



ÍNDICE		INDEX	
213	EDITORIAL <i>Asisclo de Jesús Villagómez</i>	213	EDITORIAL <i>Asisclo de Jesús Villagómez</i>
ARTÍCULOS ORIGINALES		ORIGINAL ARTICLES	
214	Experiencia en el tratamiento y seguimiento de 118 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de células claras de riñón <i>Beatriz Ortega Meza, Generoso De Obaldía Castillo, Jonás Maya Ochoa</i>	214	Renal cell carcinoma. Experience in the treatment and follow-up in 118 patients <i>Beatriz Ortega Meza, Generoso De Obaldía Castillo, Jonás Maya Ochoa</i>
220	Evaluación de la eficacia de dos esquemas antirretrovirales triples con indinavir o saquinavir, en pacientes VIH positivos sin tratamiento previo <i>Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Zapata de la Garza, Héctor Eloy Tamez Pérez, Salvador Bruno Valdovinos Chávez</i>	220	Evaluation of the efficacy of two antiretroviral triple-drug therapy with indinavir or saquinavir in HIV-infected patients without previous treatment <i>Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Zapata de la Garza, Héctor Eloy Tamez Pérez, Salvador Bruno Valdovinos Chávez</i>
226	Uso temprano (día + 1) o tardío (día +7) del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con leucemia aguda después de quimioterapia intensiva <i>Manuel Antonio López Hernández, Elvia Jacobo Medrano, Martha Alvarado Ibarra</i>	226	Early (day + 1) or late (day + 7) use of granulocytes colony stimulant factor in patients with acute leukemia after intensive chemotherapy <i>Manuel Antonio López Hernández, Elvia Jacobo Medrano, Martha Alvarado Ibarra</i>
232	Estudio <i>in vitro</i> de 7,097 cepas de <i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>Klebsiella</i> en infecciones de las vías urinarias en un periodo de cinco años (1995-2000) <i>Octavio Novoa Frías, Cynthia Villarreal Garza, Marina Durán Castillo, Joaquín Zúñiga Ramos, Julio Granados A.</i>	232	<i>In vitro</i> study of 7,097 strains of <i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i> and <i>Klebsiella</i> in urinary tract infections during a 5-year period (1995-2000) <i>Octavio Novoa Frías, Cynthia Villarreal Garza, Marina Durán Castillo, Joaquín Zúñiga Ramos, Julio Granados A.</i>
ARTÍCULOS DE REVISIÓN		REVIEW ARTICLES	
238	Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) <i>Guillermo David Hernández López, Raúl Rocha Díaz, Luz María Ramos Brizuela, Alberto F. Rubio Guerra, José Juan Lozano Nuevo, Leticia Rodríguez López, Germán Vargas Ayala</i>	238	Acute respiratory distress syndrome <i>Guillermo David Hernández López, Raúl Rocha Díaz, Luz María Ramos Brizuela, Alberto F. Rubio Guerra, José Juan Lozano Nuevo, Leticia Rodríguez López, Germán Vargas Ayala</i>
243	Disfunción miocárdica en el choque séptico <i>Juan Gabriel Posadas Calleja, Alejandra Ugarte Torres</i>	243	Myocardial dysfunction in septic shock <i>Juan Gabriel Posadas Calleja, Alejandra Ugarte Torres</i>
ARTÍCULO DE OPINIÓN		OPINION ARTICLE	
247	Los caminos del médico <i>Francisco Esquivel Rodríguez</i>	247	The ways of physician <i>Francisco Esquivel Rodríguez</i>

	TENDENCIAS DE LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA INTERNA		TENDENCIES OF THE INTERNAL MEDICINE PRACTICE
251	El médico y la muerte <i>Ruy Pérez Tamayo</i>	251	The physician and the death <i>Ruy Pérez Tamayo</i>
	CASOS CLÍNICOS		CLINICAL CASES
258	Criptococosis intestinal primaria en un paciente inmunocompetente <i>Socorro Cabello, César Rivera</i>	258	Primary intestinal cryptococcosis in an immunocompetent patient <i>Socorro Cabello, César Rivera</i>
263	Acidosis tubular renal distal primaria familiar: comunicación de dos casos y revisión de la lite- ratura <i>Marco Antonio López Hernández</i>	263	Familial primary distal renal tubular acidosis. A report of two cases and literature review <i>Marco Antonio López Hernández</i>
268	Infección por el virus de la inmunodeficiencia hu- mana en trasplante renal y de córnea <i>Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Zapata de la Garza, Héctor Eloy Tamez-Pérez, Salvador Bruno Valdovinos Chávez</i>	268	Human immunodeficiency virus-infection in re- nal and cornea transplantation <i>Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Zapata de la Garza, Héctor Eloy Tamez-Pérez, Salvador Bruno Valdovinos Chávez</i>
270	RINCÓN DEL INTERNISTA	270	THE INTERNIST'S CORNER

Medicina Interna de México

2002;18(5):213

Ante el proceso inexplicable, inasible e inexorable que ha seguido la medicina, al igual que el resto de las ciencias, por el cual ha aumentado y sigue aumentando logarítmicamente su complejidad, un refugio, debemos hacer un ínfimo solaz cuando menos, aunque sea por pocos segundos y aún menos líneas. Ahora la relajada cuestión deberá versar sobre qué refugio nos puede servir de resguardo ante esta situación y no se nos ocurre otra solución que hacer un breve alto en el camino y reflexionar, pero esta reflexión debe ser completa, debe cerrarse sobre sí misma para así poder tomar el aliento necesario antes de abordar los interesantes asuntos que en la revista, que tenemos el grandioso honor de presentar, desarrollamos. Y es precisamente ésta la labor de la página editorial, es decir, hacer un reparo último, un descanso final antes de arrojarse impetuosamente a escalar las escarpadas laderas de la misión que con orgullo los médicos hemos arrojado desde tiempos inmemoriales, y que se reproduce a sí misma a partir de los pensamientos de nosotros mismos. Esta es, amables lectores, la misión de la página editorial y, en particular, de ésta.

De esta manera, y como antesala al cuerpