitió una disminución adicional de la PA convencional de $-6.0/-2.0$ mmHg ($p = 0.001$), mientras que con la automedición a préstamo los valores fueron de $-7.9/-2.5$ mmHg ($p = 0.001$). Se controlaron 52.2/68.6% de los casos con la técnica convencional, y 58.2/65.6% con APA. Las diferencias entre las PA medidas por las dos técnicas al final del estudio, fueron de 4.0 mmHg ($p = 0.14$) para la sistólica, y de 4.0 mmHg ($p = < 0.001$) para la diastólica.

Conclusión: El valsartán solo o combinado con la hidroclorotiazida es un antihipertensivo eficaz. La automedición a préstamo es una técnica aceptable para valorar el efecto de un medicamento durante un ensayo clínico.

Palabras clave: hipertensión arterial, bloqueadores de la angiotensina II, valsartán, hidroclorotiazida, automedición de la presión arterial.

Abstract

Background: recent studies establish the need of diminishing blood pressure to $< 140/90$ mmHg, so that a greater number of patients will require the use of combinations of antihypertensive drugs.

Objective: to evaluate the antihypertensive effect of 80 mg/day of valsartan for four weeks, alone or combined with 12.5 mg/day of hydrochlorothiazide.

Material and methods: an open multicentric clinical trial was carried out. The efficacy of the treatment was measured using office blood pressure (BP) readings, and readings obtained from the loaned self-measurement equipment model (LSEM), which consists in loaning sphygmomanometers (Omron 713C) to patients for three-day periods. Of the 110 subjects labeled hypertensive in the office ($BP \geq 140/90$ mmHg), 38 were not hypertensive with self-measurement ($BP \geq 135/85$). Only three patients (2.8%) did not complete the self-measurements, with 67 cases finishing the trial.

Results: with valsartan, the office BP was reduced $15.2 \pm 17/-7.5 \pm 9$ mmHg ($p = < 0.001$), while by the self-measurement of BP the difference was $-13.7 \pm 14/-8.6 \pm 7$ mmHg ($p = < 0.001$). Sixty-seven percent of cases required hydrochlorothiazide, which allowed for an additional reduction in the office BP of $-6.0/2.0$ mmHg ($p = 0.001$), while for the self-measurement of BP the values were $-7.8/-2.5$ mmHg ($p = 0.001$). Control was established in 52.2/68.6% of cases with office BP, and 58.2/65.6% with self-measurement of BP. The differences between the BP taken with both techniques at the end of the study were 4.0 mmHg ($p = 0.14$) for the systolic BP, and 4.0 mmHg ($p = < 0.001$) for the diastolic BP.

Conclusion: valsartan alone or combined with hydrochlorothiazide is an effective antihypertensive. The self-measurement is an acceptable technique to evaluate the effect of a medication during a clinical trial.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, valsartan, hydrochlorothiazide, blood pressure self-measurement.

* El Grupo de Investigadores de la Asociación de Medicina Interna de México estuvo formado por: Jaime Carranza, Manuel Delgado Mejía, Carlos García Gutiérrez, Ángel González Romero,

Laura Luckie, Laura Parra Rodríguez, Isidro Ramírez, Sergio Salinas, Ángel Suárez, Jorge A. Torres, Etsuo Tirado.

Introducción

En los últimos años, se ha hecho evidente que el tratamiento de la hipertensión arterial es incompleto. La mortalidad de los sujetos tratados sigue siendo mayor que la de los sujetos normotensos.¹ Los estudios recientes han establecido la necesidad de disminuir las cifras de presión arterial a niveles menores de 140/90 mmHg, de tal manera que un número mayor de pacientes requerirán el uso de combinaciones de medicamentos antihipertensivos.^{2,3}

De lo anterior se desprende la necesidad de contar con nuevos medicamentos, que reduzcan la mortalidad y faciliten el control de los pacientes.⁴ El valsartán es un bloqueador de los receptores AT1 de la angiotensina II, que ha demostrado suprimir los efectos de la renina en los órganos blanco de la hipertensión arterial.^{5,6} La automedición de la presión arterial es una técnica con mayor reproducibilidad que las mediciones convencionales;^{7,8} es económica, se enseña con facilidad y los aparatos con que se realiza cada vez son más precisos.⁷⁻⁹ De tal manera que su uso durante un ensayo clínico multicéntrico, puede favorecer la exactitud de las mediciones, y permitir la valoración adecuada del efecto de los medicamentos.⁸

En este estudio utilizamos una variante que hemos denominado la "automedición a préstamo", en la cual los esfigmomanómetros empleados pertenecen a la clínica de hipertensión, y se prestan a los pacientes por periodos de tres días.¹⁰

El objetivo central de este estudio fue medir el efecto antihipertensivo del valsartán, utilizado como monoterapia, o combinado con la hidroclorotiazida (HCTZ), en los casos que no alcanzaron el control de las cifras de presión arterial.

Material y métodos

Objetivos del estudio

Los objetivos del estudio fueron: 1) determinar la eficacia antihipertensiva del valsartán como monoterapia, o combinado con la hidroclorotiazida, en los casos que no alcanzan el control de la presión arterial. 2) Determinar la factibilidad del sistema de automedición a préstamo durante un estudio multicéntrico. 3) Demostrar la utilidad del sistema para descartar pacientes sin hipertensión arterial fuera del consultorio. 4) Comparar la respuesta

lograda con el tratamiento antihipertensivo utilizando las dos técnicas de medición.

Características de los pacientes

En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que estaban recibiendo tratamiento por hipertensión arterial primaria, o que acudían a la clínica para determinar el diagnóstico de la misma. Para poder ingresar en el estudio los pacientes no debieron estar recibiendo tratamiento antihipertensivo, y si ya habían sido diagnosticados como hipertensos, deberían haber suspendido el tratamiento por cuenta propia, por lo menos en las cuatro semanas previas al mismo.

Los pacientes que presentaron alguna alteración física o mental para realizar la automedición de la presión arterial, pudieron ser incluidos en el estudio, si contaban con algún auxiliar (familiar o amigo) que pudiese llevar a cabo las mediciones en forma adecuada.

Se excluyó a los pacientes que no contaran con un método anticonceptivo definitivo; los que mostraran una preocupación excesiva sobre la fluctuación de las cifras de presión arterial; que tuvieran historia de complicaciones cardiovasculares previas, como infarto agudo de miocardio o eventos vasculares cerebrales, y que además presentaran complicaciones de la hipertensión arterial como hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva grados III y IV, o ambas, así como los sujetos con hipertensión arterial secundaria. También se excluyó a los pacientes con intolerancia previa a los medicamentos del estudio, enfermedades graves como cáncer terminal, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes mellitus descontrolada (glucemia > 250 mg/dL), alteraciones metabólicas importantes, algún grado de insuficiencia renal, hepática o cardíaca; trastornos psiquiátricos graves, incluyendo alcoholismo e historia de abuso de drogas, así como a los pacientes que no completaron la sesión de adiestramiento.

Para participar en el estudio, los pacientes firmaron el consentimiento por escrito; el protocolo estuvo aprobado por el comité de ética e investigación de cada uno de los hospitales participantes, y se siguieron los lineamientos de la declaración de Helsinki.

Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico abierto, multicéntrico, que incluyó un periodo denominado "fase de sospecha" en el que se efectuaron tres visitas distintas, durante las cuales

Correspondencia: Pablo B. Villaseñor 387, Col. Ladrón de Guevara, CP 44650, Guadalajara, Jal., México. Tel.: (33) 3616-8291, fax: (33) 3615-3626, e-mail: mrm@prodigy.net.mx
Recibido: noviembre, 2001. Aceptado: diciembre, 2001.

se practicaron tres mediciones repetidas de la presión arterial utilizando la técnica convencional, hasta completar nueve. Los pacientes ingresaron a la fase de tratamiento, cuando el promedio de presión arterial convencional fue $\geq 140/90$ mmHg, o $\geq 160/\leq 95$ mmHg, y en la automedición cifras $\geq 135/85$ mmHg.

Al final de los periodos basal, intermedio y final se realizaron tres mediciones convencionales de la presión arterial, seguidas de la automedición, y de otras tres mediciones convencionales. Los promedios obtenidos con cada técnica fueron considerados como el valor representativo de cada periodo.

La segunda etapa del estudio se denomina "fase de tratamiento"; en ella los pacientes recibieron valsartán, 80 mg/día durante cuatro semanas. Si al final de las mismas los pacientes presentaban cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, se agregaban 12.5 mg/día de hidroclorotiazida, durante cuatro semanas adicionales.

Como criterio de seguridad, los pacientes que en algún momento del estudio tuvieron elevaciones de la presión arterial $\geq 220/120$ mmHg, fueron retirados del mismo.

Medición de la presión arterial

Mediciones en el consultorio

Las determinaciones de la presión arterial en el consultorio fueron realizadas por cada uno de los investigadores, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio, practicando tres mediciones en cada visita, y después de cada automedición, con un intervalo entre las mismas de por lo menos tres minutos. Los pacientes debieron permanecer sentados, por lo menos diez minutos antes de la determinación de la presión arterial. En la hora previa a la medición no debieron haber ingerido café o té, ni haber utilizado algún otro tipo de medicamento. No se permitió fumar en los 15 minutos previos a las mediciones. Los investigadores asistieron a dos sesiones de capacitación antes del inicio del estudio, en donde aprendieron a medir la presión arterial. Se utilizó un video con mediciones distintas de la misma, y se les enseñó a realizar la automedición.

Automedición de la presión arterial

En cada centro de investigación se utilizaron cinco esfigmomanómetros automáticos, marca Omron HEM 713C, que funcionan con la técnica oscilométrica, y que han sido previamente validados.¹¹ A cada paciente se le ajustó el brazalete de tamaño adecuado al diámetro del brazo.

Todos los lunes se adiestró a un grupo de cinco pacientes, a sus auxiliares o a ambos en la manera apropiada de realizar la automedición (cuadro 1). Esta sesión de entrenamiento estuvo constituida por dos partes; la primera consistió en enseñar al paciente los principios teóricos de la automedición. La presión arterial debería medirse en posición sentada, con el brazo apoyado en una superficie plana, después de un periodo de reposo de cinco minutos. De martes a jueves se realizaron tres mediciones con dos a tres minutos de diferencia entre las mismas: la primera en la mañana, antes del desayuno, entre las 8:00 y las 10:00 horas; la segunda antes de la comida principal, entre las 14:00 y las 16:00 horas, y la tercera antes de la cena, entre las 20:00 y las 22:00 horas.

Cuadro 1. Etapas de adiestramiento y realización de la automedición a préstamo de la presión arterial

<i>Periodo de entrenamiento</i>	<i>Periodo de medición de la presión arterial</i>	<i>Periodo de análisis de los datos</i>
Lunes Dos horas de capacitación teórica y práctica	Martes-miércoles-jueves Antes del desayuno (8:00-10:00 horas)* Antes de la comida (14:00-16:00 horas)* Antes de la cena (20:00-22:00 horas)*	Viernes Calidad de las mediciones Cálculo promedio de los datos Interpretación

* Si el paciente está recibiendo medicamentos, la medición debe hacerse antes de la siguiente dosis de los mismos. Tomado de: Calvo-Vargas GC, *et al.*²⁵

Estas mediciones deberían efectuarse antes de ingerir alimentos o de un periodo de sueño, y después de orinar. En los 15 minutos previos a la toma, no se permitió la ingestión de café, el fumar cigarrillos, ni el uso concomitante de medicamentos que pudiesen modificar la presión arterial. Se hizo hincapié en no ingerir los medicamentos antihipertensivos, hasta haber realizado las mediciones.

La segunda etapa de enseñanza consistió en una sesión de práctica individual. En esta etapa el investigador inició el entrenamiento con una determinación de la presión arterial con el esfigmomanómetro de mercurio, para determinar la presión máxima, seguida de una medición con el aparato automático. Posteriormente el paciente o su auxiliar realizaron la automedición, aprendiendo a colocar el brazalete de manera adecuada sobre el brazo, a dos centí-

metros del pliegue del codo, sin que estuviese demasiado apretado. El aparato se programó para que se inflara hasta la cifra máxima previamente establecida. El paciente aprendió a identificar en la pantalla los valores de la presión arterial sistólica, diastólica y del pulso, y a anotar los resultados en la hoja de registro. Este proceso se repitió en varias ocasiones hasta que el paciente o el auxiliar fueran capaces de realizarlo por sí mismos. Al recibir el aparato, el investigador determinó la calidad de los registros, anotó los problemas encontrados, y obtuvo los promedios. En caso de que los registros estuviesen incompletos, se repitió la instrucción del paciente y se programó una nueva semana de automedición.

Análisis estadístico

Se consideraron válidas las automediciones que completaron por lo menos 70% de las 27 lecturas. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso en kg entre la talla elevada al cuadrado. Los datos se presentan como el valor de la media \pm una desviación estándar (DE).

Las diferencias entre dos variables cuantitativas se determinaron con la prueba *t* de Student pareada o no pareada, dependiendo de cada caso. En cada paciente se determinó el cambio en la presión arterial logrado con el tratamiento. Estos valores se promediaron para obtener la reducción media de la misma. Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para comparar los cambios intraindividuales de la presión arterial obtenidos con los dos métodos de medición.

La calidad de las mediciones se determinó utilizando los coeficientes de correlación de Pearson entre los valores convencionales anteriores a cada automedición, y los obtenidos después de la misma. Para la automedición se correlacionaron los valores de la presión arterial medidos el primer día con los del tercero.

Un valor de *p* de < 0.05 se consideró estadísticamente significativo; los cálculos se realizaron con el paquete estadístico de Minitab versión 1998.

Resultados

Se incluyeron al estudio un total de 122 pacientes, de los cuales 110 finalizaron la fase de sospecha. Una vez que se practicó la primera automedición, 72 (65.5%) pacientes continuaron en la fase de tratamiento al resultar hipertensos por ambas técnicas. De estos pacientes cinco no completaron esta fase por las siguientes razones: uno de ellos no

suspendió el tratamiento antihipertensivo previo; tres pacientes no completaron la automedición; un caso presentó una erupción cutánea posterior a la administración de valsartán, quedando un total de 67 casos para el análisis final.

De los 67 casos que finalizaron el estudio, 30 (44.7%) habían recibido tratamiento antihipertensivo previo. Un total de 14 (20.8%) pacientes presentaron hipertensión sistólica pura. En el cuadro 2 se comparan las características de los sujetos que no ingresaron al estudio, con las de los que resultaron hipertensos por ambas técnicas. Los pacientes no incluidos tuvieron cifras de presión arterial convencional menores que el grupo hipertenso. Las diferencias con la presión arterial obtenida por automedición fueron de $27.2 \pm 16/14.2 \pm 8$ mmHg ($p = < 0.001$).

Cuadro 2. Comparación de las características de la población hipertensa y la no incluida en el estudio

Variables	Población hipertensa (n = 67)	Población no incluida (n = 43)
Edad (años)	56.2 \pm 11	55.6 \pm 11
Sexo femenino (%)	68.6	76.7
IMC (peso/talla ²)	29.5 \pm 4	30.0 \pm 5
Diabéticos (%)	15.1	12.1
PAS consultorio (mmHg)	158.2 \pm 15	149.4 \pm 13*
PAD consultorio (mmHg)	96.6 \pm 9	90.0 \pm 8*
PAS automedición (mmHg)	155.4 \pm 17	122.1 \pm 9*
PAD automedición (mmHg)	93.1 \pm 7	75.8 \pm 6*
Diferencias C-A PAS/PAD (mmHg)	-2.9 \pm 14/-3.2 \pm 12	-27.2 \pm 16*/-14.2 \pm 8*

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; C-A: mediciones en el consultorio menos el valor de la automedición.

* $p = < 0.001$.

Efecto del tratamiento

Después del tratamiento con 80 mg/día de valsartán, la presión arterial sistólica convencional disminuyó de 158.9 ± 14 a 143.7 ± 15 , con una diferencia de -15.2 ± 17 , IC 95% -11.9 -20.5 ($p = < 0.001$), mientras que la presión arterial sistólica por automedición disminuyó de 155.3 ± 17 a 141.6 ± 16 , con una diferencia de -13.7 ± 14 , IC 95%

-10.0, -17.2 ($p < 0.001$). Por su parte, la presión arterial diastólica convencional presentó un decremento de 95.6 ± 8 a 88.1 ± 7 mmHg, con una diferencia de -7.5 ± 9 mmHg, IC 95% -5.9 -9.1 ($p < 0.001$), mientras que la presión arterial diastólica por automedición disminuyó de 93.1 ± 7 a 84.5 ± 9 mmHg, con una diferencia de -8.6 ± 7 mmHg, IC 95% -6.8, -10.3 ($p < 0.001$).

Con la adición de los 12.5 mg de hidroclorotiazida, la presión arterial sistólica convencional disminuyó hasta 137.7 ± 14 , y la diastólica a 86.1 ± 9 . La disminución final fue de -21.2 ± 15 , IC 95% -17.4, -25.0, mientras que en el caso de la diastólica fue de -9.5 ± 8 mmHg, IC 95% -7.5, -11.6.

El uso del diurético permitió disminuir la presión arterial sistólica con la automedición hasta 133.7 ± 15 , con un decremento total de -21.6 ± 18 mmHg, IC 95% -17.0, -26.1 mmHg ($p = 0.001$). La presión arterial diastólica por automedición alcanzó los 82.0 ± 9 mmHg, presentando una disminución total de -11.0 ± 9 mmHg, IC 95% -8.8, -13.3 mmHg ($p = 0.001$).

Estas diferencias se presentan de manera esquemática en la figura 1. No hubo modificaciones en los valores de la frecuencia cardiaca en esta fase, detectadas con alguna de las dos técnicas de medición.

En la visita intermedia, un total de 44 pacientes (67%) requirieron la adición de hidroclorotiazida, para alcanzar el nivel de control deseado. Esta maniobra permitió una disminución adicional de la presión arterial convencional

de $-6.0/-2.0$ mmHg, mientras que con la automedición los valores de la presión arterial fueron de $-7.9/-2.5$ mmHg.

Al final de la fase de tratamiento resultaron controlados de la presión arterial sistólica convencional 35 (52.2%) pacientes, y 46 (68.6%) de la diastólica, mientras que por la automedición tuvieron cifras de control de la presión arterial sistólica 39 (58.2%), y 44 (65.6%) de la diastólica.

Resultados de las mediciones

De los 110 pacientes incluidos, 38 (34.5%) no presentaron elevaciones de la presión arterial fuera del consultorio en el rango de hipertensión. Sólo tres pacientes (2.8%) no completaron las automediciones y tuvieron que ser excluidos del estudio. La calidad de las mediciones se determinó correlacionando el promedio de los tres valores iniciales de la presión arterial, con los tres finales de cada visita. Para los valores sistólicos basales el coeficiente fue de 0.54 ($p < 0.001$), mientras que para la diastólica fue de 0.44 ($p < 0.001$). En la visita final, estas correlaciones mejoraron en forma notable y fueron de 0.79 y 0.71 ($p < 0.001$), respectivamente.

Para la automedición las correlaciones entre las mediciones realizadas el primer día de la visita basal y las del tercero fueron, para la presión arterial sistólica, de 0.82, y para la diastólica de 0.75 ($p < 0.0001$), mientras que para la visita final fueron de 0.79 y 0.72 ($p < 0.0001$), respectivamente.

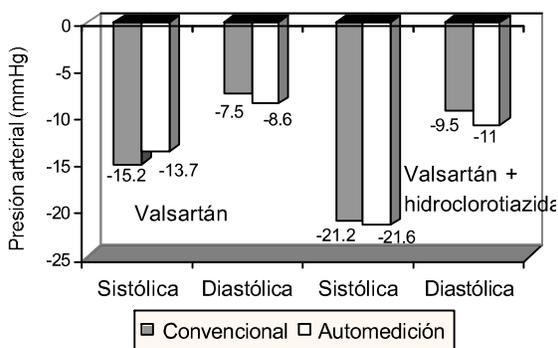


Figura 1. Efecto antihipertensivo del valsartán, después de administrarlo como monoterapia (80 mg/día) durante cuatro semanas. A los pacientes que permanecieron sin control de la presión arterial ($\geq 140/90$ mmHg), se les agregaron 12.5 mg de hidroclorotiazida por otras cuatro semanas. Durante el estudio se midió el efecto del tratamiento utilizando las mediciones en el consultorio con esfigmomanómetro de mercurio, y automediciones en casa.

Cuadro 3. Concordancia entre las mediciones de la presión arterial realizadas en el consultorio y las obtenidas por automedición

Variables	Valoración inicial	Valoración intermedia	Valoración final
PAS			
Diferencia C-A	3.6 mmHg	2.1 mmHg	4.0 mmHg
IC 95%	-1.7, 8.9	-3.3, 7.7	-9.2, 1.3
Valor de p	0.18	0.44	0.14
Correlación de Pearson	0.75	0.61	0.60
PAD			
Diferencia C-A	2.6 mmHg	3.6 mmHg	4.0 mmHg
IC 95%	-0.0, 5.1	0.4, 6.9	1.0, 7.1
Valor de p	0.05	0.02	<0.001
Correlación de Pearson	0.51	0.60	0.45

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; C-A: mediciones en el consultorio menos el valor de la automedición.
* $p < 0.001$.

Cuando se compararon las disminuciones de la presión arterial logradas con el tratamiento, usando las dos técnicas de medición, la presión arterial convencional disminuyó $-21.2 \pm 15/-9.5 \pm 8$ mmHg, y con automedición $-21.6 \pm 18/-11.0 \pm 9$, sin diferencia estadísticamente significativa entre las mismas.

En el cuadro 3 se presenta la concordancia de las mediciones convencionales y la automedición, durante las tres valoraciones realizadas en el estudio. Destaca que la diferencia entre los dos métodos fue cada vez mayor para los valores de presión arterial diastólica; en cambio, las correlaciones de la sistólica fueron similares a lo largo del estudio.

Discusión

Uno de los objetivos principales de este estudio fue determinar la eficacia antihipertensiva del valsartán, un antagonista de los receptores AT_1 de la angiotensina II, utilizado como monoterapia o combinado con la hidroclorotiazida. Una de las ventajas del valsartán es la inhibición de los efectos de la renina sobre los órganos blanco de la hipertensión,^{12,13} lo que permite que exista una disminución de la hipertrofia vascular y miocárdica, aumentando las posibilidades de disminuir la mortalidad en la población hipertensa.^{5,6,13}

En nuestros casos, cuando se administró el valsartán como monoterapia, resultó ser el responsable de la reducción más importante de la PA. Cuando se midió por la técnica convencional, alcanzó valores de $-15.2/-7.5$ mmHg ($p < 0.001$), y mediante la automedición fueron de $-13.7/-8.6$ mmHg ($p < 0.001$).

El tratamiento con la hidroclorotiazida permitió una disminución adicional de la presión arterial convencional de $-6.0/-2.0$ mmHg. En otros estudios reportados en la literatura,¹⁴⁻¹⁶ la disminución de la presión arterial lograda con la administración de 80 mg de valsartán, medida por la técnica convencional, ha variado en promedio de -3.9 a $-30.0/-2.5$ a -8.9 mmHg. La adición de 12.5 mg de hidroclorotiazida incrementa las reducciones de la presión arterial en valores promedio que oscilan entre -8.2 y $-20.6/-2.2$ y -13.6 mmHg.¹⁴⁻¹⁷

Como hemos mencionado, en nuestro estudio las disminuciones de la presión arterial logradas con la administración del valsartán, fueron mayores que las logradas con la adición del diurético. Es posible que este efecto esté relacionado con la manera de elegir a los pacientes para el

estudio, ya que incluimos sujetos con hipertensión arterial en el consultorio y fuera del mismo. También es conocido el hecho de que el efecto máximo del diurético no se presenta hasta las ocho semanas después de haber iniciado el tratamiento.¹¹

En los últimos años, se han incrementado los conocimientos sobre la técnica de automedición de la presión arterial. Se han publicado nuevos estudios longitudinales, en los que se ha demostrado que esta técnica correlaciona mejor con la mortalidad cardiovascular, que las mediciones en el consultorio.^{18,19} Los esfigmomanómetros automáticos cada vez son más precisos,⁹ aunque aún falta determinar con exactitud los valores que permitan guiar la toma adecuada de las decisiones en la clínica.^{20,21}

En nuestro estudio, pudimos demostrar que es posible realizar la automedición a préstamo, durante un estudio multicéntrico, de manera confiable. Sólo 2.8% de nuestros pacientes fueron excluidos por problemas con la automedición; lo que es más: la calidad de las mismas fue superior a la de las mediciones convencionales, ya que los coeficientes de Pearson estuvieron entre 0.72 y 0.82 a lo largo del estudio.

En una de las ramas del estudio HOT² también se utilizaron mediciones fuera del consultorio, con un aparato semiautomático. La calidad de las mediciones con la automedición se determinó correlacionando los valores matutinos con los nocturnos; los valores obtenidos fueron, para la presión arterial sistólica de 0.84, y para la diastólica de 0.78.

En contraste, en nuestro estudio, las mediciones convencionales presentaron correlaciones al inicio del mismo de 0.44 a 0.54, mientras que en la visita final, dichos valores mejoraron notablemente y fueron de 0.71 a 0.79.

Esto sugiere la posibilidad de que los investigadores hayan tenido la tendencia a igualar los resultados obtenidos por automedición, con las mediciones en el consultorio, sobre todo al final del tratamiento.

Otro de los objetivos de estudio fue utilizar el sistema de automedición a préstamo para seleccionar a los pacientes con mayores cifras de hipertensión. Durante un ensayo clínico en el que se pretenda probar la eficacia de un medicamento antihipertensivo, es un paso determinante la manera como se seleccionan los sujetos hipertensos que van a ser incluidos en el mismo.^{8,22} Cuando sólo se utiliza la técnica convencional para medir la presión arterial, se pueden elegir hasta 30-40% de sujetos

con cifras elevadas en el consultorio, mientras que en el monitoreo ambulatorio de 24 horas permanecen normotensos.^{22,23}

Estos pacientes pueden presentar disminuciones de la presión arterial, en el transcurso del ensayo clínico, que se pueden atribuir al efecto del medicamento antihipertensivo. Sin embargo, estas disminuciones pueden tratarse del fenómeno de regresión a la media, o de la disminución del efecto de la bata blanca.²³ La automedición a préstamo permitió descartar a 34.5% de los pacientes, que habían permanecido hipertensos con mediciones repetidas de la PA con la técnica convencional.

Este hecho es importante no sólo por las implicaciones ya discutidas que tiene durante un ensayo clínico, ya que en la actualidad se ha descrito en la literatura que los pacientes que presentan hipertensión tanto en el consultorio como en casa o en el trabajo, tienen mayores tasas de mortalidad cardiovascular, que los sujetos con cifras elevadas sólo en el primero.²⁴

Nuestro estudio demuestra que la automedición a préstamo es un sistema aplicable a un estudio multicéntrico, en el que se quiera valorar el efecto antihipertensivo de un medicamento. Recientemente, Calvo y col.²⁵ demostraron que la reproducibilidad de la técnica es de 0.72 para la presión arterial sistólica y de 0.74 para la diastólica. Ello aumenta la confiabilidad de este tipo de mediciones, y la convierte en un aliado en los estudios sobre la efectividad de los medicamentos antihipertensivos.

En varias publicaciones se ha intentado comparar el efecto logrado con el tratamiento antihipertensivo, ya sea midiéndolo con la técnica convencional o con mediciones fuera del consultorio.²³⁻²⁹ En la práctica cotidiana se ha observado que las reducciones de la presión arterial, logradas con el tratamiento, son mayores cuando se mide la presión arterial en el consultorio, que cuando se utiliza la automedición.²⁰ Sin embargo, estos hallazgos son distintos durante los ensayos clínicos. Desde la publicación del estudio de Gould y col.,²⁶ se encontró que la reducción de la presión arterial, lograda con un medicamento antihipertensivo, es mayor cuando se mide en el consultorio, seguida de la automedición, y por último de la medición intraarterial.

Posteriormente, el estudio de Chatellier y col.²⁹ apoyó los resultados anteriores, ya que las reducciones de la presión arterial logradas con la administración del trandolapril fueron mayores cuando se midieron con la técnica con-

venicional, -21.8/-13.8 mmHg, que las registradas con la automedición, que fueron de -15.3/-8.7 mmHg.

En el estudio de Megden y col.,²⁸ en el que se utilizó el amlodipino, las reducciones más importantes se midieron con la técnica convencional, seguidas del monitoreo ambulatorio de 24 h, mientras que los valores más bajos se registraron con la automedición.

En el estudio de Gordon y col.,²⁷ en el que también utilizaron hidroclorotiazida, se demostró que la reducción más importante de la presión arterial fue medida con la automedición y fue de -11/-7 mmHg, comparada con -5/-6 mmHg medidos con técnica convencional.

A diferencia de los estudios anteriores, en el nuestro, las reducciones alcanzadas con el tratamiento antihipertensivo medidas por las dos técnicas, fueron semejantes y no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados son semejantes a los reportados en la rama del estudio HOT² en la que se utilizó la automedición junto con las mediciones convencionales. En este caso no hubo diferencias entre las cifras de presión arterial logradas con el tratamiento y que fueron valoradas con ambas técnicas.

Los diferentes resultados en estos estudios pueden reflejar diferencias en la manera en que se seleccionó a los pacientes, así como sesgos al realizar las mediciones.

En nuestro estudio, no descartamos la posibilidad de que existan sesgos en la medición final, ya que los valores obtenidos por automedición pudieron ser conocidos por el investigador. Este hecho se pudo cuantificar en cierta manera, cuando se compararon los resultados de las correlaciones entre las distintas mediciones, como puede observarse en el cuadro 3.

Conclusión

El valsartán, solo o combinado con la hidroclorotiazida, es un antihipertensivo eficaz para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica. La automedición a préstamo es una técnica que puede realizarse durante un estudio multicéntrico; permite descartar a casi un tercio de los sujetos que presentan elevaciones repetidas de la presión arterial en el consultorio, pero que tienen mediciones normales fuera del mismo. Las mediciones practicadas por la automedición presentaron una mejor concordancia durante todo el estudio, que las realizadas por la técnica convencional, aunque cuando se midió el efecto de los medica-

mentos antihipertensivos, no hubo diferencias entre las mismas.

Agradecimiento

El grupo de investigadores de la AMIM agradece a los Laboratorios Novartis de México, S.A., la donación de los aparatos electrónicos para medir la presión arterial, así como los medicamentos necesarios para este estudio.

REFERENCIAS

- Kaplan NM. Clinical hypertension. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- Kjeldsen S, Hedner T, Jamerson K, Julius S, Haley W, Zabolgoitia M, *et al.*, for the HOT Study Group. Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. Home blood pressure in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;31:1014-20.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKDPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998;317:703-12.
- Calvo-Vargas GC. Nuevos retos del control de la hipertensión arterial en México. *Rev Med IMSS (Mex)* 1998;36(3):199-205.
- Flesch G, Muller P, Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:115-20.
- Liu YH, Yang XP, Sharow VG, *et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997;99:1926-35.
- Thijs L, Staessen JA, Celis H, de Gaudemaris R, Imai Y, Julius S, *et al.* Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med* 1998;158:481-8.
- Coats AJ. Reproducibility or variability of casual and ambulatory blood pressure data: Implications for clinical trials. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 6):S17-S20.
- Yarows S, Amerena J. Determination of accuracies of 10 models of home blood pressure monitors using an oscillometric simulator. *Blood Press Monit* 1999;4:45-52.
- Calvo GC. La Atención del Paciente con Hipertensión Arterial. Un Enfoque para el Consultorio. México: JGH editores, 1999.
- Mufunda J, Sparks S, Chifamba J, *et al.* Comparison of the Omron HEM-713C automated blood pressure monitor with a standard auscultatory method using a mercury manometer. *Cent Afr J Med* 1996;42:230-2.
- Mann J, Julius S. Evaluación del efecto del uso a largo plazo de valsartán sobre eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos. Justificación y diseño del estudio VALUE. *Blood Pressure* 1998;7:176-83.
- Horiuchi M, Akishita M, Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-21.
- Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro A, Saito I, Benedict C, Bunt A. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
- Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Provvienza M, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:341-46.
- Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000;13:18S-24S.
- Hall D, Montoro R, Littlejohn T, Jain A, Feliciano N, Zheng H. Efficacy and tolerability of valsartan in combination with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1998;16(3):203-10.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, *et al.* Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16(7):971-5.
- Sakuma M, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, *et al.* Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: a population-based pilot study in Ohasama, Japan. *Hypertens Res* 1997;20(3):167-74.
- Stergiou GS, Zourbaki AS, Skeva I, Mountokalakis D. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home. Comparison with ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1998; 11:820-7.
- Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home blood pressure monitoring. *Arch Intern Med* 2000;160:1251-7.
- Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115-9.
- Ragot S, Genes N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three blood pressure measurements methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: Feasibility, agreement, and reproducibility of blood pressure response. *Am J Hypertens* 2000;13:632-9.
- Khattar R, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-7.
- Calvo-Vargas CG, Padilla V, Medina M. Reproducibility and cost of home blood pressure using the "Loaned Self-measurement Model". *Blood Press Monit* 2001;6:1-8.
- Gould BA, Hornung RS, Kieso H, Cashman P, Raftery EB. An evaluation of self-recorded blood pressure during drug trials. *Hypertension* 1986;8:267-71.
- Gordon RD, Pawsey GK, O'Halloran MW, Abbot ML, Wilson LL, Silverstone H. Use of home blood pressure measurement to compare the efficacy of two diuretics. *Med J Aust* 1971;2:565-70.
- Megden T, Binswanger B, Weisser B, Vetter W. An evaluation of self-measurement blood pressure in a study with a calcium-channel antagonist versus a beta-blocker. *Am J Hypertens* 1992;5:154-60.
- Chatellier G, Dutrey-Dupage C, Vaur L, *et al.* Home self blood pressure measurement in general practice. The Smart Study. *Am J Hypertens* 1996;9:644-52.

Artículo original

Incremento de la presión intraocular posterior a la aplicación de midriáticos

Virgilio Lima Gómez, *Edith Flores Hernández**

Resumen

Antecedentes: la evaluación del fondo del ojo debe practicarse en pacientes con diabetes tipo 2 al momento del diagnóstico.

Objetivo: conocer la proporción en que se incrementa la presión intraocular en pacientes diabéticos después de aplicar midriáticos.

Material y método: se midió la presión antes de aplicar un midriático (tropicamida al 0.8% con fenilefrina al 5%) y cuando se alcanzó la dilatación pupilar máxima en pacientes diabéticos con cámara anterior amplia y sin glaucoma. Se comparó el promedio de presión intraocular antes y después del efecto del fármaco, mediante *t* de Student.

Resultados: se evaluaron 112 ojos de 56 pacientes. El rango de presión intraocular antes de la aplicación del midriático fue de 7 a 22 mmHg, con promedio de 13.33 y desviación estándar de 1.93; después de la aplicación, el rango fue de 6 a 21 mmHg, con promedio de 14.08 y desviación estándar de 1.91. El promedio posterior a la aplicación del midriático fue mayor que el previo ($p=0.01$).

Conclusiones: en pacientes diabéticos con cámara anterior amplia, la aplicación de tropicamida con fenilefrina induce una elevación de la presión intraocular significativa, pero dentro de un margen seguro. Ya que en estos pacientes la probabilidad de cierre angular es mínima, el fármaco podría utilizarse con seguridad para optimizar la evaluación del fondo del ojo por un médico que trata diabetes, previamente a la valoración oftalmológica.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, glaucoma, midriáticos, retinopatía diabética.

Introducción

La evaluación del fondo del ojo debe practicarse en pacientes diabéticos tipo 2 al momento del diagnóstico.¹⁻³ Esta evaluación debe realizarla el médico que trata al paciente diabético, para posteriormente ser complementada con la valoración de un oftalmólogo. La evaluación oftalmológica del fondo del ojo se realiza mediante oftalmoscopia indirecta, bajo midriasis farmacológica. Este recurso no se encuentra al alcance de otros médicos, quienes practican la evaluación del fondo del ojo mediante oftalmoscopia directa y sin aplicar midriáticos. Se ha reportado que la detección de retinopatía diabética se reduce en 50% en ojos

Abstract

Background: *Fundus oculi* evaluation must be practiced in diabetes 2 patients at diagnosis.

Objective: To identify the increase rate of intraocular pressure in diabetics after topical administration of mydriatics.

Material and methods: Intraocular pressure was measured prior to topical application of a mydriatic (0.8 tropicamide with 5% phenylephrine) and after maximal mydriasis was achieved in diabetics with a wide anterior chamber and without glaucoma history. Intraocular pressure averages before and after the drug effect were compared by Student's *t*.

Results: 112 eyes of 56 patients were evaluated. Intraocular pressure rank before applying the mydriatic was 7 to 22 mmHg, with a mean of 13.33 and a standard deviation of 1.93; after applying the mydriatic, the rank was 6 to 21 mmHg, with a mean of 14.08 and standard deviation of 1.91. Mean intraocular pressure after applying the mydriatic was higher than before ($p=0.01$).

Conclusion: In diabetics with a wide anterior chamber, topical application of phenylephrine and tropicamide induces a significant rise of intraocular pressure, but within a safe margin. Since the likelihood of angle closure in these patients is minimal, the drug could be used safely to optimize ocular *fundus* evaluation by a physician who treats diabetes, prior to ophthalmic evaluation.

Key words: diabetes, diabetic retinopathy, glaucoma, mydriatics.

no dilatados.⁴ Adicionalmente se ha referido que la oftalmoscopia directa sin dilatación pupilar no tiene una sensibilidad ni especificidad adecuadas y que debe abandonarse como técnica de detección sistemática.^{5,6}

Una complicación reportada con el uso de midriáticos es el glaucoma de ángulo cerrado en ojos con cámara anterior estrecha. En pacientes con ángulo iridocorneal abierto se ha descrito que en 2% de los individuos se eleva la presión intraocular en 6 mmHg o más después de aplicar ciclopentolato al 1%. En pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto en quienes se empleó tropicamida al 1% más fenilefrina, se encontró un incremento de la pre-

sión intraocular en 60% de los sujetos y una disminución en 30%. Se hallaron elevaciones de 10 mmHg o más en 12% y elevaciones de 20 mmHg o más en 2%.⁷ Los fármacos con acción sinérgica, que combinan dosis menores de midriáticos, teóricamente presentan un riesgo menor de elevación de la presión intraocular; también se refiere que la fenilefrina en estos productos puede ocasionar hipotensión intraocular.⁸

Se diseñó un estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo y abierto, para conocer el incremento de presión intraocular que se presenta en ojos de pacientes diabéticos posteriormente a la aplicación de midriáticos, con la finalidad de saber si pueden emplearse en forma segura por médicos no especialistas en oftalmología.

Material y método

Se incluyó a los pacientes diabéticos sin glaucoma y con cámara anterior amplia que acudieron a valoración del fondo del ojo entre el 1 y el 30 de marzo de 2001. Se excluyó a los pacientes con inflamación intraocular y neovascularización en el iris. Se eliminó a los pacientes explorados con lentes precorneales o mediante ultrasonografía ocular.

La amplitud de la cámara anterior se valoró mediante la lámpara de hendidura. Para la evaluación del fondo del ojo se empleó una combinación de tropicamida al 0.8% con fenilefrina al 5%. Se aplicó una sola gota en el fondo de saco de cada ojo del paciente y se evaluó el fondo del ojo una hora después. A cada ojo de cada paciente se le midió la presión intraocular mediante aplanación, con el tonómetro de Goldmann, antes de instilar midriáticos y posteriormente a la valoración de fondo del ojo. La evaluación se hizo para cada ojo, ya que la presión intraocular varía entre uno y otro.

Se determinó el promedio de presión intraocular previa a la instilación del midriático y posterior a ella. Se identificó la proporción de ojos que presentaron elevación de la presión intraocular, y se determinó el promedio de ésta. El promedio previo a la instilación de midriáticos se comparó

con el posterior, mediante una prueba de *t* de Student para muestras no relacionadas con varianzas homogéneas.

Resultados

Se evaluaron un total de 112 ojos de 56 pacientes. El rango de edad fue de 20 a 78 años, con promedio de 55.08 años. El rango de presión intraocular previo a la instilación de midriáticos fue de 7 a 22 mmHg, con promedio de 13.33, mediana y moda de 12, con varianza de 3.74 y desviación estándar de 1.93. El rango de presión intraocular posterior a la midriasis farmacológica fue de 6 a 21 mmHg, con promedio de 14.08 mmHg, mediana y moda de 14, con varianza de 3.67 y desviación estándar de 1.91. La prueba *t* de Student mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de presión intraocular previo y posterior a la instilación del midriático ($p = 0.01$) (cuadro 1).

Cuadro 1. Valores de presión intraocular antes y después de aplicar midriático

Presión intraocular (mmHg)	Antes	Después	Total
6	0	1	1
7	1	0	1
9	1	1	2
10	11	7	18
11	4	1	5
12	40	24	64
13	5	7	12
14	20	28	48
15	11	12	23
16	9	13	22
17	3	6	9
18	4	9	13
19	1	2	3
20	1	0	1
21	0	1	1
22	1	0	1
Total	112	112	224

Sesenta y un ojos presentaron elevación de la presión intraocular. El rango de elevación fue de 1 a 8 mmHg, con un promedio de 2.75 (cuadro 2). En 34 ojos no se modificó la presión intraocular. En 17 ojos la presión intraocular disminuyó, en un rango de 1 a 7 mmHg, con promedio de 2.94 mmHg (cuadro 3).

Se encontró una mayor proporción de pacientes mayores de 40 años en el grupo en que se incrementó la presión intraocular, al compararlo con el resto ($p = 0.01$), así como con el que no presentó modificación ($p = 0.07$), pero no con aquel en el que disminuyó (cuadro 4).

* Servicio de Oftalmología.

** Servicio de Medicina Interna.
Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Virgilio Lima Gómez. Banco de Ojos, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, 07760, México, DF, e-mail: vlimag@terra.com.mx
Recibido: noviembre, 2001. Aceptado: diciembre, 2001.

Al analizar la distribución de la presión intraocular, se observó una distribución bimodal tanto antes como después de la instilación del midriático (figura 1).

Cuadro 2. Incremento de la presión intraocular posterior a la aplicación de midriáticos

Incremento (mmHg)	n	%
1	11	4.91
2	27	12.05
3	5	2.23
4	9	4.01
5	5	2.23
6	2	0.89
7	1	0.44
8	1	0.44
Total	62	54.46

Cuadro 3. Disminución de la presión intraocular posterior a la aplicación de midriáticos

Disminución (mmHg)	n	%
1	5	2.23
2	5	2.23
4	4	1.78
6	2	0.89
7	1	0.44
Total	17	15.17

Cuadro 4. Modificación de la presión intraocular posterior a la aplicación de midriáticos, por grupo de edad

Edad (años)	Aumento	Disminución	Sin cambios	Total
20-30	0	0	4	4
31-40	3	2	5	10
41-50	13	7	5	25
51-60	19	4	12	35
61-70	18	3	7	18
71-80	8	1	1	10
Total	61	17	34	112

Discusión

Se ha referido que el riesgo de precipitar una crisis de glaucoma de ángulo cerrado es remoto y que es sobrepasado por el beneficio potencial al paciente de descubrir una lesión del fondo del ojo visible únicamente a través de una pupila dilatada; también se refiere que un ataque aislado de cierre angular después de dilatación farmacológica rara vez ocasiona un daño permanente al ojo y sirve como una prueba provocativa inadvertida para identificar ojos con

ángulo estrecho que se beneficiarían de iridectomía láser profiláctica.⁹

Se ha reportado que el promedio de presión intraocular en pacientes diabéticos mexicanos es de 15 mmHg, inferior al encontrado en series internacionales.¹⁰ El incremento de presión intraocular encontrado en esta serie en promedio, aunque significativo, podría no representar riesgo, ya que la presión intraocular final se encontraría aún dentro de límites normales y regresaría a lo normal en un tiempo breve.

El estudio se efectuó en pacientes sin antecedentes de glaucoma y con cámara anterior amplia, que son parámetros que puede evaluar todo médico que trata diabéticos. Aunque existen pacientes con presión intraocular limítrofe y ojos que elevan su presión hasta en 8 mmHg, el glaucoma agudo que representa una emergencia se desarrolla cuando el ángulo iridocorneal se cierra. Los pacientes que desarrollan glaucoma primario de ángulo cerrado tienen segmento anterior pequeño, lo que favorece un bloqueo pupilar. En estos casos se combinan dos mecanismos: una deficiente vía de drenaje por la contractura del iris hacia la periferia y un desplazamiento del cristalino hacia la cara posterior del iris, que produce el bloqueo pupilar. Los pacientes en riesgo de desarrollar esta complicación tienen como principal factor de riesgo una cámara anterior estrecha, con un ángulo iridocorneal menor a 10 grados, pero sólo un porcentaje pequeño de los pacientes con cámara anterior estrecha desarrollan cierre angular.¹¹ En los pacientes con cámara anterior amplia (ángulo iridocorneal de 20 a 40 grados), la probabilidad de cierre angular es mínima.

En un paciente con glaucoma agudo de ángulo cerrado, el contacto del iris con el cristalino y la presión intraocular aumentada causan isquemia pupilar, por lo que es difícil vencer el cierre angular exclusivamente revirtiendo la midriasis (con el empleo de mióticos). Ese fenómeno no se encuentra en un paciente con hipertensión intraocular y ángulo iridocorneal abierto, por lo que el regreso de la pupila a sus dimensiones originales elimina el factor que ocasiona hipertensión. En los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto el daño al nervio óptico se produce por hipertensión crónica, habitualmente asintomática, debida a un defecto en el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular.

En algunos grupos médicos se recomienda que el médico de primer nivel realice la oftalmoscopia bajo midriasis farmacológica.¹² La Asociación Norteamericana de Dia-

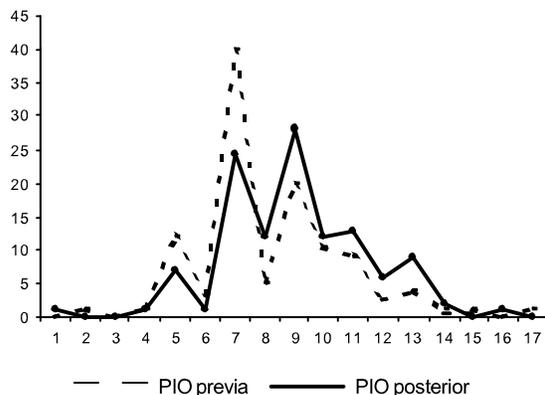


Figura 1. Presión intraocular antes y después de la aplicación del midriático.

betes recomienda que la valoración inicial del diabético la realice un oftalmólogo u optometrista.¹³ En textos nacionales sobre atención del paciente diabético se indica que la evaluación del fondo del ojo debe realizarse bajo midriasis,^{4,14} pero existen trabajos que reportan como una limitante para la atención del paciente diabético la falta de disponibilidad de un oftalmólogo.¹⁵ La Norma Oficial Mexicana también señala que debe evaluarse el fondo del ojo del diabético tipo 2 al momento del diagnóstico.¹ Surge la pregunta: ¿en qué casos sería seguro para un médico que no es oftalmólogo aplicar midriáticos?

La tropicamida combinada con fenilefrina tiene un tiempo de acción corto. Aunque se ha descrito que la midriasis farmacológica aumenta la resistencia de la malla trabecular, estos efectos son reversibles en cuanto el efecto del medicamento termina.⁷ Si un paciente tiene la cámara anterior amplia, el riesgo de cierre angular es mínimo, por lo que podría tolerar una elevación aguda y transitoria de la presión intraocular si se empleara el fármaco referido. No sería el mismo resultado en un paciente con cámara anterior estrecha, donde podría precipitarse un cierre angular. En estos pacientes, si no se cuenta con elementos o experiencia para controlar un episodio agudo de hipertensión intraocular, es preferible reservar el empleo de midriáticos al oftalmólogo, durante la evaluación complementaria del fondo del ojo en que se califica el grado de retinopatía diabética. También sería preferible reservar al oftalmólogo el empleo de otros fármacos con efectos de mayor duración (ciclopentolato, homatropina, atropina).

En el paciente diabético con cámara anterior amplia, la aplicación de midriáticos por el médico que no es oftalmólogo podría no representar un riesgo, a pesar de un incremento de la presión intraocular. La dilatación pupilar favorecería la evaluación del fondo del ojo y la detección de retinopatía diabética, pero es indispensable que el médico que utilice midriáticos conozca las propiedades del fármaco y, sobre todo, que aprenda a identificar la profundidad de la cámara anterior.

Un programa de actualización en diabetes refiere que el fondo del ojo debe valorarse de preferencia bajo dilatación pupilar, pero que esto es difícil en la consulta habitual; también menciona que esta evaluación es para detectar en forma oportuna datos de retinopatía diabética, pero que no sustituye la valoración por un oftalmólogo con experiencia.¹⁶ El empleo racional de tropicamida con fenilefrina, en pacientes con cámara anterior amplia, podría permitir al médico que atiende al paciente diabético detectar una mayor proporción de diabéticos con retinopatía, lo que ayudaría a que la referencia al oftalmólogo para calificación de la enfermedad fuera más oportuna.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. 1999:16.
2. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Asociación de Medicina Interna de México, Sociedad de Nutriología. Consenso para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes *mellitus* tipo 2. *Rev Invest Clin* 2000.
3. Asociación Norteamericana de Diabetes. Retinopatía diabética. *Diabetes Care* 1999;22(S1):70-3.
4. González-Villalpando ME, González-Villalpando C. Retinopatía diabética. En: Islas-Andrade, editor. *Diabetes Mellitus*. México: McGraw-Hill-Interamericana, pág. 240.
5. Garvican L, Clowes J, Gillow T. Preservation of sight in diabetes: developing a national risk reduction programme. *Diabet Med* 2000;17(9):627-34.
6. Mindel JS. Cholinergic pharmacology. En: Tasman W, Jaeger (eds.). *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. 22nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998;2:48.
7. Powers, AC. Diabetes mellitus. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, vol. II, cap. 333, pág. 2121.
8. Índice de productos. Laboratorios Sophia. México, 1999:48-50.
9. Horton JC. Disorders of the eye. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D *et al.* (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, vol. I, cap. 28, pág. 170.
10. Lima-Gómez V, Duarte-Tortoriello M, Rojas-Dosal JA. Distribución de la presión intraocular en pacientes diabéticos. *Rev Hosp Jua Mex* 2000.

11. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 10, Glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1999:81-85.
12. McCarty CA, Taylor KI, Keeffe JE. Management of diabetic retinopathy by general practitioners in Victoria. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29(1):12-16.
13. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1999;(Suppl 1):70-73.
14. Alpizar-Salazar M. Guía para el Manejo Integral del Paciente Diabético. México: El Manual Moderno, 2001.
15. Chin MH, Cook S, Jin I, Drum MI, Harrison JF, Koppert J, *et al*. Barriers to providing diabetes care in community health centers. *Diabetes Care* 2001;24(2):268-74.
16. Rull JA, Lerman I, Vázquez-Chávez C, Salinas-Orozco S. Evaluación clínica y de laboratorio del paciente diabético. Sistema de Actualización Médica en Diabetes. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. México: Intersistemas, 2000, Libro 1, pág. 32.

Artículo original

Cinética de la glucosa e insulina durante las infecciones respiratorias en sujetos con factores de riesgo para diabetes

Raymundo Rodríguez Moctezuma, * María Patricia Ramírez Valadez, * Juan Manuel López Carmona, * Gildardo Robles López, * Catarina Munguía Miranda, ** María de Jesús Gutiérrez Rosas***

Resumen

Antecedentes: se han reportado alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en sujetos sin diabetes, pero con factores de riesgo para su desarrollo. Asimismo, algunos autores han informado que las infecciones agudas de origen viral y bacteriano producen intolerancia a los hidratos de carbono, hiperinsulinemia y disminución en la sensibilidad a la insulina, con un incremento en sus requerimientos en personas sanas, así como descontrol y descompensación en pacientes diabéticos.

Objetivo: determinar la cinética de la glucosa y la insulina en sujetos con factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 durante una infección aguda de las vías respiratorias altas.

Material y métodos: se incluyeron 20 sujetos de uno y otro sexo divididos en dos grupos: con y sin factores de riesgo para diabetes mellitus 2. Se practicó curva de tolerancia a la glucosa (CTGO) durante una infección de vías respiratorias altas y 30 días después, se midieron la glucemia y la insulina y se calculó el área bajo la curva de ambas.

Resultados: el nivel de insulina y su área bajo la curva fueron menores en sujetos con infección y antecedentes diabéticos, sin diferencia estadística. La glucemia con infección y su área bajo la curva, con y sin infección, fueron mayores, con un índice de masa corporal (IMC) por arriba del punto de corte $p < 0.05$, así como en sujetos mayores de 40 años. El área bajo la curva de insulina con IMC arriba del punto de corte fue mayor durante la infección, $p < 0.05$.

Conclusiones: existen alteraciones en la cinética de la glucosa y la insulina dependientes principalmente del IMC, edad, fiebre y, en menor grado, de los antecedentes familiares de diabetes, durante una infección de las vías respiratorias altas.

Palabras clave: factores de riesgo, diabetes tipo 2, infecciones respiratorias, curva de tolerancia a la glucosa oral.

Introducción

Se han reportado alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en sujetos sin diabetes, pero con factores de riesgo para su desarrollo.¹⁻³

Abstract

Disorders in the carbohydrates metabolism have been reported in subjects without diabetes but with risk factors for it. Some authors have informed that viral and bacterial acute infections produce carbohydrates intolerance, hyperinsulinemia and diminished insuline sensitivity, along with an increase of their requirements in healthy people, as well as decompensation in diabetic patients.

Objective: to determine the kinetics of glucose and insulin in subjects with risk factors for type 2 diabetes mellitus during an acute upper respiratory tract infection.

Material and methods: 20 subjects were included, of either gender, divided into two groups: with and without risk factors for diabetes mellitus 2. A glucose tolerance test (GTT) was practiced during the infectious process and 30 days after. Glucose and insulin were measured, as well as the area under the calculated curves.

Results: the level of insulin and the area below insuline curve during infection were lower in subjects with a family history, without significant statistical difference. The glycemia with infection, and the area below glycemia curve with and without infection, were higher when the body mass index (BMI) was above of the dividing point, $p < 0.05$, as it was in people older than 40 years. The area under the curve of insulin with BMI above of the dividing point, was greater during the infection, with $p = 0.05$.

Conclusions: glucose and insulin abnormalities are present in healthy subjects during acute processes of upper respiratory tract infections. They are associated to BMI and age and, in a lesser degree, with a family history of diabetes.

Key words : risk factors, type 2 diabetes mellitus, respiratory infections, glucose tolerance test.

Algunos autores han informado que las infecciones agudas de origen viral y bacteriano, sobre todo las producidas experimentalmente, producen intolerancia a los hidratos de carbono, hiperinsulinemia y disminución en la sensibi-

lidad a la insulina, con un incremento en sus requerimientos en personas sanas, así como descontrol y descompensación en pacientes diabéticos.^{4,5}

Las alteraciones del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono en sujetos susceptibles a desarrollar diabetes tipo 2 se han atribuido a fenómenos tempranos relacionados con disminución de la sensibilidad a la insulina y a defectos en la producción de ésta por las células beta.⁶

Los trastornos que se producen durante periodos de estrés infeccioso y no infeccioso son múltiples; entre ellos se mencionan los siguientes: incremento en la utilización periférica de la insulina, hiperlactatemia, incremento de la glucogenólisis y disminución de la glucogénesis como los más importantes y en casos graves de sepsis, disminución de la oxidación de glucosa e incremento de la lipólisis.^{7,8}

La mayor parte de los reportes en la literatura hacen referencia a estados graves de estrés infeccioso, a experimentos en animales o a infecciones inducidas en voluntarios, pero no a poblaciones que se encuentran en riesgo real de desarrollar diabetes, como es la población con ascendencia hispánica, que representa la mayor parte de nuestro país, y en situaciones que habitualmente se producen en la práctica clínica, como son las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores.

Con base en lo anterior, resulta de gran importancia conocer si los sujetos sin diabetes pero con factores de riesgo para su desarrollo, presentan alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa oral y en la secreción de insulina, durante procesos infecciosos de las vías respiratorias superiores.

Material y métodos

La muestra de estudio fue seleccionada de trabajadores no diabéticos del Hospital General Regional núm. 72, que cursaron con un proceso de infección aguda de las vías respiratorias superiores, a los cuales se dividió de acuerdo con tres factores de riesgo principales: con y sin antece-

dentos de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado, edad dividida en intervalos de clase de 35 a 39 y de 40 a 44 años, e índice de masa corporal con punto de corte de 27 kg/m² en hombres y de 26 kg/m² en mujeres. Se excluyeron pacientes con hipertensión arterial, embarazadas o con alguna enfermedad para la cual pudieran estar ingiriendo medicamentos que alteran la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) como esteroides, beta bloqueadores, diuréticos tiazídicos, y medicamentos antigripales, al momento del estudio o durante un periodo de 30 días antes de realizar las pruebas.

A todos los sujetos se les realizó CTGO en dos ocasiones, una durante un proceso infeccioso no complicado de las vías respiratorias superiores y otra sin infección, con un intervalo de 30 días entre el estado de salud e infección.

La infección de las vías respiratorias altas se definió como la presencia de tres o más de los siguientes signos y síntomas: secreción nasal o procedente de las vías respiratorias altas, odinofagia, disfagia, disfonía, tos, eritema faríngeo o de la mucosa nasal, fiebre y cefalea, evaluados por dos médicos internistas independientes.

La CTGO se realizó posterior a la administración de 75 gramos de glucosa por vía oral (Dextrabott 50[®]) y se tomaron muestras sanguíneas a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos previa instalación de un catéter endovenoso Vizcarra[®] en el antebrazo, el cual se mantuvo heparinizado para la obtención de muestras de 5 mL para la determinación de glucosa por técnica de glucosa-oxidasa en un equipo Express Ciba Corning, y concentración de insulina por radioinmunoanálisis. Se determinó el nivel promedio y el área bajo la curva de glucosa e insulina de acuerdo con la fórmula de Tai:⁹

$$\text{Área} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n X_{i-1} (Y_{i-1} + Y_i)$$

Las muestras de sangre se colocaron en tubos sin anticoagulante y fueron centrifugadas a 3,000 rpm, para obtener muestras de suero de 2 mL, y se guardó una alícuota de 1 mL a -15°C para la determinación de insulina inmunorreactiva en el laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional La Raza.

Los datos se describen como medias y desviación estándar; el análisis estadístico se realizó por prueba de Wilcoxon para diferencias intragrupos y U de Mann-Whitney para diferencias entre grupos por medio del paquete estadístico SPSS 8.

* Módulo de investigación, Hospital General Regional núm. 72.
 ** Coordinación Delegacional de Investigación en Salud.
 *** Medicina Nuclear, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza.

Correspondencia: M. en I.C. Raymundo Rodríguez Moctezuma. Hospital General Regional núm. 72, Módulo de Investigación, 6° piso. Av. Filiberto Gómez s/n, esq. Gustavo Baz, Tlalnepantla, Edo. de México, CP 54000, México. Tel.: 5565-9444, ext. 231. Fax: 53-90-51-68. E-mail: rodmoc@prodigy.net.mx
 Recibido: octubre, 2001. Aceptado: diciembre, 2001.

Resultados

Se incluyeron 20 sujetos de uno u otro sexo cuyas características se muestran en el cuadro 1. Al analizar los promedios de glucemia e insulina y las áreas bajo la curva de ambas en toda la muestra, se observa disminución únicamente en el área bajo la curva de insulina durante el proceso infeccioso de las vías respiratorias de $9,425.9 \pm 66$ contra $9,818.1 \pm 62$ mcUI/mL/120 min sin infección. No hubo significancia estadística.

Cuadro 1. Características generales de la muestra estudiada

Variables	n = 20	
Edad en años		
35 a 39	9	45%
40 a 44	11	55%
Índice de masa corporal (kg/m ²)		
Menor de 26 en mujeres y 27 en hombres	10	50%
Mayor de 26 en mujeres y 27 en hombres	10	50%
Sexo		
Femenino	10	50%
Masculino	10	50%
Antecedentes familiares de diabetes mellitus 2		
Sin antecedentes	10	50%
Sólo padre	3	15%
Sólo madre	3	15%
Ambos	2	10%
Hermanos	2	10%
Síntomas relacionados con infección de las vías respiratorias superiores		
Secreción nasal	17	85%
Disfagia	9	45%
Disfonía	11	55%
Tos	8	40%
Eritema faríngeo	15	75%
Fiebre	3	15%
Cefalea	10	50%

Antecedentes familiares de diabetes tipo 2

Al dividir a los pacientes con y sin antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, no existe modificación del nivel promedio de la glucemia ni de su área bajo la curva. Sin embargo, en el grupo sin antecedentes, el nivel promedio de insulina fue mayor con infección que sin ella (86.08 ± 59.3 vs 77.4 ± 50.6 mcUI/mL), de igual forma que su área bajo la curva ($10,882 \pm 8,130$ vs $10,064 \pm 6,728$ mcUI/mL/120 min), sin diferencia estadísticamente significativa. En tanto, en el grupo de sujetos con antecedentes, el nivel de insulina fue menor con infección que sin infección (60.8 ± 36.9 vs 71.2 ± 43.8 mcUI/mL), al igual que su área bajo la curva ($7,969 \pm 4,744$ vs $9,572 \pm 6,072$ mcUI/mL/120 min), sin significancia estadística. No

se observaron diferencias significativas en la comparación entre grupos.

Índice de masa corporal

Los promedios de glucemia e insulina y las áreas bajo la curva de ambas fueron dependientes del índice de masa corporal, como se muestra en el cuadro 2.

Edad

En el grupo de 40 a 44 años, con y sin infección, se observó que los niveles de glucemia e insulina, así como sus áreas bajo la curva, fueron mayores que en el grupo de 35 a 39 años, como se muestra en el cuadro 3.

En los sujetos que presentaron fiebre se observó un incremento en los niveles y áreas bajo la curva de glucosa e insulina sin significancia estadística (cuadro 4).

Discusión

La importancia de la detección temprana de sujetos en riesgo de llegar a padecer diabetes tipo 2 en la población general, sobre todo en los que muestran factores de riesgo conocidos, radica en la necesidad de establecer medidas adecuadas que eviten o retarden la presentación clínica de la enfermedad.

Las alteraciones en la secreción de insulina aparecen en el sujeto susceptible desde 40 años antes de la detección clínica de la diabetes tipo 2 y sobre todo en los que tienen antecedentes familiares de primera línea.¹⁰

Estudios recientes han reportado que las infecciones no complicadas de las vías respiratorias alteran la curva de tolerancia a la glucosa oral, incrementando la secreción de insulina y el nivel de glucemia a las dos horas, y elevando el índice de resistencia a la insulina.¹¹

Se ha reportado que los procesos infecciosos, agudos o crónicos, alteran el metabolismo de los hidratos de carbono tanto en sujetos normales como en sujetos con diabetes mellitus y, en estos últimos, condicionan descontrol o descompensación, sobre todo en población senil, los cuales revierten con manejo específico.¹²

En el presente estudio se observó un fenómeno diferente, pues cuando se analizó toda la muestra hubo disminución total de la secreción de insulina medida por el área bajo la curva, sin modificación del nivel de glucemia durante el proceso infeccioso. El mismo fenómeno se hace también evidente respecto a la cinética de insulina, con una disminución de 15% durante la infección, en los suje-

tos con antecedentes de primera línea para diabetes mellitus 2, aunque no se alcanzó significancia estadística, quizá debido al tamaño de la muestra.

Al estratificar la muestra según el IMC ajustado por género (las mujeres con un IMC mayor de 26 kg/m² y los hombres con IMC mayor de 27 kg/m²), se observó un incremento tanto del promedio como del área bajo la curva de la glucemia y de la insulina, como se ha reportado previamente.¹¹

Cuando se analizan las anomalías metabólicas por grupo de edad, se observa disminución en los niveles de glucemia durante la curva de tolerancia a la glucosa oral,

pero con menor secreción de insulina en sujetos con más de 40 años. El mismo fenómeno se observa en la muestra cuando la fiebre fue un signo prominente en el cuadro clínico de la infección respiratoria.

Las anomalías tempranas de la cinética de la glucosa y la secreción de insulina, caracterizadas por resistencia periférica, reportadas previamente en sujetos con sobrepeso o fiebre, fueron evidentes en el grupo estudiado. En cambio, en los individuos con antecedentes familiares para diabetes mellitus 2 o con edad mayor de 40 años, se presentó el fenómeno contrario, con una disminución evidente en la secreción de insulina.

Cuadro 2. Análisis de las curvas de glucosa e insulina en sujetos con IMC mayor y menor de 26 para mujeres y 27 en hombres

Variables		Medias		Valor de p *
Glucemia sin infección	IMC menor	114.1 ± 20.2 mg/dL		NS
	IMC mayor	133.1 ± 19.3 mg/dL		
Glucemia con infección	IMC menor	112.5 ± 13.5 mg/dL		p = 0.05
	IMC mayor	130.6 ± 23.3 mg/dL		
Área debajo de la curva de glucosa sin infección	IMC menor	14,206.5 ± 2,617.5 mg/120 min		p < 0.05
	IMC mayor	17,031 ± 2,679.5 mg/120 min		
Área debajo de la curva de glucosa con infección	IMC menor	13,986 ± 2,028.7 mg/120 min		p < 0.05
	IMC mayor	16,606.5 ± 3,091.5 mg/120 min		
Insulina promedio sin infección	IMC menor	57.2 ± 34.3 mcUI/mL		ns
	IMC mayor	91.4 ± 51.7 mcUI/mL		
Insulina promedio con infección	IMC menor	52.8 ± 19.6 mcUI/mL		ns
	IMC mayor	93.9 ± 62.6 mcUI/mL		
Área debajo de la curva de insulina sin infección	IMC menor	7,418.2 mcUI/mL /120 min		ns
	IMC mayor	12,218.1 mcUI/mL /120 min		
Área debajo de la curva de insulina con infección	IMC menor	6,622.4 mcUI/mL /120 min		p < 0.05
	IMC mayor	12,229 mcUI/mL /120 min		

* U de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Análisis de parámetros metabólicos en dos grupos de edad

Variables		Edad en años		Valor de p*
		35 - 39	40 - 44	
Glucemia mg/dL	Sin infección	115 ± 23	130 ± 25	p < 0.05
	Con infección	113 ± 14	126 ± 19	
Área bajo la curva de glucosa	Sin infección	14,438 ± 2,879	16,812.2 ± 3,096	p < 0.05
	Con infección	14,160 ± 2,104	15,998.1 ± 2,811	
Insulina	Sin infección	60.9 ± 29	85.4 ± 48	ns
	Con infección	60.7 ± 41	83.6 ± 61	
Área bajo la curva de insulina	Sin infección	7,492 ± 4,121	11,286 ± 6,468	ns
	Con infección	8,023 ± 5,791	11,008 ± 8,017	

* U de Mann-Whitney.

Hasta ahora, ningún estudio encontrado en la literatura ha reportado los hallazgos del presente, donde los factores de riesgo analizados se relacionan con diferentes anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono y la secreción de insulina.

REFERENCIAS

1. Glaser V. Diagnóstico, detección y clasificación: nuevos criterios. *Atención Médica* 1998; Sep:14-19.
2. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* 1988;319:1297-301.
3. Erickson J, Kallunki AF, Ekstrand A, *et al.* Early metabolic defect in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-43.
4. Rayfield EJ, Curnow RT, George DT, Beisel WR. Impaired carbohydrate metabolism during a mild viral illness. *N Engl J Med* 1973;289:618-20.
5. Rocha DM, Santeusanio F, Faloona GR, Hunger RH. Abnormal pancreatic alpha-cell function in bacterial infection. *N Engl J Med* 1973;288:700-3.
6. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. *Diabetes* 1988;37:667-87.
7. Mizok BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
8. Stoner HB, Little A, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70:32-35.
9. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994;17:152-4.
10. Beck-Nielsen H. Methodologies in characterization and classification of prediabetic states to non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). En: *Research Methodologies in Human Diabetes*. CE Mongensen, E Standll, Walter de Gruyter. Berlín: New York, 1994.
11. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Int Med* 1989;225(1):15-19.
12. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54(4):307-10.

Artículo de revisión

Tratamiento farmacológico de la caquexia-anorexia relacionada con el cáncer

David I. Santiago Antonio,* Alfonso Fajardo Rodríguez*

Resumen

El síndrome caquexia-anorexia es un problema clínico de especial importancia, fundamentalmente en los casos avanzados de cáncer. En años recientes este síndrome ha despertado el interés de investigadores tanto clínicos como de ciencias básicas. Se ha dilucidado que el fenómeno responde a una etiología compleja, existiendo siempre un sustrato de alteraciones metabólicas inducidas por la liberación de citosinas y otras sustancias producidas por el tumor y el hospedero. Estos trastornos producen numerosos síntomas, principalmente anorexia, debilidad, susceptibilidad a desgaste físico y emocional y finalmente, una reducción en la respuesta a la enfermedad y a su tratamiento primario. El manejo farmacológico de la caquexia/anorexia incluye los estimulantes del apetito, agentes anticatabólicos (antimetabólicos y anticitosinas) y medicamentos anabólicos, primordialmente de naturaleza hormonal.

Palabras clave: caquexia, anorexia, cáncer, tratamiento farmacológico.

Introducción

El síndrome de caquexia-anorexia se caracteriza por pérdida involuntaria de peso, inanición y anorexia, acompañadas de una grave reducción en la masa muscular y el tejido graso.^{1,2} Este síndrome se relaciona con diversas enfermedades como el cáncer, sepsis grave, politraumatismos, cirugía mayor, síndrome de malabsorción y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).³ Su aparición generalmente es un indicador de etapas avanzadas de estos padecimientos, o bien puede presentarse durante el curso de la enfermedad, siendo un indicador de mal pronóstico.^{2,4,5}

Aún se desconoce la causa precisa del síndrome de caquexia-anorexia; sin embargo, los estudios recientes indi-

Abstract

The cachexia-anorexia syndrome is a major clinical problem, especially in advanced cancer patients. In recent years this entity has attracted increasing interest from both clinicians and basic researchers. It is clear that cachexia is secondary to major metabolic abnormalities due to tumor and host products and cytokine release. These metabolic abnormalities produce numerous symptoms, mainly anorexia, weakness, susceptibility to physical and emotional stress and finally, a reduced response to the diseases and its primary treatment. Primary pharmacological treatment of cachexia-anorexia includes the use of appetite stimulants (orexigenic), anticatabolic agents (antimetabolic and anticytokine) and anabolic drugs, primarily hormonal.

Key words: cachexia, anorexia, cancer, pharmacological treatment.

can que la patogénesis es más compleja de lo que inicialmente se pensó. Las primeras teorías proponían la participación de sustancias con efectos antimetabólicos sintetizadas por el tumor.^{6,7} Actualmente se comprende que este síndrome tiene un complejo origen multicausal, y es el resultado de la interacción entre citosinas, hormonas circulantes y neurotransmisores; efectos locales del tumor y complicaciones secundarias del tratamiento, sin soslayar el impacto psicológico que generan estas enfermedades de desgaste.⁸⁻¹⁴

Las citosinas son liberadas a la circulación tanto por las células cancerosas como por macrófagos y linfocitos del paciente en respuesta al tumor. Varias de ellas tienen propiedades inductoras de desnutrición y caquexia, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés: *tumoral necrosis factor*); las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6); el interferón gamma (γ); los factores movilizadores de proteínas y lípidos (FMP, FML); el factor inhibidor de la leucemia (LIF), y la prostaglandina E₂ (PGE₂). Ellos producen anorexia al estimular diversas hormonas y péptidos en el tracto

* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. David I. Santiago Antonio. Departamento de Medicina Interna, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06700, México, DF. E-mail: davidisaid@aol.com
Recibido: noviembre, 2001. Aceptado: diciembre, 2001.

gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Además, desempeñan un papel importante en las alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas que acompañan al síndrome.^{9,15} Otros factores que contribuyen a la anorexia son el tipo, la localización y la extensión del tumor; los efectos colaterales del tratamiento oncológico (intervención quirúrgica, radioterapia, quimioterapia, bioterapia), el dolor y factores psicológicos y socioeconómicos^{16,17} (figura 1). El resultado final de esta compleja interacción son las manifestaciones clínicas que se observan en el síndrome de caquexia-anorexia.

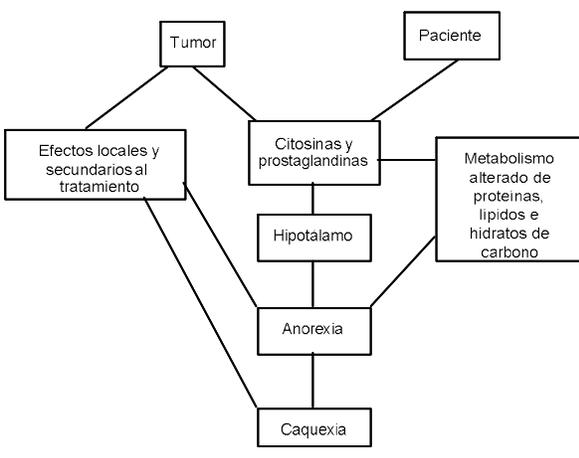


Figura 1. Patogénesis del síndrome de caquexia-anorexia.

No existen criterios para establecer el diagnóstico. Éste se realiza de manera integral conjuntando las manifestaciones clínicas, la valoración nutricional subjetiva, las mediciones antropométricas y la determinación de algunos marcadores bioquímicos del estado de nutrición, principalmente albúmina, transferrina y prealbúmina.^{3,14,16}

Pese a la complejidad del origen de la caquexia-anorexia del cáncer, se ha logrado un sustancial progreso en el desarrollo de terapias exitosas del desgaste físico vinculado al cáncer. El tratamiento estará guiado por el estado nutricional del paciente, la evolución de la enfermedad y los factores condicionantes; incluye la orientación dietética, el apoyo nutricional con fórmulas especializadas por vía enteral o endovenosa y la modulación farmacológica.^{14,17,18} En esta revisión se evalúa la literatura disponible acerca del manejo de este padecimiento.

Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento farmacológico es mejorar el estado nutricional del paciente a través de la estimulación del apetito y con ello favorecer el aumento de peso, principalmente de tejido muscular, con el consecuente restablecimiento de capacidad funcional, sensación de bienestar y mejoría en la calidad de vida. De acuerdo con su mecanismo de acción, los fármacos anticaquexia se clasifican en tres grupos: 1) estimulantes del apetito, 2) anticatabólicos y 3) anabólicos (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la caquexia relacionada con el cáncer

Estimulantes del apetito

- Corticosteroides
- Progestágenos
- Antiserotoninérgicos

Anticatabólicos

- Anticitosinas
- Pentoxifilina
- Talidomida
- Ácidos grasos omega 3
- Melatonina
- Antiinflamatorios no esteroides
- Antimetabólicos
- Sulfato de hidracina
- Agonistas adrenérgicos

Anabólicos

- Canabinoides
- Esteroides androgénicos
- Testosterona
- Análogos de testosterona
- Hormona del crecimiento
- Factor liberador de la hormona del crecimiento

Fármacos estimulantes del apetito

Corticosteroides

Se han utilizado ampliamente en el manejo de la caquexia vinculada al cáncer.¹⁹⁻²⁴ Es reconocido su efecto estimulante del sistema nervioso central y del apetito. Favorecen la ingestión de alimentos al mejorar la náusea, la astenia y el dolor. Incrementan el peso, principalmente a expensas de agua extracelular (edema) y tejido adiposo.^{20,21} Estos efectos se deben a la inhibición en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y una reducción en las concentraciones séricas de interleucinas 1 y 6 e interferón gamma.^{9,10,14,24,25} Generalmente están indicados en el paciente terminal, pero existe controversia en cuanto a dosis, tiempo y vía de administración. Al elegir el fármaco habrá que considerar su costo, el grado de actividad mineralocorticoide, los efectos

adversos, la interacción con otras drogas y la vía de administración (cuadro 2).

Por orden de preferencia, se utiliza prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona. La respuesta al tratamiento se valora en la primera semana. Cuando es satisfactoria, se continuará durante tres a ocho semanas.^{24,26} En caso contrario, hay que suspender el tratamiento. Se recomienda una sola toma matutina para reducir el riesgo de suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.²⁷ En algunos casos, deben administrarse dos tomas al día, la primera dosis por la mañana y la segunda dosis con la comida.

Cuadro 2. Fármacos estimulantes del apetito

Fármaco	Dosis	Vía
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	0.75-1 mg c/8 h	Oral
Prednisolona	5 mg c/8 h	Oral
Prednisona	5 mg c/8 h	Oral
Metilprednisolona	125 mg c/6 h	Intravenosa
<i>Progestágenos</i>		
Acetato de megestrol	480-800 mg/día	Oral
Medroxiprogesterona	500 mg c/12 h	Oral
<i>Antiserotoninérgicos</i>		
Ciproheptadina	12 mg/12 h/día	Oral
Ondansetron	8 mg c/12 h	Oral

Progestágenos

Inicialmente se utilizaron como terapia de rescate en las pacientes con cáncer de mama. Su principal efecto colateral es el aumento de peso. Además, estimulan el apetito y producen sensación de bienestar.^{21,24,28}

Acetato de megestrol. Se trata de un medicamento ampliamente estudiado en pacientes con caquexia relacionada con el cáncer y el SIDA.^{10,20-24,26,29,30} Tiene diversos mecanismos de acción, entre ellos la inhibición de las interleucinas 1, 6 y del factor de necrosis tumoral alfa e incremento de las concentraciones del factor insulinoide 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés de *insulin growth factor-1*).^{21,24,31-33} Es un modulador de los canales de calcio hipotalámicos, estimulando la liberación del neuropéptido Y (NPY) y con ello el apetito.³⁴ Quizá su efecto principal se deba a una acción similar a la de los esteroides.^{20,24,35}

El resultado terapéutico es dependiente de la dosis. Conforme ésta se aumenta, ocurre estimulación del apetito, aumento en el consumo de calorías, ganancia en el peso y sensación de bienestar.³⁶⁻³⁸ Se utilizan dosis entre 160 y 1

600 mg al día. El tratamiento se inicia con 40 mg cada seis horas; se incrementa en forma progresiva hasta alcanzar la dosis óptima de 800 mg/día.³⁸ En el caso del paciente terminal, se inicia con 80 mg hasta una dosis de mantenimiento de 480 mg/día^{24,28,39} (cuadro 2).

Acetato de medroxiprogesterona. Existen pocos estudios que utilicen el fármaco en pacientes con caquexia y cáncer.^{10,19,22,24,26,28} Actúa al inhibir las concentraciones de IL-1, IL-6 y TNF- α .⁴⁰ Estimula el apetito y la síntesis de proteínas; produce balance positivo de nitrógeno y mejoría de otros síntomas relacionados con el cáncer.⁴¹⁻⁴³ Las dosis varían entre 500 y 4,000 mg al día. Cuando se administran dosis bajas (300 mg), sólo se observa aumento del apetito, pero no hay cambios en el peso ni en el músculo esquelético.^{21,24,42} Se recomienda utilizar dosis de 500 mg cada 12 horas (cuadro 2). Esta dosis es similar a 160 mg de megestrol.⁴³

El efecto adverso de ambos fármacos es la tendencia a trombosis venosa y secundariamente tromboembolia. También se relacionan con edema periférico, hiperglucemia, hipertensión, síndrome de Cushing, alopecia y supresión suprarrenal.^{44,45}

Antiserotoninérgicos

Ciproheptadina. Este producto inicialmente se utilizó como antihistamínico, pero posteriormente se le encontró valor terapéutico en algunos trastornos nutricionales, como la anorexia nerviosa, al ser un estimulante del apetito.²⁰⁻²⁴ Su mecanismo de acción se concibe como una inhibición de la producción de serotonina y elevación de las concentraciones del neuropéptido Y.¹⁰ Sólo existe un estudio de ciproheptadina en anorexia y caquexia relacionada con cáncer, con resultados poco alentadores. Su utilidad es limitada. La dosis es de 24 mg al día (cuadro 2).⁴⁶

Ondansetron. Es un medicamento ampliamente estudiado y utilizado en el control de la náusea y vómito relacionados con la quimioterapia antineoplásica. Actúa bloqueando a los receptores serotoninérgicos tipo 3, principalmente en el centro del vómito. En 1999, Edelman y col. estudiaron 28 pacientes con caquexia relacionada con cáncer a los que se administró una dosis de 16 mg al día (cuadro 2). Se evaluó la capacidad para disfrutar alimentos por medio de una escala hedónica de siete puntos. Los pacientes continuaron perdiendo peso además de experimentar una reducción significativa de las mediciones antropométricas y funcionales, lo cual indicaba un deterioro en el estado nutri-

cional. Se observó un aumento en la ingestión de alimentos al disminuir la anorexia, pero no hubo diferencias en el peso ni en la evaluación antropométrica.⁴⁷ A pesar de ello, se demostró una mejoría significativa para disfrutar los alimentos.

Fármacos anticatabólicos

Fármacos anticitosinas

Talidomida. La talidomida se ha empleado en diversos padecimientos, como mieloma múltiple, lepra, artritis reumatoide, SIDA y tuberculosis.^{5,10,20,48} Inhibe al factor de necrosis tumoral y la angiogénesis.^{49,50} Inicialmente utilizada en pacientes con SIDA, ahora su uso se ha diversificado a otros padecimientos, principalmente del área oncohematológica.^{5,10} Se utilizan dosis entre 300 y 400 mg al día (cuadro 3). Éstas producen aumento en el peso y favorecen el estado general del paciente, aunque los resultados finales no son alentadores debido a los efectos colaterales: sedación, estreñimiento, fiebre, erupción cutánea, neuropatía sensorial y neutropenia.

Cuadro 3. Fármacos anticatabólicos: anticitosinas

Fármaco	Dosis (mg/día)	Vía
Talidomida	300 a 400	Oral
Pentoxifilina	1,200	Oral
Melatonina	20	Oral
Ácidos grasos ω -3	12 g/día	Oral
Meloxicam	15	Oral
Ibuprofeno	800	Oral
Indometacina	75	Oral

Pentoxifilina. Este medicamento presumiblemente posee propiedades importantes antifactor de necrosis tumoral y se ha utilizado en los estados consuntivos relacionados con sepsis, SIDA, cáncer y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.^{5,22,26,30} No existe una evidencia objetiva de su utilidad en el tratamiento de la caquexia por SIDA y cáncer.^{51,52}

Melatonina. Es una hormona sintetizada por la glándula pineal con funciones reguladoras del ritmo circadiano. Se ha utilizado en el manejo de los trastornos del sueño, caquexia y cefalea vascular.⁵³ Se presume que inhibe al factor de necrosis tumoral e interleucina 2.^{54,55} Lissoni y col. la han aplicado a pacientes con cáncer gástrico en estudios de fase IV en conjunción con interleucina 2, con el fin de bloquear sus efectos catabólicos, logrando una reducción considerable en la pérdida de peso.⁵⁶ Existen va-

riables de confusión importantes en el desarrollo metodológico de las investigaciones que dificultan hacer una recomendación basada en la evidencia para la melatonina. Algunas ventajas del fármaco son su fácil administración y su adecuada tolerancia (cuadro 3).

Ácidos grasos omega 3. Tisdale y col. y Meydani y col. fueron los primeros en demostrar que los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la lipólisis y la degradación del músculo esquelético en la caquexia relacionada con cáncer.⁵⁷⁻⁵⁹ Los ácidos grasos omega 3 obtenidos de peces de aguas frías han sido los más estudiados. Su mecanismo de acción obedece a una inhibición de las concentraciones de IL-1, IL-6, TNF, prostaglandina E₂ y la vía de la lipooxigenasa, y con ello una reducción importante en la respuesta inflamatoria que generalmente caracteriza la actividad de estos factores.^{57,59,60} En animales de experimentación existe evidencia de su eficacia para estimular el apetito e incremento secundario de peso.⁶⁰⁻⁶² Se han utilizado en la progresión de la caquexia relacionada con cáncer de páncreas y se ha observado aumento de peso. Su uso aún no se ha autorizado para estos fines.⁶²

Antiinflamatorios no esteroideos. Estos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas, interleucinas y factor de necrosis tumoral y pueden prolongar la supervivencia en pacientes desnutridos con tumores sólidos metastásicos. Los medicamentos más estudiados son la indometacina, el ibuprofeno y el meloxicam. La administración de estos fármacos en modelos animales produce una mejoría en la caquexia y reduce el tamaño del tumor.⁶³⁻⁶⁵ Se han experimentado combinaciones de ibuprofeno con acetato de megestrol en pacientes con cáncer gastrointestinal y se ha obtenido una reducción de las concentraciones de proteína C reactiva –un marcador de actividad inflamatoria– y del gasto energético, situación que se tradujo en un incremento en el peso y mejor calidad de vida.^{66,67} Sin duda, el campo de utilización de estos medicamentos es muy prometedor.

Fármacos antimetabólicos

Sulfato de hidracina. Es un fármaco inhibidor de la gluconeogénesis. Estudiado desde 1987, los primeros resultados fueron alentadores al producir una mejoría en el apetito y el estado nutricional.^{21,24,68,69} Sin embargo, en estudios controlados no se observaron estos beneficios y sí mayor incidencia de efectos colaterales y deterioro en la calidad de vida en comparación con el grupo control.^{70,71}

Es un medicamento con valor histórico en la modulación farmacológica de la caquexia del cáncer, pero que en la práctica cotidiana ha caído en desuso.

Agonistas β -adrenérgicos. Los fármacos más utilizados son el salbutamol, salmeterol y clenbuterol.⁷² Se han realizado estudios en modelos experimentales y en humanos. Su administración reduce el catabolismo proteico y aumenta la masa muscular, sin incremento en el volumen tumoral.^{73,74} Hasta el momento no se utilizan como tratamiento convencional en pacientes con caquexia y cáncer.

Fármacos anabólicos

Canabinoides

La marihuana y derivados se han utilizado en la emesis inducida por la quimioterapia.⁷⁵ Como efecto colateral se produce un incremento importante en el apetito y secundariamente en el peso. El dronabinol, derivado del delta-9-tehidrocannabinol, ha recibido la autorización de la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) para el tratamiento de la anorexia y caquexia relacionadas con SIDA y cáncer.^{76,77} Sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso, principalmente depresión del estado de alerta, y su elevado costo, limitan su uso.

Esteroides androgénicos

Son productos derivados de la testosterona. Producen incremento en el peso y masa muscular. Para lograr estos efectos se requiere una ingestión adecuada de alimentos y ejercicio continuo.^{21,24,78} Los esteroides anabólicos que se conocen son: nandrolona, oxandrolona, danazol, estanozolol y metenolona. Su principal limitante se circunscribe a los efectos secundarios, incremento en la incidencia de eventos tromboembólicos y disfunción hepática, efectos que siempre deben considerarse al indicar su uso. Se han estudiado ampliamente en el SIDA.⁷⁹⁻⁸¹ En el paciente con cáncer sólo se ha estudiado la nandrolona. Los resultados informan una estimulación del apetito, aumento de peso de manera no significativa y mejoría en la sensación de bienestar.^{82,83}

Hormona del crecimiento y factores de crecimiento similares a la insulina

La hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH) se ha utilizado en diversas enfermedades caracterizadas por un hipercatabolismo proteico.⁸⁴ Sus efectos más notables

son una reducción de la oxidación de proteínas, movilización y utilización de los depósitos de tejido adiposo y, como resultado final, un incremento en la masa libre de grasa y por tanto de tejido metabólicamente activo. Se ha aprobado su uso para el tratamiento del síndrome de desgaste en pacientes con VIH/SIDA.^{81,85-87} Sin embargo, su utilidad en el paciente con cáncer tiene muchas controversias, principalmente por la posibilidad, al menos teórica, de incrementar el volumen tumoral, pero también porque sus beneficios son transitorios y sus costos muy elevados.^{22,24,26} Aparentemente los resultados con el efector de la hormona de crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), o la combinación de ambos, tienen mejores probabilidades de éxito.^{88,89}

Tratamiento sintomático

La instalación del síndrome de anorexia/caquexia en el paciente con cáncer tiene una causalidad múltiple: alteraciones en el gusto y el olfato, náusea y vómito; afeción local del tracto gastrointestinal con los efectos correspondientes (obstrucción, dolor), efectos sistémicos de la neoplasia (alteraciones metabólicas, inapetencia), implicaciones psicológicas (depresión, aversiones alimentarias) y secuelas del tratamiento (malabsorción y mala digestión, intestino corto, obstrucción, mucositis). No cabe omitir la importancia de la detección posible de estos problemas para evitar el establecimiento de círculos viciosos. El abordaje de estos síntomas siempre debe realizarse en forma individual^{16,17,90} (cuadro 4).

Cuadro 4. Otros factores condicionantes y su manejo

Condicionante	Manejo general
Mucositis en la cavidad bucal	Factores de crecimiento, nistatina, saliva artificial
Saciedad temprana	Procinéticos
Náusea	Antieméticos
Vómito	Antieméticos
Dispepsia	Procinéticos, bloqueadores H, antiácidos, anticolinérgicos
Disfagia	Ansiolíticos, esteroides, analgésico local, antimicóticos, anticolinérgicos.
Diarrea	Loperamida, octreótido, colestiramina, dieta astringente
Constipación	Laxantes
Dolor abdominal	Analgésicos, antiespasmódicos, esteroides
Depresión	Antidepresivos, psicoterapia
Ansiedad	Ansiolíticos, psicoterapia

Conclusiones

La pérdida de peso es un problema importante en el paciente con cáncer, principalmente porque es un marcador de progresión de la enfermedad y porque se relaciona con un deterioro en la capacidad funcional y en la calidad de vida. En años recientes se ha logrado un avance sustancial en el conocimiento y comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos de la caquexia vinculada al cáncer. Como consecuencia, se ha incrementado considerablemente el abordaje terapéutico en diferentes momentos de la evolución de este fenómeno y con ello se ha realizado un abordaje integral del paciente, que se inicia con la evaluación nutricional, el reconocimiento de los factores agravantes, la orientación dietética y el apoyo nutricional especializado.

A pesar del avance en el conocimiento de la patogénesis de la caquexia, son pocos los logros en el tratamiento farmacológico. Sin embargo, prosigue la investigación de nuevas sustancias o de las ya existentes en dosis y esquemas diferentes. En este momento sólo existen dos grupos de fármacos que han demostrado su utilidad. La primera opción en el manejo son los progestágenos y fármacos esteroides, de los que sólo se ha demostrado beneficio en el paciente terminal.

Finalmente, existen muchos puntos de interés que se deben investigar. Está pendiente definir la utilidad que tienen los agonistas β -adrenérgicos, los antiinflamatorios no esteroides, la pentoxifilina y la melatonina. Es necesario determinar el beneficio de la combinación de diferentes fármacos y de ellos con fórmulas nutricionales específicas (ácidos grasos). Es posible que estos tratamientos mejoren la caquexia al modificar los mecanismos moleculares que la provocan.

REFERENCIAS

1. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-73.
2. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622-34.
3. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia, asthenia and lethargy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:189-206.
4. Albrecht JT, Canada TW. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:791-800.
5. Haslett PAJ. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 16):53-7.
6. Toomey D, Redmond P, Bouchier-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995;76:2418-26.
7. Moldawer LL, Copeland III EW. Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome. *Cancer* 1997;79:1828-39.
8. Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salamán C. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. *Am J Physiol* 1996;270:R1394-402.
9. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59:4493-501.
10. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70:183-97.
11. Argilés JM, López-Soriano FJ. New mediators in cancer cachexia. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2000;4:147-62.
12. Nogachi Y, Yoshikawa T. Mechanisms of cancer-induced anorexia. *Nippon Rinsho* 2001;59:515-20.
13. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92(Suppl):S1669-8.
14. Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J Nutr* 1999;129:243S-6S.
15. Pictou SV. Aspects of altered metabolism in children with cancer. *Int J Cancer* 1998(Suppl 11):62-4.
16. Meuric J, Garabige V, Blanc-Vincent MP, Lallemand Y, Bachmann P. Bonnes pratiques pour la prise en charge diététiques des patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 1999;86:843-54.
17. Duguet A, Bachmann P, Lallemand Y. Bonnes pratiques diététiques en cancérologie: dénutrition et évaluation nutritionnelle. *Bull Cancer* 1999;86:997-1016.
18. Daly JM, Hoffman K, Lieberman M, Leon P, Redmond HP, Shou J, *et al.* Nutritional support in the cancer patient. *JPEN* 1990;14(Suppl 5):244S-8S.
19. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997;315:1219-22.
20. Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998;55:675-88.
21. Mantovani G, Macciò A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001;61:499-514.
22. Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol* 1999;11:255-60.
23. Ottery FD, Walsh D, Strawford A. Pharmacologic management of anorexia/cachexia. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 6):35-44.
24. Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R. Standards options et recommandations pour l'utilisation des médicaments orexigènes en cancérologie. *Bull Cancer* 2000;87:315-28.
25. Plata-Salamán CR. Dexametasona inhibits food intake suppression induced by low doses of interleukin-1 β administered intracerebroventricularly. *Brain Res Bull* 1991;27:737.
26. Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 2000;27:64-8.
27. Schimmer BP, Parker KL. Hormona suprarrenocorticotrópica; esteroides suprarrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y los efectos de las hormonas suprarrenocorticales. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman-Gilman A. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996:1551-80.
28. Maltoni M, Nanni O, Scarpì E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. A systematic review of randomized and clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12:289-300.
29. Cuerda MC, Bretón I, Cambor M, García P. Modulación farmacológica del apetito. *Nutr Hosp* 1998;13:69-75.
30. Wanke C. Single-agent/combotherapy of human

- immunodeficiency virus-related wasting. *Semin Oncol* 25(Suppl 6):98-103.
31. Mantovani G, Maccio A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 6):45-52.
 32. Chang AY. Megestrol acetate as a biomodulator. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 6):58-61.
 33. Helle SI, Lundgren S, Geisler S, Ekse D, Holly JMP, Lonning PE. Effects of treatment with megestrol acetate on the insulin-like growth factor system: time doses dependency. *Eur J Cancer* 1999;35:1070-75.
 34. McCarthy WD, Crowder RE, Deyden S, William S. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. *Eur J Pharmacol* 1994;265:99-102.
 35. Costa MN, Spence KT, Plata-Salamán CR, French-Mullen JM. Residual calcium channel current modulation by megestrol acetate via a G-protein alpha-S-subunit in rat hypothalamic neurons. *J Physiol* 1995;487:291-303.
 36. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AN, Numham NL, Jensen MD. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993;11:152-4.
 37. Oster MH, Enders SR, Samuels SJ, Cone LA, Hooton TM, Browder HP, *et al.* Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1994;121:400-8.
 38. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993;11:762-7.
 39. Donnelly S, Walsh D. Low-dose megestrol acetate for appetite stimulation in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:182-3.
 40. Yamashita JI, Ogama M. Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia: interleukin-6 involvement. *Breast Cancer* 2000;71:130-5.
 41. Goss PE, Ashley S, Powles TJ, Gombes RCh. High-dose oral medroxyprogesterone acetate in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70:777-9.
 42. Downer S, Joel S, Allbright A, Plant H, Stubbs L, Talbot D, Stevin M. A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia. *Br J Cancer* 1993;67:1102-5.
 43. Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, ten Velde GP, Muller MJ, Drenth BM, *et al.* Effects of medroxyprogesterone acetate in appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled-multicenter study. *J Clin Oncol* 1996;14:1077-84.
 44. De vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
 45. Steer KA, Kurtz AB, Honour JW. Megestrol-induced Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;42:91-93.
 46. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990;65:2657-62.
 47. Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, Ishii R, O'Mahony M, Uhrich M. Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer* 1999;86:684-8.
 48. Reyes-Terán G, Sierra-Madero JG, Martínez del Cerro V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ, *et al.* Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996;10:1501-7.
 49. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Findt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor- α by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993;177:1675-80.
 50. Stirling DI. Pharmacology of thalidomide. *Semin Hematol* 2000;37(Suppl 3):5-14.
 51. Landman D, Sarai A, Sathe SS. Use of pentoxifylline therapy for patients with AIDS-related wasting: pilot study. *Clin Infect Dis* 1995;20:1069-70.
 52. Goldberg RM, Loprinzi CL, Maillaiard JA, O'Fallon JR, Krook JE, Ghosh C. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13:2856-9.
 53. Pepping J. Melatonin. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:2520-7.
 54. Lissoni P, Paolorossi F, Tacini G, Barni S, Ardizzola A, Brivio F, *et al.* Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996;32A:1340-3.
 55. Lissoni P, Barni S, Brivio F, Rossini F, Fumagalli L, Tancini G. Treatment of cancer-related thrombocytopenia by low-dose subcutaneous interleukine-2 plus pineal hormone melatonin: a biological phase II study. *J Biol Regul Homeost Agents* 1995;9:52-4.
 56. Lissoni P, Brivio S, Ardizzola A, Tancini G, Barni S. Subcutaneous therapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in metastatic gastric cancer patients with low performance status. *Tumori* 1993;7:121-5.
 57. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001;17:438-42.
 58. Tisdale MJ. Inhibition of lipolysis and muscle degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996;12(Suppl-1):S31-3.
 59. Meydani SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996;12:S8-14.
 60. Endres R, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JWM, *et al.* The effect of dietary supplementation with n-polyunsaturated fatty acids on the synthesis of IL-1 and tumor necrosis factor by mononuclear. *N Engl J Med* 1989;320:265-71.
 61. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, *et al.* The polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996;12(Suppl-1):S27-30.
 62. Barber MD. Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Nutrition* 2001;17:751-5.
 63. Lundholm K, Gelin J, Hylltander A, Lönnroth C, Sandström R, Suaninger G, *et al.* Antiinflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994;54:5602-6.
 64. Preston T, Fearon KCH, McMillan DC, Winstanley FP, Slaten R, Shekin A, *et al.* Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. *Br J Surg* 1995;82:229-34.

65. Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on tumor growth and cachexia in a murine model. *Int J Cancer* 2000;87:95-100.
66. Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, Ross JA, Maingay JP, Carter DC, *et al.* Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995;71:185-8.
67. McMillan DC, O'Gorman P, Fearon KCH, McArdle CS. A pilot study of megestrol and ibuprofen in the treatment of cachexia in gastrointestinal cancer patients. *Br J Cancer* 1997;76:788-90.
68. Tayek JA, Heber D, Chlebowski RT. Effect of hydrazine sulfate on whole body protein breakdown measured C-lysine metabolism in lung cancer patients. *Lancet* 1987;11:241-4.
69. Chlebowski RT, Bulcavage L, Grosvenor M, Tsunokai R, Block JB, Heber D, *et al.* Hydrazine sulfate in cancer patients with weight loss: a placebo controlled clinical experience. *Cancer* 1987;59:406-10.
70. Loprinzi CL, Kuross SA, O'Fallon JR, Gesme DH, Gerstner JB, Rospond RM, *et al.* Randomized, placebo-controlled evaluation on hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1121-5.
71. Loprinzi CL, Goldberg RM, Su JQ, Malillard JA, Kuross SA, Maksymiuk, *et al.* Placebo-controlled trial of hydrazine sulfate in patients with newly diagnosed nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1126-9.
72. Carbo N, López-Soriano J, Tarrago T, González O, Llovera M, López-Soriano FJ, *et al.* Comparative effects of beta₂-adrenergic agonists on muscle waste associated with tumor growth. *Cancer Lett* 1997;115:113-18.
73. Costelli P, García-Martínez C, Llovera M, Carbo N, López-Soriano FJ, Agell N, *et al.* Muscle protein waste in tumor-bearing rats is effectively antagonized by beta 2-adrenergic agonist/clenbuterol: role of ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathway. *J Clin Invest* 1995;95:2367-72.
74. Chance WT, Cao LQ, Zhang FS, Foley-Nelson T, Fischer JE. Clenbuterol treatment increases muscle mass and protein content of tumor-bearing rats maintained on total parenteral nutrition. *JPEN* 1991;15:530-5.
75. Lucas VS, Lacio J. Delta-nine-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. *JAMA* 1980;243:1241-3.
76. Gorter R, Seefrid M, Volberding P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 1992;6:127 (letter).
77. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, *et al.* Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symp Manage* 1995;10:89-97.
78. Ward P. The effect of an anabolic steroid on strength and lean body mass. *Med Sci Sports Exerc* 1973;5:277-8.
79. Gold J, High HA, Li Y, Michelmore H, Bodsworth NJ, Finlayson R, *et al.* Safety and efficacy of nandrolone decanoate for treatment of wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 1996;10:745-52.
80. Berger JR, Pall L, Hall CD, Simpson DM, Beny PS, Dudley R. Oxandrolone in AIDS-wasting myopathy. *AIDS* 1996;10:1657-62.
81. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1740-50.
82. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986;58:183-6.
83. Spiers AS, DeVita SF, Allar MJ, Richards S, Sendransk N. Beneficial effects of an anabolic steroid during cytotoxic chemotherapy for metastatic cancer. *J Med* 1981;12:433-5.
84. Jenkins RC, Ross RJM. Growth hormone therapy for protein catabolism. *Q J Med* 1996;89:813-9.
85. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, Neese RA, Schambelan M. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:956-62.
86. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:873-82.
87. Nemechek P, Polsky B, Gottlieb M. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Mayo Clin Proc* 2000;75:386-94.
88. Liebennan SA, Butterfield GE, Harrison D, Hoffman AR. Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor-1 in cachectic patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:404-10.
89. Waters D, Danska J, Hardy K, Koster F, Qualss C, Nockell D. Recombinant human growth hormone, insuline-like growth factor-1 and combination therapy in AIDS-associated wasting. A randomized, double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:865-72.
90. Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, Donnelly SM, Homsj J, Abdullah O. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol* 2000;27:24-33.

Artículo de revisión

Fisiopatología de la caquexia†

José Francisco Mézquita Ortiz,* Miguel Ángel Arreola Viera,* Raúl A. Bastarrachea Sosa**

Resumen

La caquexia es una condición conocida desde la antigüedad; se le observa vinculada a muy diversas enfermedades, desde el cáncer hasta las insuficiencias orgánicas avanzadas y más recientemente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. A pesar de ello, existen dificultades incluso para su definición y desde luego para tratar de entender su fisiopatología. La desnutrición energético-proteica (DEP) es el primer paso a la caquexia relacionada con otra enfermedad o por sí misma; la inanición puede ser aguda o crónica; ambas modalidades son similares en sus fases iniciales, diferenciándose la crónica de la aguda por la velocidad con la cual se depleta la energía almacenada. La magnitud de esta depleción depende de la respuesta metabólica a la lesión o a la enfermedad, con la cual puede o no desarrollarse la caquexia. En el presente trabajo, se analiza la fisiopatología de la desnutrición, iniciando con un breve resumen de la inanición; se comentan los conceptos actuales sobre la fisiopatología de la caquexia y se hace una revisión de la literatura, puntualizándose la existencia de una respuesta inflamatoria crónica, como un carácter distintivo de la enfermedad. Igualmente, se hace énfasis en las diferencias con la inanición y se menciona brevemente una condición recientemente descrita, la sarcopenia, como otro tipo de desnutrición. Por último, se revisan brevemente las posibles intervenciones farmacológicas para tratarla.

Palabras clave: caquexia, citosinas proinflamatorias, desnutrición, fisiopatología, inanición, respuesta de fase aguda.

Introducción

La desnutrición energético-proteica es, en combinación con otra enfermedad o por sí misma, el primer paso a la caquexia. El 20% de la población de los países subdesarrollados

†Esta revisión monográfica forma parte de los requisitos para obtener el Diploma en Nutrición Clínica y Obesidad, Curso de Postgrado para Médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán.

* Departamento de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 12 Licenciado Benito Juárez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México.

** Profesor titular, Diplomado en Nutrición Clínica y Obesidad, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia: Dr. José Francisco Mézquita Ortiz. Departamento de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 12 Lic. Benito Juárez, IMSS. Av. Colón y Av. Itzáez, Col. Roma, CP 97218, Mérida, Yucatán, México. E-mail: mdrfrancisco@aol.com
Recibido: octubre, 2001. Aceptado: diciembre, 2001.

Abstract

Cachexia is a condition known from ancient times, associated with several diseases from cancer to advanced organic insufficiencies, and more recently, AIDS. In spite of that, there are many difficulties defining it, and of course, trying to understand its pathophysiology. Protein-energy malnutrition is the first stage to cachexia associated with another disease or by itself. Starvation can be acute or chronic, being similar in their initial stages, but the difference between them is the speed of the depletion of stored energy. The magnitude of this depletion depends on the metabolic response to the injury or disease, in which cachexia may or may not be developed. In this paper malnutrition pathophysiology is analyzed, beginning with a brief summary on starvation; a commentary on current concepts about cachexia pathophysiology, and a literature review is made, pointing out the chronic inflammatory response existence as a distinct characteristic of the disease. Emphasis on the differences between starvation and cachexia is made as well as a condition recently described is mentioned in brief: sarcopenia as another kind of malnutrition. Finally, possible pharmacological interventions to treat it are briefly reviewed.

Key words: cachexia, proinflammatory cytokines, malnutrition, pathophysiology, starvation, acute phase response.

llados (más de 800 millones) ingiere una cantidad de comida solamente suficiente para garantizar energía para una vida sedentaria (de 1.2 a 1.4 veces el gasto de energía en reposo). Más de 192 millones de niños sufren de desnutrición energético-proteica y 2 mil millones de personas carecen de varios micronutrientes (vitaminas, minerales, ácidos grasos y aminoácidos esenciales). Aun en países desarrollados, donde se produce un enorme excedente de comida, mucha gente en diversas categorías muestra defectos nutricionales: el pobre, el anciano, el drogadicto, las embarazadas; pacientes con enfermedades del hígado, del riñón, del tracto gastrointestinal, neoplasias o VIH/ SIDA. El 60% de la población mundial (41% en países desarrollados) tiene un suministro energético dietario de más de 2,600 kcal/persona/día, energía considerada apenas suficiente para una actividad limitada. Quince países tienen

más de 3,000 kcal/persona/día a su disposición. El suministro energético dietario es de menos de 2,000 kcal/persona/día en 11 países.¹ Por ello el desarrollo de deficiencia nutricional grave en muchas personas es inevitable.

La **inanición** crónica (estado de extrema debilidad y desnutrición producido por la falta de alimentos),² en sí, desemboca en dos condiciones bien descritas en la literatura: el *marasmo* (extenuación o consunción extrema) y el *kwashiorkor* (*niño rojo* en el idioma de la Costa de Oro en África),³ dependiendo de si la falta de aporte de nutrientes es de energía y calorías (mixta) o predominantemente de proteínas con cuadros clínicos perfectamente descritos y que es posible revertir con alimentación adecuada, lo cual no sucede con la caquexia.

Desde 1989 Rosenberg describió un tercer tipo de desnutrición al que denominó sarcopenia, al cual caracterizó como un contenido subnormal de músculo esquelético en ausencia de pérdida de peso, poniendo como ejemplos lo que ocurre en algunos ancianos, en personas que pierden peso por dieta, en la deficiencia de hormona de crecimiento y en pacientes con actividad física muy limitada, como en los cuadros de artritis dolorosa. En realidad, algunos de estos ejemplos parecen ser variedades nuevas de desnutrición, pero otros parecen ser variedades de caquexia o de inanición. Los síndromes de consunción en el SIDA son realmente variedades de caquexia.

En resumen, cuando no existe un suficiente aporte de nutrientes puede desarrollarse alguna de las variedades de inanición y seguidamente, si existe algún factor adicional, puede presentarse la caquexia. Es necesario aclarar que los cuadros clínicos no son puros y que es casi seguro que coexistan caquexia, inanición e incluso la sarcopenia en algunos casos.

Inanición

Se define como la privación parcial o completa de alimento, voluntaria o involuntaria, que lleva a pérdida de peso. La malabsorción debe considerarse como una inanición relacionada con la depleción adicional de electrolitos y agua.

Fisiopatología

La inanición, fisiológicamente, se define como un mecanismo adaptativo que tiene como fin mantener la euglucemia en ausencia de una ingestión calórica y nitrogenada ade-

cuada, conservando hasta ciertos límites la reserva funcional y proteica del organismo. Cuando el aporte de energía desciende por debajo de las necesidades mínimas, el organismo responde con una serie de adaptaciones fisiológicas sucesivas donde participan las hormonas del metabolismo energético, que movilizan a los ácidos grasos libres del tejido adiposo y a los aminoácidos de la musculatura para obtener la energía que se necesita para las oxidaciones de los tejidos, en especial las del cerebro.

Los depósitos de glucógeno hepático y muscular se depletan en 12 a 24 h.⁴ Esto lleva a un incremento en los niveles de cortisol y glucagón. Por efecto del cortisol, se inicia el catabolismo proteico de 120 a 140 gramos de músculo por día, lo cual es fuente de aminoácidos para gluconeogénesis.

Cuando los aminoácidos siguen la vía de la gluconeogénesis y la oxidación, se interrumpe la síntesis de proteínas, desciende el metabolismo basal y se retraen la masa corporal magra y el tejido adiposo.

Durante la primera semana de inanición se pierden de 4 a 5 kg de peso, de los cuales un 25% corresponde a tejido graso, 35% al líquido extracelular y 40% a proteínas.

Si el ayuno se prolonga por más de siete días se produce un cambio de catabolismo proteico a graso, con aumento en la producción de cuerpos cetónicos como principal sustrato metabólico. El consumo de glucosa por el cerebro disminuye con el reciclamiento de la glucosa a través del ciclo de Cori. La secreción de insulina disminuye progresivamente, lo cual favorece que se utilice la grasa como sustrato energético con la finalidad de mantener la reserva proteica. En las semanas siguientes prosiguen las pérdidas, pero a un ritmo más lento. Los diversos compartimentos se reducen de tamaño a distinta velocidad: la musculatura esquelética se pierde más de prisa que el músculo cardíaco; el tubo digestivo y el hígado pierden masa más rápidamente que los riñones. La movilización de los aminoácidos musculares mantiene parcialmente la síntesis de albúmina sérica, de manera que la hipoalbuminemia aparece tardíamente.

Los minerales del cuerpo se agotan debido, en parte, a la reducción de la masa muscular y del líquido extracelular, pero el potasio y el magnesio pueden perderse de forma desproporcionada con respecto a la masa corporal, ya que salen de sus depósitos intracelulares. Ocurre retención de sodio y agua por efecto de la hormona antidiurética y la aldosterona.

La inanición simple no produce la muerte rápidamente, pero provoca una adaptación metabólica gradual que implica la desviación del metabolismo del sistema nervioso central hacia la oxidación de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos para producir energía, así como una reducción intensa del metabolismo basal que conserva unas cantidades residuales de proteínas en los depósitos. En tanto no se activen los mecanismos que producen la caquexia, la inanición puede revertirse con alimentación adecuada.⁵

Caquexia

Del griego *kakos* (malo) y *hexis* (condición). Se define como un estado de desgaste general con pérdida acelerada de músculo esquelético en el contexto de una respuesta inflamatoria crónica.¹

La caquexia es un síndrome complejo que combina pérdida de peso, lipólisis, pérdida de músculo y de proteína visceral, anorexia, náusea crónica y debilidad. Una caquexia grave aparece en el cáncer avanzado y en el SIDA, así como en otras enfermedades como la insuficiencia cerebrovascular crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, algunas enfermedades reumáticas, la insuficiencia renal crónica e incluso en los ancianos. Más de 80% de los pacientes con cáncer o SIDA desarrollan caquexia antes de morir. Al momento del diagnóstico cerca de 80% de los pacientes con cánceres gastrointestinales superiores y 60% de los pacientes con cáncer pulmonar tienen pérdida sustancial de peso. En general, los pacientes con tumores sólidos tienen una alta frecuencia de caquexia.

Debido a la naturaleza crónica de la caquexia, el diagnóstico es sencillo: la historia clínica, la presencia de pérdida de peso importante y el examen físico son adecuados para un diagnóstico seguro. Las concentraciones de albúmina generalmente están disminuidas. Mediciones simples adicionales como los pliegues cutáneos del tríceps o subescapular y la circunferencia media del brazo pueden ser útiles para vigilar los cambios o los efectos de los tratamientos en pacientes cuyos pesos podrían no estar disponibles (aquellos con edemas o ascitis). Generalmente no son necesarios análisis de laboratorio más sofisticados.⁶

Fisiopatología

La lesión tisular es una amenaza para la homeostasia debido a que se autoperpetúa: las enzimas liberadas de las

células inflamatorias o lesionadas ocasionan más daño y proporcionan el sustrato para la formación y propagación de radicales libres. Por esta razón, el cuerpo debe localizar y limitar el daño y aclarar detritos tisulares. Para realizar estas funciones, el organismo ha desarrollado una respuesta de fase aguda que incluye la síntesis hepática de grandes cantidades de proteínas. Las funciones de las proteínas de fase aguda varían ampliamente e incluyen proteínas transportadoras (opsoninas), inhibidores de proteasas, factores del complemento, apoproteínas, fibrinógeno y otras. Por ejemplo: se ha descrito un ciclo que involucra proteína C reactiva, complemento e interleucina 6 (IL-6). La proteína C reactiva, que así fue nombrada por su capacidad para transportar a un lipopolisacárido bacteriano específico, circula en bajas cantidades en personas sanas; sin embargo, sus concentraciones aumentan en respuesta a procesos inflamatorios o neoplásicos. La proteína C reactiva es una opsonina que transporta proteínas desnaturalizadas, lipopolisacáridos y ácidos nucleicos. El transporte lleva a activación local del complemento y fagocitosis por macrófagos a través de sus receptores del complemento. Los productos de las fracciones del complemento estimulan la liberación de IL-6 por los macrófagos, los cuales, en cambio, estimulan la síntesis y secreción de más proteína C reactiva en el hígado. Esto completa un asa positiva de retroalimentación. La intensidad de esta respuesta está cuantitativamente relacionada con la cantidad de restos tisulares; la respuesta se extingue por sí misma después de que los restos tisulares han sido aclarados.

La respuesta de fase aguda conlleva un gran consumo de energía, que requiere altas tasas de síntesis de proteína hepática, así como grandes cantidades de aminoácidos esenciales. La necesidad de los aminoácidos esenciales lleva a pérdida de músculo esquelético. El objetivo es claro: un organismo lesionado tiene una capacidad restringida para obtener proteína exógena, y el músculo esquelético, el cual representa aproximadamente 40% del peso corporal en el hombre y alrededor de 33% en la mujer, es el fondo disponible más grande de proteínas. El intercambio se puede ver como un cambio en las prioridades del cuerpo de la ofensiva a la defensiva. La adaptación es eficaz a corto plazo debido a que el músculo esquelético es restituido rápidamente en cuanto la recuperación es completa. El problema resulta cuando el proceso es crónico debido a que la depleción del músculo esquelético contribuye incrementando la mortalidad y la morbilidad.⁷

Metabolismo intermedio durante la respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda incluye adaptaciones en el metabolismo intermedio, lo cual difiere de las de la inanición. A diferencia de la inanición, existe un aumento en la degradación proteica del músculo esquelético. Recientemente se han definido en forma parcial los mecanismos por los que se regula el recambio celular de proteínas. Las proteínas regulatorias, tales como las que controlan el ciclo celular, tienen un intercambio extremadamente rápido; para otras, tales como las proteínas miofibrilares en el músculo esquelético, el recambio es más lento. De las varias vías celulares proteolíticas, la vía del ubiquitin-proteasoma dependiente de ATP tiene el papel predominante en la regulación del recambio de proteína.⁸ Esta vía proteolítica tiene gran especificidad y adaptabilidad. Las proteínas para ser degradadas son marcadas por transporte covalente a una proteína pequeña, el ubiquitin. Se transportan luego a una molécula en forma de barril, el proteasoma 26S, dentro de la cual ocurre la proteólisis. La estructura del proteasoma está diseñada para evitar la digestión inespecífica de proteínas. La selectividad en la tasa de degradación de las proteínas ocurre a nivel del transportador ubiquitin y el transporte de proteínas. Normalmente, la actividad de esta vía es estimulada por los glucocorticoides y la hormona tiroidea y es inhibida por la insulina. La vía de ubiquitin-proteasoma es el mediador de la degradación de proteína en la caquexia.⁹ Varias citosinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1), estimulan la producción del ARN mensajero (ARNm) de ubiquitin.¹⁰

La caquexia también se caracteriza por cambios en el metabolismo graso, incluyendo hipertrigliceridemia, secreción hepática elevada de lipoproteínas de muy baja densidad, actividad disminuida de lipoproteína lipasa, síntesis y esterificación de novo aumentada de triglicéridos, liberación aumentada de ácidos grasos libres de la periferia y una circulación inútil de ácidos grasos entre el hígado y los lechos tisulares adiposos. Estos cambios, los cuales son promovidos por una variedad de citosinas, mantienen las concentraciones séricas de lípidos a pesar de la presencia de anorexia.¹¹ No hay una clara relación entre la hipertrigliceridemia y la pérdida progresiva de peso en la infección o el cáncer. Una hipótesis es que la hiperlipidemia está ligada a la defensa del huésped más que a su estado nutricional y es parte de la inmunidad innata más que de la adaptativa.

La absorción en las lipoproteínas circulantes puede aumentar la depuración hepática de compuestos microbianos, incluyendo lipopolisacáridos bacterianos y virus recubiertos, con degradación lisosomal subsecuente.⁷

Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos incluyen resistencia periférica a la insulina, la cual está también mediada por citosinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6). Esta adaptación redirige la glucosa hacia el hígado y otras vísceras lejos del músculo esquelético debido a que la glucocinasa hepática no está afectada por la insulina, al contrario de la hexocinasa en los miocitos y en otros sitios. Las necesidades de energía del músculo se cubren por la oxidación de aminoácidos no esenciales, lo cual contribuye al balance nitrogenado negativo.¹²

Balance de energía: anorexia vs hipermetabolismo

El hipermetabolismo, definido como un aumento en el consumo de energía en reposo, es un signo cardinal de la caquexia, pero no de la inanición.¹²⁻¹⁴ Comúnmente se cree que el hipermetabolismo es la causa directa de la pérdida de peso en la caquexia. Varios estudios han refutado esta noción. En unos, se hicieron comparaciones estadísticas de correlaciones entre el consumo de energía en reposo, ingestión alimentaria y cambios de peso. Estudios en infección por el VIH y enfermedad de Crohn sin malabsorción, entre otras enfermedades, mostraron que el cambio de peso a corto plazo está más directamente relacionado con la ingestión calórica disminuida que con el consumo aumentado de energía en reposo. Estudios en insuficiencia cerebrovascular crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por el VIH demostraron que la pérdida de peso estuvo vinculada con una disminución del consumo total de energía a pesar de una elevación del consumo de energía en reposo. Esto se lleva a cabo por una disminución en el consumo voluntario de energía, lo cual se manifiesta clínicamente como apatía y letargia. La disminución en el consumo voluntario de energía, aunque muy significativa desde el punto de vista clínico, no compensa cuantitativamente la combinación de consumo de energía aumentado en reposo y disminución de la ingesta calórica.⁷

Regulación de la respuesta de fase aguda

La comprensión de que la respuesta a la enfermedad y al daño es un proceso endógeno, fue clave en el entendimiento de la caquexia. El entendimiento de que las citosinas

regulan las respuestas de fase aguda y la caquexia resultó de varias observaciones. Por ejemplo, estudios de hipertrigliceridemia en infecciones experimentales sugirieron un control indirecto o endógeno; el grado de hipertrigliceridemia no estuvo necesariamente correlacionado con la carga del tumor o de la infección, y los efectos metabólicos de la infección pudieron ser reproducidos con organismos muertos o aun con sobrenadantes de cultivos de macrófagos estimulados *in vitro*. La proteína responsable fue buscada, aislada y denominada caquectina, y se encontró que su secuencia era idéntica a la reportada para el TNF- α . Estos estudios concluyeron que esta molécula era el mediador de la caquexia.

El TNF- α es una de las sustancias más abundantes producidas por los macrófagos después de la estimulación con interferón gamma, factor inhibitorio de migración (FIM) o lipopolisacárido bacteriano (LPS). El TNF- α también es producido por células T activadas, células *natural killer* y células cebadas.¹⁵

Otros investigadores demostraron que ocurrió proteólisis en animales después de la infusión de un factor derivado de leucocitos, de acuerdo con la noción de un mediador endógeno de la respuesta de fase aguda. Este mediador se encontró después de diversos estresores, que variaron desde la vacunación hasta la sepsis. La naturaleza circulatoria de un factor caquectico se demostró utilizando ratas parabióticas, esto es, animales que crecen con una suplementación vascular compartida, producida quirúrgicamente. El cáncer implantado en una rata llevó a anorexia y caquexia en ambas ratas. Los análisis de los componentes del mediador endógeno leucocitario encontraron interleucina 1 y otras citosinas proinflamatorias. Estudios adicionales han demostrado que muchas citosinas son capaces de inducir cambios metabólicos.¹⁶

Las citosinas proinflamatorias son mediadores proteicos que son secretados de células inmunocompetentes y de otras células y que median la respuesta de fase aguda, entre otras funciones. Una implicación de que las funciones combinan señales inmunológicas y nutricionales dentro de una molécula simple es que la intensidad de la adaptación nutricional es paralela a los efectos de otras citosinas. Los mayores trabajos se han concentrado sobre el TNF- α , así como en interleucina 1 e interleucina 6, aunque otras citosinas y quimosinas también median la respuesta de fase aguda. El modo de acción es predominantemente paracrino y autocrino. Una serie de estudios animales demostraron

que el efecto primordial de las citosinas es local: la infusión central de TNF- α llevó a anorexia predominante y la producción periférica de TNF- α produjo pérdida metabólica de proteína predominantemente.¹⁷

Sin embargo, se ha demostrado que las citosinas median efectos sistémicos. De las citosinas proinflamatorias, la IL-6 tiene la vida media más prolongada y puede tener efectos endocrinos muy importantes. La circulación de las células mononucleares que secretan citosinas en un órgano blanco es una vía alterna para llegar al efecto endocrino clásico. Un mecanismo tal puede ser especialmente importante en la transmisión de señales citosínicas a través de la barrera hematoencefálica.

Las citosinas proinflamatorias ejercen una variedad de efectos conductuales y fisiológicos además de sus funciones inmunológicas y nutricionales. La anorexia resulta de la actividad de citosina proinflamatoria y tiene elementos centrales y periféricos.¹⁷ El efecto central es a nivel del núcleo hipotalámico, el cual controla la conducta alimentaria. Varias citosinas afectan la ingestión alimentaria directamente o a través de otros mediadores, tales como la hormona liberadora de corticotropina, la serotonina o la leptina. Se cree que la leptina, una citosina secretada por los adipocitos que tiene efectos prominentes sobre la conducta alimentaria y el balance de energía, es un regulador periférico mayor de la composición corporal a largo plazo. Se piensa también que es responsable de los cambios autocorrectores en la ingestión y consumo de energía que pueden demostrarse después de sobrealimentación y subalimentación voluntaria. Sin embargo, estudios en animales demostraron que la endotoxina lleva a una elevación dosis-dependiente en el RNAm de la leptina plasmática y la leptina de la grasa blanca, lo cual implica que la leptina podría ser un mediador de anorexia en la caquexia. Hay una relación normal entre la concentración de la leptina plasmática y el contenido de grasa corporal en personas sanas, así como en pacientes con SIDA, cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La leptina no media los cambios metabólicos de la respuesta de fase aguda.

Diversas alteraciones en la función gastrointestinal que afectan el estado nutricional se han atribuido a las citosinas proinflamatorias, incluyendo un llenado gástrico alterado, disminución en el flujo sanguíneo intestinal, cambios en la motilidad del intestino delgado, cambios en la proliferación celular y flujo alterado de iones.

Caquexia en cáncer

La caquexia cancerosa es una condición que tiene características especiales independientemente de la depleción del músculo y de los tejidos grasos. El grado de pérdida de peso no siempre se correlaciona con el tamaño del tumor; por ello se ha dedicado un gran esfuerzo para identificar los factores que median las alteraciones metabólicas que provocan la caquexia del cáncer. Son varios los factores derivados del tumor (por ejemplo, bombesina, hormona adrenocorticotrópica) y los derivados del huésped (por ejemplo, TNF- α , interleucinas 1 y 6, hormona del crecimiento) que contribuyen a alterar el metabolismo, y se establece un círculo vicioso en el que el catabolismo proteico, la intolerancia a la glucosa y la lipólisis no pueden revertirse mediante el aporte de calorías. Como ya se comentó, originalmente estas investigaciones implicaron al TNF- α , al que se denominó caquectina. Sin embargo, en la actualidad es evidente que otras citosinas del huésped o del tumor, como los interferones, la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6), tienen efectos catabólicos semejantes a los del TNF- α y que pueden requerirse interacciones sinérgicas entre varias citosinas para el desarrollo del síndrome. Es más, un estudio sugirió que la IL-6 es el mediador común en muchos modelos experimentales de caquexia.¹⁸

Además de los mecanismos primarios de la caquexia, en el cáncer es obligado considerar otros factores propios del tumor que contribuyen a agravar la desnutrición, como:

Efectos locales del tumor que pueden causar obstrucción, náusea y vómito, deterioro de la digestión, tránsito demorado y malabsorción; ascitis que conduce a saciedad temprana, desnutrición proteica progresiva y a desequilibrios electrolíticos y de líquidos. El dolor relacionado con el tamaño o localización del tumor puede vincularse con anorexia grave y disminución de la ingestión oral. Los tumores del sistema nervioso central que causan confusión o somnolencia pueden afectar el estado de nutrición, porque la falta de atención puede conducir a una disminución en la ingestión.

Alteraciones metabólicas

Puede presentarse una alteración marcada en el metabolismo normal de carbohidratos, proteínas y lípidos. Las células tumorales pueden derivar energía considerable del metabolismo de glucosa a lactato (ciclo de Cori) más que de la oxidación más completa de dióxido de carbono y agua

(ciclo de Krebs). Además, la conversión de lactato a glucosa para la gluconeogénesis por el hígado consume seis moléculas de ATP por ciclo de lactato-glucosa, produciendo un ciclo ineficiente de energía. Las células tumorales requieren una cantidad mayor de glucosa como fuente de energía, ya sea a través de una actividad enzimática alterada o debido a una hipoxia relativa inducida por vascularización precaria del tumor. La alteración del metabolismo proteico entre los pacientes con cáncer puede provenir de una mayor absorción de aminoácidos por las células tumorales en comparación con las células normales; disminución de la síntesis proteica; aumento de la degradación proteica y pérdida proteica a través de fistulas, o pérdidas gastrointestinales. Además, la ingestión disminuida secundaria a la anorexia, frente a las necesidades normales o mayores, es a menudo la base para un balance negativo de nitrógeno.

La alteración del metabolismo lípido puede ocurrir como resultado de la movilización y el uso de ácidos grasos como una fuente adicional de energía cuando el suministro de glucosa del cuerpo es agotado por el tumor. También se ha observado una disminución en la movilización de la grasa.

Además de las alteraciones en carbohidratos, proteínas y el metabolismo de los lípidos, las células cancerosas producen péptidos, oligonucleótidos y otros metabolitos que pueden ser responsables de la génesis de anorexia y caquexia. Por ejemplo: las sustancias producidas por el tumor pueden alterar el sentido del gusto de la persona, resultando en una aversión a la carne y en una reducción en la sensación del sabor. Los tumores pueden causar anorexia mediante un efecto periférico en las células neuroendocrinas o neuroreceptores y por medio de un efecto directo en las células hipotalámicas y otras peptidérgicas del sistema nervioso central. La saciedad temprana o el sentido de plenitud es un síntoma frecuente en pacientes anoréxicos con cáncer, lo que sugiere la importancia de las señales inhibitorias del tracto gastrointestinal que limitan la ingestión de alimentos. Los tumores también pueden producir sustancias hormonales, similares a aquellas vistas en los síndromes paraneoplásicos, las cuales pueden alterar la ingestión de nutrientes, la absorción y el metabolismo.¹⁹

Efecto de las terapias cancerosas

Las terapias del cáncer y sus efectos colaterales también pueden contribuir al deterioro progresivo de la nutrición.

La terapia puede ejercer un efecto directo, como la malabsorción proteica y de grasa después de una gastrectomía o pancreatectomía, o efectos indirectos, tales como el aumento de las demandas metabólicas causadas por la infección o una reacción febril neutropénica. Los problemas nutritivos pueden ser inducidos por cada tipo de terapia antineoplásica: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia.²⁰

Caquexia en otras enfermedades

La **infección por el VIH y el SIDA** están caracterizados por caquexia. Estudios tempranos de composición corporal demostraron depleción de la masa celular corporal. Las alteraciones metabólicas incluyen elevaciones en el consumo de energía en reposo y cambios en el metabolismo lipídico. Las alteraciones endocrinas incluyen hipogonadismo tanto en hombres como en mujeres, concordante con un estado hipoanabólico. Muchos estudios han documentado activación de citosinas y su relación con la desnutrición de las personas infectadas de VIH. Estudios de recambio de proteínas demostraron una destrucción proteica aumentada. Una pobre respuesta a la alimentación hipercalórica en pacientes con SIDA, en los cuales ocurre acumulación de grasa sin cambios en la masa magra, es también concordante con la caquexia.²¹

La **enfermedad reumatológica** es útil para estudiar la caquexia relacionada con la inflamación crónica. Se ha reportado depleción de la masa celular corporal en pacientes con artritis reumatoide, quienes también tienen incrementado su consumo de energía en reposo. La desnutrición en la enfermedad reumática incrementa la morbilidad. Estudios de células sanguíneas mononucleares periféricas de pacientes con artritis reumatoide mostraron liberación aumentada de TNF y de interleucina 1 *in vitro* que estuvo linealmente vinculada con el consumo de energía en reposo. La ingestión de energía estuvo inversamente relacionada con la producción de interleucina 1 en un modelo animal de artritis inflamatoria.¹⁴

La **caquexia cardiaca** es una entidad clínica clásica que se halla en cerca de 20% de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva²² y es un factor de riesgo independiente para la muerte.²³ El consumo de energía en reposo está elevado en la caquexia cardiaca y está vinculado con un consumo voluntario calculado disminuido de energía, pero no con el consumo total de energía. Varios estudios encuentran correlaciones significativas entre las citosinas

proinflamatorias circulantes, o sus receptores solubles y la caquexia cardiaca.²⁴ En un estudio, la detección de receptor soluble de TNF estuvo relacionada con supervivencia pobre. Cambios en el estrés oxidativo, flujo sanguíneo y mineral óseo están también vinculados con citosinas circulantes.²⁵

La caquexia es común en la **enfermedad renal** en etapa terminal, en la cual la depleción de la masa de músculo esquelético puede estar enmascarada por un incremento en el volumen de agua corporal total. La desnutrición en la enfermedad renal en etapa terminal está relacionada con tasas elevadas de mortalidad. La anorexia es un síntoma clínico prominente. Sin embargo, la síntesis disminuida de albúmina en pacientes con enfermedad renal terminal estuvo inversamente relacionada con las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda α_2 -macroglobulina y proteína C reactiva. Estas correlaciones fueron más fuertes que la correlación con la ingestión dietética de proteínas. Además, la acidosis metabólica, que es prominente en la enfermedad renal terminal, incrementa la degradación proteica, así como la degradación de aminoácidos esenciales de cadena ramificada, lo cual previene la adaptación a la ingestión proteínica disminuida.²⁶

La desnutrición puede ser documentada en más de 25% de los pacientes con **enfermedad pulmonar obstructiva crónica**,¹³ en quienes las concentraciones de TNF circulantes están relacionadas con pérdida ponderal no intencionada, independientemente de las mediciones de la función pulmonar. Aunque los pacientes con esta enfermedad pueden tener una ingestión calórica baja, la dificultad respiratoria aumentada también contribuye a la desnutrición.

La desnutrición es un problema serio en **edad geriátrica**. En estos pacientes se han descrito tres tipos: el **desgaste** (definido como una pérdida no intencional de peso que incluye tanto compartimento graso como libre de grasa), la **sarcopenia** y la **caquexia geriátrica**.²⁷ La pérdida de peso y la hipoalbuminemia están más frecuentemente relacionadas con consecuencias adversas que con la edad cronológica. La edad está vinculada con aumento progresivo en las concentraciones séricas de glucocorticoides y catecolaminas y disminución en las concentraciones de hormona de crecimiento y de hormonas sexuales. Pueden encontrarse también concentraciones elevadas de citosinas proinflamatorias. En personas de edad, las concentraciones séricas de interleucina 6 pueden estar vinculadas a las de proteína C reactiva.²⁸

Sarcopenia

Sarcopenia, del griego *sarkos* (carne) y *penos* (pobre), es un término acuñado en 1989 por Rosenberg para designar la declinación de la masa y la fuerza muscular que ocurre en el envejecimiento normal. Las causas no se han esclarecido del todo. Parece ser que con la edad se produce un cambio de, o una resistencia a, varios estímulos anabólicos para el músculo (estímulos del SNC, hormona de crecimiento, estrógenos, testosterona, proteína dietética, actividad física y acción de la insulina) y posiblemente el desarrollo de varios estados catabólicos (inflamación subclínica, producción de citosinas catabólicas tales como el TNF- α , interleucina 6 y quizá interleucina 1 β). No se sabe aún si alguno de éstos es más importante que los otros.²⁹

Tratamiento Inanición

No existe otro que el suministro de alimento en forma adecuada y suficiente.

Caquexia

Al tomar en cuenta su fisiopatología multifactorial, se han utilizado estimulantes del apetito (acetato de megestrol, tetrahidrocanabinol), anabólicos (hormona de crecimiento humana recombinante, esteroides anabólicos), ejercicios de acondicionamiento físico, tratamiento anticitosínico (acetato de megestrol, tetrahidrocanabinol, pentoxifilina, talidomida, antioxidantes), agentes antiinflamatorios (AINES, esteroides, ácidos grasos omega 3), otros aún en fase de investigación, todos con diverso grado de éxito y algunos incluso en combinación.^{6,7,30,31}

Sarcopenia

El tratamiento permanece aún en fase de investigación ante nuestros conocimientos incompletos. Sin embargo, se mencionan el ejercicio físico de fuerza y la administración de hormonales anabólicos, sin olvidar que se proporcione una ingestión adecuada de calorías y de proteínas.²⁹

Agradecimientos

Los autores externan su voto de agradecimiento a las siguientes instituciones:

A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán por su visión pionera en avalar este Curso de Postgrado Universitario en Nutrición y Metabolismo. Al Grupo Roche Syntex por haber patrocinado las inscripciones de los participantes al Curso. A la Fundación Mexicana

para la Salud, Capítulo Peninsular, por su apoyo logístico y administrativo. Al Colegio Peninsular de Nutrición Clínica y Obesidad por haber servido de enlace con la Universidad para integrar a los profesores y el programa académico del Diplomado.

REFERENCIAS

1. Scevola D, Di Mateo A, Uberti F. Reversal of cachexia in patients treated with potent antiretroviral therapy. *The AIDS Reader* 2000;10(Suppl 6):365-75.
2. Diccionario Larousse Esencial de la Lengua Española. 1ª. ed. México: Larousse Editores, 1994:358.
3. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 10ª. ed. España: Salvat, 1968:598.
4. Carrillo-Esper R, Aguilar-Ramírez MP, Núñez-Monroy FN. Síndrome de realimentación. *Rev Fac Med UNAM* 1999;42:118-22.
5. Denke M, Wilson JD. Desnutrición de proteínas y energía. En: Fauci AS, *et al.* (editores). *Principios de Medicina Interna*. Harrison. 14ª ed. México: McGraw Hill Interamericana, 1998:513-15.
6. Bruera E. ABC of palliative care: Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997;315:1219-22.
7. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622-34.
8. Argiles M, López Soriano FJ. The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17(6):223-6.
9. Attaix D, Combaret L, Tilgignac T, Taillandier D. Adaptation of the ubiquitin-proteasoma proteolytic pathway in cancer cachexia. *Mol Biol Rep* 1999;26(1-2):77-82.
10. Tisdale MJ. Loss of skeletal muscle in cancer: biochemical mechanism. *Front Biosci* 2001;6:D164-74.
11. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(23):1763-73.
12. Keller U. Pathophysiology of cancer cachexia. *Support Care Cancer* 1993;1(6):283-84.
13. Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc* 1999;58(2):321-8.
14. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, *et al.* Rheumatoid cachexia: cytokine driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93(6):2379-86.
15. David K, Terhorst C. III Mecanismos de la respuesta inmune, 6 *Inmunología*. *Sci Am Med* 2001;1:9-11.
16. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997;13(1):1-7.
17. Plata-Salaman CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition* 2000;16(10):1009-12.
18. Piessens WF, David J. VIII *Inmunología y cáncer*, 6 *Inmunología*. *Sci Am Med* 2001;1:8-9.
19. Quade G. *Nutrition by University of Bonn. Medical Center* 2001;1-17.
20. Stockdale FE. VII *Principios de la atención del paciente con cáncer*, 6 *Inmunología*. *Sci Am Med* 2001;1:11-2.
21. Liss M, Boyle BA. *Nutrition and HIV: Part 1, HIV wasting*. *The AIDS Reader* 2000;10(6):331-4.

22. Braunwald E. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca. Tratado de Cardiología. 1ª. ed. México: Interamericana, 1983:544.
23. Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, *et al*. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol* 2000;76 (2-3):117-22.
24. Ceconi C, Curello S, Bacheti T, Corti A, Ferrari R. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(Suppl 1):25-30.
25. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115(3):836-47.
26. Mitch W. Mechanism causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3):359-66.
27. Roubenoff R. The pathophysiology of wasting in the elderly. *J Nutr* 1999;129 (1S Suppl):256S-59S.
28. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70:183-97.
29. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2000;55:M716-24.
30. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, *et al*. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexametasona versus fluoxymesterona for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3299-306.
31. Mantovani G, Maccio A, Massa E. Managing cancer-related anorexia-cachexia. *Drugs* 2001;61(4):499-514.

Artículo de opinión

Medicina y cultura (segunda parte)

Alberto Lifshitz*

La cultura personal de los médicos

Aquí el término “cultura” adquiere la connotación de conocimientos generales, ajenos al campo técnico de la medicina, y en particular la del conocimiento relacionado con las humanidades y las artes. Tradicionalmente se ha dado por hecho que el médico es un individuo “culto” y que es capaz de dialogar sobre temas diversos tales como historia, política, música o literatura. Más aún, se ha considerado que ésta es una capacidad deseable para ejercer mejor su función social. Alguien dijo –es preferible no atribuir la frase a ninguno de los muchos que han sido referidos como autores– que “aquel que sólo sabe medicina, ni medicina sabe”, y se señala a Sydenham como el que a la pregunta sobre cuál era el mejor texto de medicina contestó que el Quijote.

Algunos críticos de la medicina contemporánea han señalado precisamente como una de las deficiencias de los profesionistas de hoy que su cultura se restringe a los aspectos técnicos de la medicina, y de allí derivan algunas consecuencias, como las dificultades para comunicarse con los pacientes, la debilidad de los lazos en la relación médico-paciente y otras. Otros se preguntan si no será suficiente ocupar las limitadas capacidades de la mente humana en alcanzar un conocimiento extenso y profundo de los aspectos técnicos de la medicina como para distraerse en ideas más o menos superfluas para quien tiene la grave responsabilidad de salvar vidas y curar enfermedades. Si no será tan sólo una idea romántica la de aspirar a que los médicos todavía conversen con los pacientes más allá de lo estrictamente limitado a los aspectos que tienen que ver con la oportunidad de ayudarlos, es decir, del interrogatorio convencional tal como lo manda la historia clínica, ¿de qué le sirve, como médico, saber quiénes fueron los combatientes en la guerra del Peloponeso, quién compuso la ópera *Aída* o de qué trata la novela *Middlemarch*?

Aquí se confrontan entonces dos modelos de médico: el técnico y el humanista, con muchas diferencias entre ambos, el primero centrado en el “estado del arte” y la capacidad profesional para resolver enfermedades, y el segundo interesado en profundizar las relaciones humanas con su paciente. La tendencia de los hospitales occidentales modernos va en el primer sentido, con sus unidades de cuidados intensivos, la utilización de la tecnología compleja, la eficiencia operativa, el uso apropiado de los recursos, etc., en la que todo lo demás resulta superfluo. El paciente es una máquina que se ha descompuesto y el médico la repara de acuerdo con los conocimientos más modernos sobre el tema. La tendencia es a automatizar, protocolizar, robotizar, uniformar la práctica clínica.

En un mundo como éste, ¿cabe todavía el médico humanista, culto, conversador, interesado en las personas y no sólo en las enfermedades, o es un desperdicio de tiempo, medido en términos de eficiencia?

Para contestar esta pregunta se pueden seguir diversos abordajes. Conviene preguntarse qué quiere el paciente. Es obvio que los pacientes necesitan recuperar la salud perdida, lo más rápidamente posible, al menor costo y con la mejor alternativa terapéutica derivada de un diagnóstico acertado y de una elección terapéutica experta. Ésta es la responsabilidad primaria del médico. Pero es igualmente cierto que muchos otros pacientes necesitan ser escuchados y comprendidos, expresar sus frustraciones y sus necesidades, comprender lo que les está ocurriendo, estimar las repercusiones sociales de su estado de salud, o prepararse para enfrentar nuevas vicisitudes derivadas de sus enfermedades, y que requieren información y tal vez consejos del médico. Más aún, no cabe duda de que todo esto forma parte del proceso salud-enfermedad bajo una perspectiva amplia bio-médico-social y que un médico que se limita a evaluar el componente biológico sólo cumple una parte de su compromiso profesional.

Otro abordaje tiene que ver con el concepto de enfermedad. La enfermedad puede verse como la avería de una

* Dirección General de Evaluación de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, Secretaría de Salud, México.

parte más o menos grande o pequeña del organismo, o bien como una reacción total del organismo en su conjunto, que responde de manera integrada.

Puede considerarse un concepto reduccionista de la enfermedad o uno global, si en éste se abarca no sólo el órgano o tejido enfermo sino lo que ocurre en el resto del cuerpo, en la familia del paciente, en su ambiente laboral, etcétera.

Por otro lado, ¿cómo puede un médico entender su profesión, las múltiples implicaciones de la salud y la enfermedad, el poder curativo de las palabras o de las percepciones, sin tener una conciencia de la historia y de la sociedad, del arte y la literatura?

¿Cómo puede consolar y aconsejar sin contar con una imagen de los implícitos de su práctica? ¿Cómo puede sacar debido provecho de sus cualidades personales a favor de los pacientes sin tener una amplia visión del contexto de la atención médica?

No va a resultar fácil argumentar el valor de la cultura del médico ante lo que se percibe como tendencia de la práctica médica: el culto a la productividad, a la eficiencia, a la capacidad de resolver rápidamente los problemas visibles al menor costo. Sin embargo, el incremento en las demandas y reclamaciones (en todo el mundo) da crédito de que hay una creciente insatisfacción con los servicios y a que la relación médico-paciente muestra una propensión al enfrentamiento, a la confrontación más que a la colaboración, con el paciente comportándose cada vez más como consumidor y el médico como cualquier otro prestador de servicios, sin una conciencia de los altos ideales de su profesión.

La contrastación entre el médico científico (*physician-scientist*) y el médico artista que de alguna manera esboza Francisco González-Crussi (aunque él se refiere más bien al médico-escritor, como lo es el propio González-Crussi)¹ ilustra las dificultades internas para conjugar el mundo de la medicina y el de la cultura y por qué se observa hoy en día una tendencia a que se separen.

“...Un científico...observa la realidad y enfoca su visión sobre casos particulares –mientras más, mejor: el número es importante–. Nota lo que hay común en ellos, lo que se repite. Habiendo comprobado que hay uniformidad, formula una generalización o hipótesis, es decir, “abstrae” mentalmente un concepto a partir de su experiencia. Cuando ya tiene una armazón de conceptos, habla de “teoría”. Ésta le sirve para cotejar sus conceptos con los hechos de la realidad cotidiana, con las cosas del mundo objetivo. Si los encuentra válidos, los usa para interpretar otros casos análogos. Pero

además, a cada paso da expresión a sus hallazgos usando un lenguaje tan claro y conciso como puede. Parte de la premisa de que el mundo es tal y como él lo ha evidenciado, o comprobado “científicamente”. Quiere que todos lo entiendan a la perfección, y en la justa medida –ni un ápice más, ni uno menos–. Su escrito organiza la experiencia pública: quienquiera que lo lea, con tal que esté preparado para entenderlo, lo entenderá exactamente de la misma forma.

“Contrástese lo anterior con la actitud del literato (o del artista en general). Éste parte del convencimiento de que la vida es caleidoscópica, compleja, variopinta, cambiante y multidimensional. La uniformidad del mundo exterior, la experiencia repetible o generalizable, la validación de los conceptos; todo esto lo deja frío. Lo que le importa es el caso individual, la variedad de matices, la complejidad y multidimensionalidad de lo que observa. No va en pos de la teoría aplicable a todos los casos. Le atraen las emociones, el odio, el amor, el sufrimiento o el placer: las cosas que no representan lo mismo para todos. Su escrito (obra) traduce la experiencia privada, no la pública. Encamina su discurso no al intelecto, sino a las emociones de los demás. Por lo tanto, no busca expresarse con el lenguaje más riguroso posible y transmitir un significado que sea siempre comprendido en idéntica forma por todos sus lectores. Lo que quiere es expresarse en la forma más bella, más sugestiva y más memorable posible.”

Algunas personas han considerado conveniente contrarrestar esta tendencia al cientificismo en la formación del médico proponiendo que se considere el “valor de leer literatura que refleje la vida”, más que sólo leer estrictamente literatura médica, que “simplemente describe nuestros cuerpos y las diversas aflicciones que los dañan”.²

El poder curativo de la música y la literatura

Este tema es, por supuesto, difícil de abordar ante lectores con formación ‘científica’ –aunque todos crean en el valor del placebo–.

No cabe duda que el deleite estético es un consuelo en la enfermedad, y eso sería suficiente para acreditarlo, pero ¿se puede hablar de un poder curativo? El que la música, por ejemplo, ejerce efectos fisiológicos se apoya en hechos como que las vacas de Wisconsin aumentan su producción de leche en 7.5% cuando escuchan música sinfónica³ y que se ha probado que escuchar música incrementa las concentraciones de melatonina, al menos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.⁴

Cito a Robin S. Downie en la introducción de su libro *Las artes curativas*:⁵

“Las artes pueden entretener, conmover, disturbar, consolar y provocar valiosos *insights*... Pero ¿cómo pueden las artes curar? Curar es rehacer el todo, restaurar, y tal actividad es compartida por las artes y por cualquier especie de atención a la salud. Más aún, se ha dicho que la atención a la salud es un arte con bases científicas... Esta antología intenta ilustrar que existen herramientas distintas de las científicas para enfrentar la enfermedad, la ansiedad y las lágrimas de la vida humana. Las habilidades para usar estas herramientas pueden aprenderse a partir de las artes, y el proceso de aprendizaje se sustenta en la recompensa placentera a partir de la curación y la creación.”

Podría no ser muy justo exigir a la literatura o a la música pruebas científicas de su poder curativo, sobre todo comparándolas con los tratamientos convencionales o consagrados, y el tema se ha prestado a su explotación por los charlatanes, pero sí hay suficientes argumentos empíricos para considerarlas valiosos contribuyentes al proceso de curación y al estado de bienestar. La música se asoció con una mayor tolerancia al dolor y un mayor bienestar en los pacientes quemados⁶ y en enfermos con cáncer.⁷ Más fácil de aceptar es la ayuda de la música para mejorar a los pacientes con depresión,⁸ aunque, por supuesto, nadie va a esperar que la curación de la depresión se base sólo en musicoterapia.

La relación entre las percepciones estéticas y la recuperación de las enfermedades ha sido tomada en cuenta por los arquitectos que diseñan los hospitales; se ha visto que las imágenes y el entorno son capaces de influir en los índices de curación de los pacientes, en el control de la tensión arterial, el cumplimiento terapéutico en las enfermedades crónicas, la estancia hospitalaria y la recuperación posquirúrgica.⁹

Influencias y determinantes culturales de la enfermedad

Éste es un campo muy amplio que explica las diferencias que muchas enfermedades tienen en diferentes países y en distintas comunidades, y está en el centro de muchas de las diferencias individuales en la expresión y la evolución de las enfermedades. Por supuesto que su conocimiento es vital para el médico en ejercicio, puesto que sin este sustento difícilmente podrá entender el modelo salud-enfermedad de sus pacientes y ayudarlos debidamente. Para ilustrarlo baste considerar las definiciones culturales relacionadas con

la anatomía y la fisiología, la dieta y la nutrición, la confianza en la medicina científica o en las medicinas alternativas, las influencias culturales en la relación médico-paciente, las circunstancias de género y las relativas a la reproducción, las consideraciones sobre el dolor en las distintas culturas, el manejo del alcohol y las drogas, y muchos otros temas.¹⁰ Un ejemplo de las poderosas influencias culturales sobre la enfermedad, muy cercano a la época contemporánea, es la explosión epidémica de la anorexia nerviosa (o anorexia-bulimia) en los países occidentales en los finales del siglo XX. Aunque la enfermedad se conoce desde 1870, permaneció siendo una entidad rara hasta las tres décadas pasadas.¹¹ Aunque las razones pueden ser muchas, no cabe duda que han influido los patrones estéticos de los cuerpos femeninos y la disponibilidad cultural del concepto de esta enfermedad, la preocupación por los alimentos y los cambios en los criterios para la aceptación social.¹²

Los mitos culturales de la salud y la enfermedad

Cada sociedad ha cultivado patrones que se convierten en mitos, muchos de ellos relacionados con la salud y la enfermedad. Nuestra sociedad (en México, en los albores del siglo XXI) mantiene tradiciones que, a la luz de los conocimientos de hoy en día, tendrían que haber dejado de tener vigencia, pero la mantienen. La lista es muy larga y sólo se enunciarán algunos ejemplos.

Desear salud a otros es una generosa costumbre, muy arraigada en el protocolo, particularmente al estornudar y al ingerir bebidas alcohólicas juntos (brindar), no obstante que ninguna de las dos prácticas (estornudar o beber alcohol) sean realmente saludables. En el caso del estornudo se puede entender como que se explicitan los deseos de que no signifique una enfermedad, pero igualmente se podría pensar de la tos y la diarrea, y no se acostumbra desearle salud a una persona cada vez que tose o defeca. Hacer votos por la salud es una tradición que existe desde los romanos que expresaban sus deseos en tres imperativos: *ave* que significa “mantente ávido”, “que tus deseos sean siempre intensos”, “no desmayen tus apetitos”; *salve*, “consérvate sano”, y *vale*, “sé suficiente”, “sé eficaz”, válete por ti mismo”.

El “buen provecho” para la persona que está comiendo es una fórmula hoy en día irreflexiva y no necesariamente favorable a la salud, porque desear que le aprovechen los alimentos no siempre constituye un buen deseo, máxime hoy que se han creado los alimentos *dietéticos* que buscan,

precisamente, que la comida no aproveche tanto. La variante francesa de “buen apetito” parece preferible porque, al menos, con el apetito se puede obtener mayor deleite sensorial de la comida que si se come sin apetito. También contrasta la costumbre del aperitivo (“que abre el apetito”) con algunas necesidades de la sociedad contemporánea de disminuir el apetito y la venta considerable de anorexigénicos, y parece un pretexto más para promover la ingestión de alcohol (“*a todo mal, mezcal, y a todo bien, también*”).

Por muchos años la obesidad fue un indicador de salud y aún ahora, muchas madres muestran orgullosas a sus gordos hijos presumiendo de su vitalidad; algo similar ocurre con la rubicundez, cuando puede ser indicio de enfermedad. El individuo robusto y colorado es ahora, para los médicos, sospechoso de que tiene, por lo menos, problemas respiratorios, metabólicos, hematológicos y cardiovasculares.

El baño diario es, sin duda, una costumbre saludable. Sin embargo, existe una tradición que culpa al baño de muchas enfermedades y lo prohíbe cuando una persona está enferma, y aun en condiciones fisiológicas como la época de la menstruación.

Estrictamente no existen contraindicaciones para bañarse (aunque pretextos puede haber muchos); por el contrario, el baño ayuda a prevenir enfermedades e, incluso, puede ser un método terapéutico, por lo menos para la fiebre.

El aguacate y el huevo han adquirido mala fama seguramente a partir de los síntomas que provocan en las personas con litiasis vesicular. Dado que esta enfermedad es más frecuente en las mujeres multíparas y obesas —el prototipo de la madre mexicana— y puesto que la nuestra es una cultura que encumbra a las madres, el asunto adquiere una importancia sobresaliente; la gente sabe que no se debe comer huevo o aguacate cuando se hace un “coraje”, porque las tres condiciones pueden propiciar una contracción de la vesícula que, si tiene litos, provocará dolor intenso.

Los anteriores son sólo algunos ejemplos para ilustrar los mitos culturales relacionados con la salud en nuestro medio social, aunque hay muchos otros: el frío y los aires como causantes de enfermedades, las contradicciones en las indicaciones del reposo y del ejercicio, las ventajas de lo que es “natural” sobre lo que es “artificial” o producto de la “química” y muchos más.

Conclusión

El análisis de las relaciones entre la medicina y la cultura muestra espacios compartidos que permiten atisbar un mun-

do extenso y complejo, muy escasamente abordado en este escrito y muy poco explorado por los médicos contemporáneos, pero que se encuentra en el centro mismo de la profesión médica y su responsabilidad social. La visión de la medicina tan sólo como una actividad técnica que aplica los conocimientos de la ciencia a la solución de problemas de salud deja fuera muchas de las necesidades del paciente y de la sociedad, limita la capacidad benefactora del médico y restringe su trascendencia. La consideración de la cultura de los pueblos, la del médico mismo, y la del paciente en particular, resulta fundamental para la práctica médica y está en el fondo del aforismo de que “no hay enfermedades sino enfermos”. La enfermedad es una experiencia personal, familiar y social con intensas influencias culturales; la medicina es una profesión de servicio que se sustenta en la ciencia, pero también en la cultura del profesionista y su capacidad para adaptarse a la del paciente. Medicina y cultura son universos sobrepuestos, complementarios e interactuantes.

REFERENCIAS

1. González-Crussi F. El bisturí y la pluma. Hoja por hoja (suplemento de libros del diario *Reforma*). Núm. 56. 5 de enero de 2002. Págs. 8 y 9.
2. Huth EJ. The Internist's Reading. Selections from Classic and Contemporary Literature. American College of Physicians, 1995.
3. Sanjuán I. El alma de Hegel y las vacas de Wisconsin: una reflexión sobre la música culta y la modernidad. Audioclásica. Núm. 57. 30 de junio de 2001. Págs. 50-1.
4. Kumar AM, Tims F, Cruess DG, et al. Music therapy increases melatonin levels in patients with Alzheimer's disease. *Altern Ther Health Med* 1999;5:49-57.
5. Downie A. The healing arts. New York: Oxford University Press, 1994:IX.
6. Prenter JD, Yowler CJ, Smith LF, Steek AL, Fratianne AB. Music therapy for assistance with pain and anxiety management in burn treatment. *J Burn Care Rehabil* 2001;22:83-8.
7. Burns SJ, Harbuz MS, Huclebridge F, Bunt L. A pilot study into the therapeutic effects of music therapy at a cancer help center. *Altern Ther Health Med* 2001;7:48-56.
8. Lay YM. Effect of music listening on depressed women in Taiwan. *Issues. Ment Health Nurs* 1999;20:229-46.
9. Friedrich MJ. The arts of healing. *JAMA* 1999;281:1779-81.
10. Helman CG. Culture, Health and Illness. 3rd ed. Gran Bretaña: Butterworth-Heinemann, 1998.
11. Brumberg JJ. From psychiatric syndrome to “communicable” disease: the case of anorexia nervosa. En: Rosenberg CE, Golden J (editors). *Framing Disease. Studies in Cultural History*. Rutgers University Press, 1992:134-54.
12. Toro J, Vilardell E. *Anorexia Nerviosa*. Barcelona: Martínez-Roca, 1987.

Caso clínico

Úlcera de Marjolin. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Jorge Iván Rodríguez Anguiano, * Eva Miriam Alba Laguna, ** Juana Yadira Mauro Ibarra, *** Manuel Romo Sánchez, *** José Guadalupe Muñoz Camacho, **** Hugo Roberto Molina Cárdenas****

Resumen

La úlcera de Marjolin es una afección maligna que se origina por un traumatismo previo, inflamación crónica o cicatriz epidérmica antigua. Presentamos el caso de un hombre de 38 años, con carcinoma epidermoide en el antebrazo derecho, quien a la edad de tres años, sufrió una quemadura por escaldadura que requirió tratamiento quirúrgico con injerto. Se revisaron los antecedentes históricos, epidemiológicos, la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la úlcera de Marjolin. Se realizó biopsia incisional de la lesión con la subsecuente amputación y disección axilar.

Palabras clave: úlcera de Marjolin, úlcera crónica, carcinoma epidermoide, escaldadura.

Introducción

El primer reporte de transformación maligna de una cicatriz posquemadura se atribuye a Celsius, en el siglo I.¹ Los reportes subsecuentes de dichas lesiones se incluyen en la descripción clásica del médico francés Jean-Nicholas Marjolin en 1828, quien refiere una úlcera de aspecto maligno originada en una cicatriz con irritación crónica. En 1850 Robert William Smith, profesor de cirugía en el Colegio Trinidad en Dublín, escribió el ensayo "Observaciones de las úlceras de Marjolin". Da Costa, en 1903, fue el primero que utilizó el epónimo de "úlcera de Marjolin" para describir cánceres de piel originados en cicatrices. La primera serie significativa se publicó en 1930 por Treves y Pack.²

* Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

** Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

*** Departamento de Anatomía Patológica.

**** Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México, SS.

Correspondencia: Dr. Hugo Roberto Molina Cárdenas. Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, México, 07300, DF. Tel.: 5747-7560, ext. 463.

E-mail: hmolinac7@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2001. Aceptado: enero, 2002.

Abstract

The Marjolin's ulcer is a malignant entity in prior trauma, chronic inflammation or old epidermic scar. We present the case of a 38 years old man, with epidermoid carcinoma on right forearm, who when was 3 years old presented a scald burn requiring surgical treatment with graft application. It was carried out incisional biopsy with the subsequent amputation and axillary dissection. We revised the background, epidemiology, physiopathology, diagnosis, treatment and prognosis of the Marjolin's ulcer.

Key words: Marjolin's ulcer, chronic ulcer, epidermoid carcinoma, scald.

La mayor parte de las úlceras de Marjolin se relacionan con tejidos traumatizados o cicatrizados por diferentes causas, osteomielitis, úlceras por estasis venosa, prótesis de mala calidad, lesiones por arma de fuego y punzocortantes, mordeduras de perro, quistes pilonidales, áreas de posvacunación, fístula urinaria, hidradenitis supurativa y eritema lúpico.¹⁻⁸

El carcinoma epidermoide en cicatrices secundarias a quemaduras se presenta en la edad adulta en un rango de 18 a 58 años, y ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con una proporción de 3:1. Los pacientes con lesiones primarias en la cara o el cuello tienen mejor pronóstico que los afectados en las extremidades, sobre todo en los miembros pélvicos.^{4,5}

Presentación del caso

Hombre de 38 años, de medio socioeconómico bajo, de oficio cargador, con tabaquismo y alcoholismo intenso, sin antecedentes hereditarios de importancia. A la edad de tres años sufrió quemadura de tercer grado con líquido caliente en el antebrazo derecho, con afectación nerviosa, por lo que requirió injerto cutáneo hace 25 años, aparentemente sin complicaciones.

Inició hace tres años con una úlcera en la cara lateral del antebrazo derecho sobre la cicatriz, que aumentó gra-

dualmente de tamaño; seis meses después presentó nódulos sobre y alrededor de la lesión, por lo que acudió al Hospital Juárez de México. A la exploración física mostraba en el antebrazo derecho múltiples nodulaciones en una zona de 15 × 14 cm y ganglios linfáticos axilares izquierdos y derechos negativos. Se realizó resonancia magnética nuclear, la cual mostró una imagen hipodensa localizada en piel y tejido celular subcutáneo en la región distal del cúbito, la cual abarcaba hasta la parte media (figuras 1 y 2). Se realizó biopsia incisional de la lesión, con diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide bien diferenciado ulcerado con inflamación crónica moderada inespecífica.

Se practicó al paciente amputación infracondílea del miembro torácico superior derecho con disección axilar. Cursó con un posoperatorio inmediato sin complicaciones. Cuatro días después presentó infección de herida quirúrgica en el muñón, por lo que reingresó para cirugía de amputación supracondílea; recibió tratamiento con antibióticos y anticoagulación profiláctica. Dos meses después de la cirugía, presentó un nódulo supraclavicular, al cual se realizó punción y aspiración con aguja delgada, con reporte de ganglio linfático con hiperplasia. Sin embargo, se realizó biopsia excisional del ganglio y se diagnosticó carcinoma epidermoide bien diferenciado metastásico.

Actualmente el paciente muestra evolución estable. La herida quirúrgica se encuentra completamente cerrada, sin evidencia de recurrencia tumoral local. El paciente sufre ligera molestia en el muñón referente al síndrome del miembro fantasma y dolor leve a la palpación de la herida quirúrgica; los bordes periféricos se encontraron en fase

de cicatrización, sin datos de infección del muñón. El paciente recibió tratamiento de quimioterapia adyuvante.

En el Servicio de Patología, se recibió un huso de piel de 2 × 1 cm, con superficie epidérmica marrón claro con múltiples nódulos irregulares de tonalidad rojiza, de consistencia firme. Desde el punto de vista histológico se identificó una neoplasia maligna de estirpe epitelial, con células grandes y medianas de citoplasma eosinófilo, con puentes intercelulares, núcleos grandes de cromatina fina, nucléolo prominente con formación de perlas córneas y queratinización individual. Se disponen en nidos irregulares sobre un estroma con infiltrado inflamatorio agudo y crónico (figuras 3 y 4).

La amputación del antebrazo derecho mostró en la cara externa una lesión ulcerada de 8.5 × 8 cm, de bordes irregulares y centro necrótico hemorrágico, localizada a 9 cm del borde quirúrgico más próximo. El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma epidermoide bien diferenciado con infiltración hasta tejido muscular esquelético; se disecaron diez ganglios linfáticos, cinco con metástasis de carcinoma epidermoide.

Discusión

La úlcera de Marjolin es el término utilizado para describir una neoplasia maligna originada en una lesión dérmica crónica, úlceras, cicatrices y estas últimas secundarias a quemadura. Se presenta en dos formas: una variante aguda en que la transformación maligna ocurre en el primer año de la lesión, y la crónica, donde la neoplasia es precedida por una lesión originada décadas atrás.³



Figuras 1 y 2. La resonancia magnética nuclear en una imagen oblicua y transversal muestra la región distal del cúbito con zona de lesión hipointensa, y engrosamiento de piel e infiltración a tejido celular subcutáneo.



Figura 3. En corte teñido con H y E, se observan nidos de células epiteliales separados por un estroma denso, con zonas extensas de queratinización.

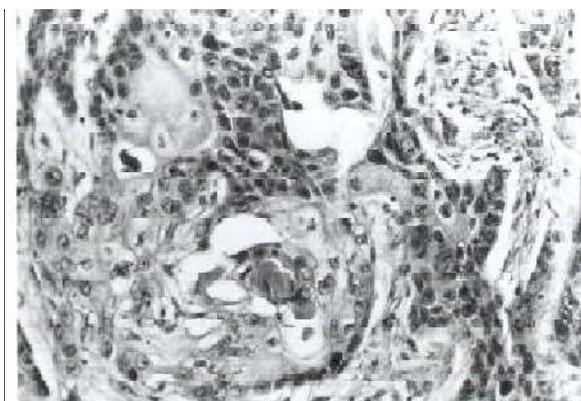


Figura 4. En un acercamiento, se observa la disposición en láminas celulares neoplásicas con queratinización focal.

Cuando la piel es sometida a repetidas agresiones térmicas, se incrementa la incidencia de carcinoma. La transformación maligna de una cicatriz posquemadura no tiene predilección por raza; se presenta en adultos de la quinta década de la vida. Como regla general, el tiempo transcurrido entre la quemadura y el desarrollo del cáncer es de 25 a 40 años.

Otra observación interesante es que el periodo de latencia es inversamente proporcional a la edad del paciente al momento de la quemadura. Los pacientes que se lesionan a más temprana edad tienen un mayor intervalo de tiempo para la transformación maligna; cuando los pacientes son mayores al momento de la lesión, su periodo de latencia es menor. La mayor parte de los estudios refiere que los hombres tienen una incidencia tres veces mayor que las mujeres.⁶

La mayor parte de las úlceras de Marjolin afectan las extremidades. Algunos autores, como Arons, Lawrence y Novick, muestran una incidencia de 40% en las extremidades inferiores, 30% en la cabeza y el cuello, 20% en las extremidades superiores y 10% en la zona toracoabdominal. Otros estudios mencionan que los sitios de flexión son más propensos a malignizar.¹

Existen otras lesiones no traumáticas que, en menor proporción, condicionan la aparición de úlcera de Marjolin; entre éstas se encuentran la osteomielitis crónica y las úlceras por estasis venosa.

Se han reportado otras neoplasias originadas en úlceras crónicas, las cuales incluyen carcinoma epidermoide *in situ*, carcinosarcoma, melanoma, sarcoma osteogénico, fibrosarcoma y liposarcoma.

El mecanismo exacto de la transformación maligna de las úlceras crónicas aún es desconocido. Las teorías de la patogenia de la úlcera de Marjolin son la teoría de Virchow de la irritación crónica, la teoría de Ribbet de grupos ectópicos de células epiteliales y la de Treves and Pack,⁹ que sugieren que es el resultado de la rotura constante de la úlcera causada por deficiencia nutricional relacionada con la liberación de toxinas por autólisis y heterólisis de la cicatriz.⁷ Al parecer son carcinógenos liberados por calor excesivo y radiación. Otra explicación es la malnutrición del tejido y el daño químico que condiciona mutación génica del DNA, impidiendo la reparación celular.¹

Castillo y Goldsmith mencionan que la obliteración linfática en el tejido cicatrizal y una pobre respuesta antígeno-anticuerpo pueden presentarse localmente y en los ganglios linfáticos regionales. Futrell y Myers sugieren que el tumor deja de ser reconocido por el huésped.¹ Los estudios demuestran que los pacientes con úlcera de Marjolin tienen una disminución en el conteo de células T, lo que sugiere que la inmunosupresión es un factor coadyuvante. La mayor parte refiere que el “desarrollo canceroso” tiene como causa la ausencia de riego sanguíneo y respuesta inmunitaria en el tejido cicatrizal.¹

Desde el punto de vista clínico, las úlceras de Marjolin afectan áreas que sufrieron quemaduras profundas y cursan con cicatrización deficiente. Los signos y síntomas frecuentemente son diagnosticados como infecciosos más que malignos. El carcinoma en cicatriz secundaria a quemadura se presenta de forma indolente como una úlcera crónica amplia en circunferencia y profundidad, con márgenes

nes elevados e indurados y de base granular. La úlcera es molesta y dolorosa, con alteración en la cantidad de exudado y hemorragia. Los estudios radiográficos pueden mostrar destrucción ósea.

La biopsia es el mejor método para el diagnóstico de transformación maligna. El procedimiento debe realizarse de múltiples sitios, incluyendo el área central y sus márgenes.

La hiperplasia pseudoepiteliomatosa atípica se debe considerar premaligna; es conveniente realizar biopsias repetidas; debe tratarse como si fuera un carcinoma.

Las adenopatías secundarias pueden resultar por infección crónica o ser metastásicas, debiendo realizarse resección ganglionar profiláctica.⁷

El tratamiento idóneo es el quirúrgico, con márgenes amplios de resección y aplicación de injerto cutáneo. Cuando hay evidencia de infiltración ósea, está indicada la amputación, sobre todo en afección de miembros pélvicos con radioterapia coadyuvante.⁸

La recurrencia varía de 20 a 50%; la mayor parte son regionales, pero se han reportado metástasis distantes al cerebro, el hígado, el riñón y los ganglios linfáticos.⁹ Novick y col. reportan hasta 54% de metástasis en lesiones de miembros pélvicos y una supervivencia a tres años de 66%. Cuando hay afección linfática regional, la supervivencia disminuye a 35%.¹⁰ El pronóstico depende de la amplitud

de la resección, bordes y lecho quirúrgico libres y la presencia o ausencia de metástasis.

REFERENCIAS

1. Malhiero E, Pinto A, Choupina M, Barroso L, Reis J, Amarante J. Marjolin's ulcer of the scalp: Case report and literature review. *Ann Burns Fire Disasters* 2001;14(1).
2. Hill BB, Sloan DA, Lee EY, McGrath PC, Kenady DE. Marjolin's ulcer of the foot caused by nonburn trauma. *South Med J* 1996;89(7):707-10.
3. Dupree MT, Boyer JD, Cobb MW. Marjolin's ulcer arising in a burn scar. *Cutis* 1998; 62(1):49-51.
4. Mustoe T, Upton J, Marcellino V. Carcinoma in chronic pressure sores: A fulminant disease process. *Path Reconstr Surg* 1986;77:116-21.
5. Stankard CE, Cruce CW, Wells KE, *et al.* Chronic pressure ulcer carcinomas. *Ann Plast Surg* 1993;30:274-7.
6. Lawrence EA. Carcinoma arising in the scars of thermal burns: with special reference to the influence of the age at burn on the length of the induction period. *Surg Gynecol Obstet* 1952;95:579-88.
7. Er-Fran X, Li AO, Shi-Liang W, Shao-yu K, Guang-xiu Ch. Burn scar carcinoma: cases report and review of the literature. *Ann of the ABM* 1992;5:2-7.
8. Esther RJ, Lamps L, Schwartz H. Marjolin ulcer: Secondary carcinomas in chronic wounds. *J South Orthop Assoc* 1999;8(3):1-10.
9. Treves N, Pack GT. The development of cancer in burn scars. An analysis and report of 34 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1930;51:749-82.
10. Novick M, Gard DA, Hardy SB, *et al.* Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977;17:809-17.

Caso clínico

Hemobilia recurrente secundaria a cirugía laparoscópica: reporte de un caso y revisión breve de la literatura

Carlos Vieyra Solís,* Hiosadhara Fernández Vélez,* José de J. Sardinas Hernández,* Manuel Ramiro Hernández,*
Asislo de J. Villagómez Ortiz*

Resumen

Mujer de 71 años de edad, quien seis semanas después de una colecistectomía laparoscópica, presentó dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia y evacuaciones melénicas. Se realizó panendoscopia de tubo digestivo alto y arteriografía hepática que confirmaron hemobilia por un pseudoaneurisma en la arteria hepática derecha, la cual fue embolizada, con lo que la paciente mejoró y permaneció asintomática algunos días. Posterior a ello se reiniciaron los síntomas, dolor abdominal, ictericia y hemorragia digestiva. Una nueva arteriografía mostró recanalización de vasos, en esta ocasión, de la arteria hepática izquierda al pseudoaneurisma, por lo que se embolizaron las arterias hepática izquierda y común, con evolución satisfactoria.

Palabras clave: hemobilia, cirugía laparoscópica.

Introducción

La hemobilia es una afección nosológica producida por sangrado dentro de la vía biliar como resultado de vasos sangrantes en ésta. Esta afección se caracteriza por la tríada de ictericia, cólico vesicular y sangrado del tubo digestivo alto. La primera descripción de la enfermedad data de 1654, cuando Glisson señalaba que era un problema relativamente común secundario al trauma.¹ En 1845 Quinke describió la clásica tríada.² Pero no fue hasta 1948 cuando Sandblom introdujo el término. La hemobilia como causa de hemorragia del tubo digestivo alto es poco común, aunque su frecuencia se ha ido incrementando como consecuencia del avance tecnológico, pues ahora existe la posibilidad de realizar procedimientos de diagnóstico y terapéuticos en la vía biliar y el hígado, entre ellos los procedimientos miniinvasivos hepatobiliares, además de la cirugía convencional.²⁻³

* Clínica Londres.

Correspondencia: Dr. Manuel Ramiro H. Clínica Londres, Durango 50, 1º piso, col. Roma, México, DF, 06700. Tel.: 5229-8460.
Recibido: enero, 2002. Aceptado: febrero, 2002.

Abstract

A 71-year-old female that six weeks after a laparoscopic cholecystectomy was attended at the hospital with right upper quadrant pain, jaundice and melena. Hemobilia was found after gastrointestinal endoscopic examination. Hepatic arteriography showed a pseudoaneurism in right hepatic artery. Right hepatic artery was embolized and symptoms stopped, but a few days later symptoms began again with right upper abdominal pain, jaundice and melena. Arteriography showed new branches between pseudoaneurism and left hepatic artery. Left hepatic artery was embolized and the patient had a satisfactory outcome.

Key words: hemobilia, laparoscopic cholecystectomy.

Etiología

La mayor parte de los casos son resultado de iatrogenias o accidentes durante la realización de procedimientos (biopsia hepática percutánea, colangiografía percutánea, colocación de *stents*, colangiografía endoscópica, litotripsia biliar, colecistectomía laparoscópica).^{1,4-6} Otras causas reconocidas causantes de hemobilia son: pancreatitis, absceso hepático piógeno, tumores hepatobiliares, rotura de absceso hepático o de quiste hidatídico. Sin embargo, las lesiones traumáticas siguen siendo la primera causa de este proceso; en una revisión de 547 pacientes, el trauma fue causante de 48% de los casos, la infección de 28%, litiasis vesicular de 10%, los aneurismas de 7% y algunos tumores, primordialmente el hepatoma, de 5%.¹

Vale la pena señalar que la hemobilia no iatrogénica se presenta en forma excepcional.

Cuadro clínico

Ante el antecedente de cirugía abierta o de mínima invasión del área hepatobiliar, o de cualquier otro tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico, la tríada de hemorragia de tubo digestivo, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen e ictericia debe hacernos sospechar

de hemobilia; desafortunadamente, sólo 30% de los enfermos presentan este cuadro clínico.²

Además, el tiempo de aparición de los síntomas puede variar de días a semanas y en ocasiones hasta meses después del procedimiento de riesgo o del trauma hepático. Lo común es que se presente cuatro semanas después. Estas dos situaciones pueden dificultar el diagnóstico, sobre todo si no se está familiarizado con esta complicación.

La hemorragia del tubo digestivo alto es a menudo intermitente, lo que dificulta aún más el diagnóstico.

En algunos casos, se ha reportado que la hemobilia produce cuadros de colecistitis aguda o crónica y por tanto sus manifestaciones clínicas.⁶⁻⁸

Diagnóstico

Los antecedentes son la piedra angular para la sospecha clínica. La panendoscopía del tubo digestivo alto o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica serán de utilidad hasta en 50% de los casos. El ultrasonido o la tomografía pueden ser útiles en enfermos con antecedente de trauma abdominal, para detectar coágulos que obstruyen algún conducto biliar; sin embargo, hay que tener en mente que las características radiológicas que lo sugieren no están presentes en todos los casos. Ante hemorragia proveniente de la vía biliar, está indicada la angiografía hepática selectiva y superselectiva (de ramas arteriales de 2 mm de diámetro),⁹ que es el método de elección para localizar con precisión el sitio de hemorragia hasta en 90% de los casos.³

Tratamiento

El tratamiento de elección es arteriografía selectiva o superselectiva con embolización o colocación de *coils* de acero.

El manejo quirúrgico mediante cirugía abierta se vincula a mayor morbilidad y mortalidad, primordialmente en los pacientes que tienen pseudoaneurismas;¹⁰ otra alternativa es la ligadura de la arteria hepática izquierda, derecha o común, según sea el caso.

Cuando el sitio de hemorragia proviene de la vesícula, la colecistectomía es el procedimiento apropiado y es curativa; si existe alguna dificultad técnica para lograrla, una alternativa es la colecistostomía.

Pronóstico

La mortalidad por hemobilia grave es de 10 a 20% y es dependiente de la edad del paciente, volumen de la hemo-

rragia, condiciones generales del enfermo, así como la oportunidad para realizar el diagnóstico y tratamiento.

Reporte de caso

Se trata de una mujer de 71 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución tratada con glibenclamida; se le practicó hemicolectomía hace 25 años (desconoce la causa); se le realizó colecistectomía laparoscópica hace seis semanas; tuvo neumonía hospitalaria durante este internamiento que respondió favorablemente al tratamiento y fue egresada. Inició su padecimiento el 1 de febrero del 2000 con dolor cólico en el hipocondrio derecho, náusea, vómito de contenido gástrico e ictericia. Al día siguiente mostró hipotensión leve sin otras manifestaciones; el dolor persistió; se sospechó de cálculo residual en la vía biliar, por lo que se solicitó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la que reportó estómago y esófago normales; en el duodeno se halló ámpula de Vater protruyente y orificio con hemorragia activa proveniente de la vía biliar (figuras 1 y 2); se efectuó pancreatografía con dilatación ligera del conducto pancreático; ese mismo día más tarde tuvo cuatro evacuaciones melénicas, FC 80 x seg, TA 100/60 mmHg. El 3 de febrero persistió con evacuaciones melénicas y presión arterial de 90/50 mmHg, por lo que se ingresó a la UTI. A su ingreso a la UTI estaba consciente, con astenia, adinamia, palidez de tegumentos, ictericia, edema +++ en las extremidades inferiores. Se llevó a cabo reposición de volumen a expensas de soluciones cristaloides inicialmente y después de sangre. Ese mismo día se realizó arteriografía hepática que mostró pseudoaneurisma de 4 x 3 mm que se irriga por la arteria hepática derecha; se realizó embolización con oclusión total de

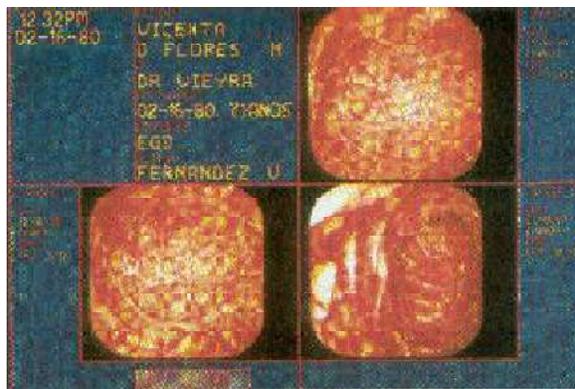


Figura 1. Ámpula de Vater sangrando.



Figura 2. Cateterismo superselectivo.

las ramas nutrientes al aneurisma y control de la hemobilia (figuras 3 a la 6). El 5 de febrero la paciente estaba sin dolor, ni evacuaciones melénicas, por lo que se envió a piso. Se dio de alta del hospital el 13 de febrero, asintomática.

El 15 de febrero nuevamente experimentó dolor en el hipocondrio derecho, cefalea, evacuaciones melénicas y mareo, por lo que se hospitalizó.

Los estudios de laboratorio arrojaron las siguientes cifras: Hb 9.8 g, Hto 30, leucocitos 9,100, plaquetas 230,000, TP 14"/22.8" con INR de 1.8, TPT 26/30, bilirrubinas totales 4.34, BD 3.45, BI 0.89, TGO 138, Na 139, K 3.5, Cl 107, glucosa 103 mg, BUN 12 mg, creatinina 0.6 mg.

Se realizó panendoscopia que mostró sangre fresca en cámara gástrica y duodeno en sus tres porciones; no se encontró ningún vaso sangrante en el tubo digestivo; sólo



Figura 3. Embolización con Coil.

escurrimiento leve a través del ampulla de Vater al duodeno.

El 16 de febrero se realizó arteriografía hepática selectiva en la que se encontró fístula arteriobiliar intrahepática con muchas ramas colaterales con la arteria hepática izquierda, que no existían en el primer estudio.

Se efectuó embolización de las arterias hepática izquierda y común.

El 17 de febrero persistió el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho y evacuaciones melénicas. El 18 no tuvo dolor, sólo evacuaciones melénicas y el 20 se encontró asintomática y sin evacuaciones melénicas. El 21 se inició la vía oral.

El 24 se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con los siguientes hallazgos: el esófago normal, estómago con gastritis atrófica y el duodeno normal; no había hemobilia. La evolución fue satisfactoria, por lo que se egresó el 25 de febrero.

Discusión

En el caso que presentamos podemos puntualizar los siguientes datos pivotes: se trata de una anciana en la octava década de la vida, con el antecedente de hemicolecotomía varios años atrás y colecistectomía laparoscópica seis semanas antes del inicio de dolor en el hipocondrio derecho, vómito e ictericia; posteriormente hemorragia digestiva alta; por el antecedente de cirugía de mínima invasión y la tríada clínica característica, la primera posibilidad a considerar fue un cálculo residual en la vía biliar; sin embargo, la panendoscopia del tubo digestivo alto mostró salida de sangre a través del ampulla de Vater, por lo que se diagnosticó hemobilia.

La endoscopia del tubo digestivo alto es un método diagnóstico muy sensible para determinar el sitio de hemorragia del tracto gastrointestinal, incluyendo líquido hemático en la desembocadura de la vía biliar en el tubo digestivo; sin embargo, este procedimiento suele ser menos útil para determinar la fuente de la hemorragia, sobre todo si ésta no procede de estructuras que se pueden visualizar, como ocurre en la hemobilia.

Una vez que se hace el diagnóstico de hemobilia, como en el caso en cuestión, es imprescindible saber qué vasos están participando en esta alteración y qué modificación en la anatomía del árbol vascular existe; esto hace necesaria la realización de angiografía y, de requerirse, con técnica superselectiva, como fue el caso que nos ocupa, en el que existió lesión de la arteria he-

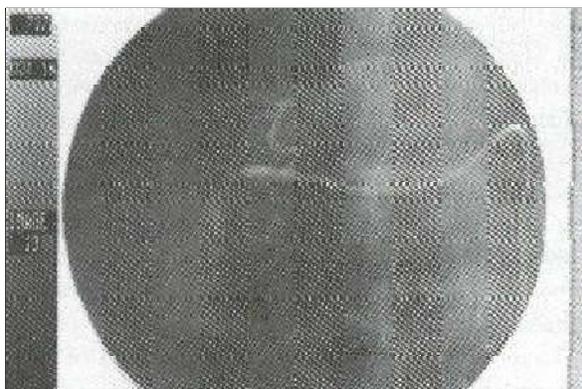


Figura 4. Embolización superselectiva.



Figura 6. Control final postembolización.



Figura 5. Arteria hepática izquierda.

pática derecha y no se observó comunicación con la izquierda.

Se embolizó la arteria derecha y mejoraron las condiciones de la enferma, por lo que se consideró que podía ser egresada; lamentablemente, dos días después del egreso aparecieron nuevamente los mismos síntomas, por lo que se sospechó de un cálculo residual como una opción, pero al tener evacuaciones melénicas se optó por realizar primero la endoscopia, en donde se corroboró nuevamente hemobilia. La razón de la recurrencia se explicó por la recanalización de ramas pequeñas de la arteria hepática izquierda al pseudoaneurisma, que se manejó con nueva embolización, mejoría del cuadro clínico y corroboración de corrección de la hemobilia. Lo anterior es una situación excepcional que consideramos conveniente reportar. También debemos decir que aunque la hemobilia como causa de hemorragia digestiva es poco común, deberá tenerse en

mente en los casos que se haya manipulado el área hepatobiliar.

REFERENCIAS

1. Meyers WC, Schaffer BK. Hemobilia. En: Sabiston. Textbook of Surgery. 16th ed., Saunders, 2001: 1056-9.
2. Yoshida J, Donohue PE, Nyhus LM. Hemobilia: Review of recent experience with a worldwide problem. *Am J Gastroenterol* 1987;82:448-53.
3. Curet P, Baumer R, Roche A, Grellet J, Mercadier M. Hepatic hemobilia of traumatic or iatrogenic origin: recent advances in diagnosis and therapy, review of the literature from 1976 to 1981. *World J Surg* 1984;8:2-8.
4. Cattani P, Cuillerier E, Cellier C, Cuenod Ch, *et al.* Hemobilia caused by a pseudoaneurism of the hepatic artery diagnosed by EUS. *Case Reports. Gastrointest Endosc* 1999;49(2):549-54.
5. Czerniak A, Thompson JN, Hemingway AP, Soreide O, *et al.* Hemobilia: a disease in evolution. *Arch Surg* 1988;123:718-21.
6. Counihan TC, Islam S, Swanson RS. Acute cholecystitis resulting from hemobilia after tru-cut biopsy: a case report and brief review of the literature. *Am Surg* 1996;62:757-8.
7. Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Enfermedades de la vesícula biliar y de las vías biliares. En: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, *et al.* Harrison. Principios de Medicina Interna. 14th ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999:1960-73.
8. Hanazaki K, Machida E, Sodeyama H, Asato S, *et al.* Chronic cholecystitis following hemobilia due to traumatic intrahepatic injury. *Surg Endosc* 1995;9:1004-7.
9. Nicholson T, Travis S, Ettles D, Dyet J, *et al.* Hepatic artery angiography and embolization for hemobilia following laparoscopy cholecystectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22(1):20-4.
10. Lefkowitz Z, Cappell MS, Kaplan M, Mitty H, Gerard P. High risk bleeding, part II: Radiology in the diagnosis and therapy of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin* 2000;29(2):888-904.
11. Heimbach DM, Fergusson GS, Harley JD. Treatment of traumatic hemobilia with angiographic embolization. *J Trauma* 1978;18:221-4.

Rincón del internista

El cabello de Beethoven

Russell Martin

Barcelona, 2000

Hasta los que conocen poco de la vida de Beethoven saben que el atributo de 'paciente' se le aplica más en su acepción de 'padeciente' que en la de 'quien tiene paciencia'. En efecto, parece que era bastante intolerante y malhumorado, pero fue un enfermo durante buena parte de su vida. Ambos atributos, el de padeciente y el de impaciente, se ilustran en el hecho de que tuvo quince médicos sucesivos, los cuales, como es de suponerse, nunca estuvieron de acuerdo.

La enfermedad de Beethoven, incluida su muy conocida sordera, ha fascinado en retrospectiva a muchos estudiosos de la medicina y de la música y, al igual que ha ocurrido con otros personajes notables como Mozart y Napoleón, ha habido varios intentos de interpretación diagnóstica a partir de los síntomas que se descubren en los documentos y en los testimonios. En el caso de Beethoven hay incluso una descripción de sus órganos en la necropsia, aunque por el estado de los conocimientos de patología en la época, no se estableció un diagnóstico congruente con la nosología de nuestra época. Además de la sordera progresiva, tenía litiasis renal múltiple y un hígado nodular, duro y reducido de tamaño, con lo cual uno pensaría en una cirrosis, si bien no hay indicios de que fuera alcohólico, aunque disfrutaba de las bebidas como casi cualquier ciudadano europeo de entonces. Sus síntomas incluyeron cambios súbitos en el estado de ánimo con una clara tendencia a la depresión, cefalea, fiebre frecuente, ictericia intermitente, edema y ascitis que ameritó varias paracentesis.

Las enfermedades de la época eran la sífilis y la tuberculosis, pero la mayoría de los expertos considera que no fueron éstos los males del músico. Se ha postulado una posible enfermedad autoinmunitaria y una hipótesis que ha tenido cierto apoyo es que todos sus trastornos se podrían explicar si lo que hubiera tenido fuese una sarcoidosis masiva y generalizada. Como quiera, la enfermedad de Beethoven ha sido todo un misterio que ha generado muchas especulaciones. Una nueva luz se vislumbra a partir de estudios contemporáneos que se relatan en el libro *El cabello de Beethoven* (Ediciones B.S.A. Barcelona, España,

2000), relato fascinante de Russell Martin, escritor de Colorado que hiciera una sorprendente investigación en torno a la historia de una reliquia: un mechón de cabellos cortados en su lecho de muerte.

La costumbre de cortar unos cuantos cabellos a los muertos para contar con un recuerdo de ellos no era excepcional en esa época. Antes de la invención de la fotografía ésta era la práctica habitual que permitía no alejarse del todo del difunto, máxime que, a diferencia de la fotografía, el cabello formaba parte de su cuerpo y era como conservar un fragmento de la persona querida. Al parecer varias personas cortaron mechones del cabello de Beethoven a su muerte, pero lo que Martin relata es cómo un conjunto de 282 cabellos, algunos aún con sus folículos pilosos, cortados por el músico adolescente Ferdinand Hiller el día de la muerte de Beethoven, el 27 de marzo de 1827, se pudieron preservar en un guardapelo hermético, viajar por Viena y Colonia, llegar a un pueblecito de Dinamarca en el que los habitantes ayudaron a salvar a un grupo de judíos durante la invasión nazi, uno de ellos descendiente de Hiller, y finalmente alcanzar Estados Unidos para ser expuesto y estudiado en el Centro de Estudios Beethovenianos de San José en Arizona.

Un médico mexicano, el urólogo Alfredo Guevara, de Nogales, Sonora, participó recientemente en la adquisición de la reliquia en una subasta y contribuyó para que se hiciera su estudio forense. Este estudio mostró que no había en los cabellos rastros de morfina, el medicamento que solía usarse para el tratamiento de los dolores intensos, lo que se interpreta como que Beethoven se negó a recibirla. Tampoco se encontraron rastros de los venenos que entonces se usaban, y el hallazgo más sorprendente fue una concentración de plomo 40 veces mayor que en los cabellos testigo. Esta altísima concentración de plomo se corroboró posteriormente en los huesos exhumados del músico y también pudo comprobarse por pruebas con DNA que el cabello cortado por Hiller pertenecía efectivamente a Beethoven a juzgar por su identidad con el de los huesos.

Toda esta deslumbrante historia conduce a identificar la enfermedad de Beethoven como saturnismo. Incluso la sor-

dera cabe en este diagnóstico. ¿Cómo adquirió el saturnismo? No está muy claro. Puede relacionarse con los utensilios domésticos que empleaba, los recipientes en que bebía los líquidos, las tuberías de su casa y con la in-

gestión del plomo de los lápices que apoyaba contra el piano para percibir las vibraciones de su música conforme se iba quedando sordo.

Alberto Lifshitz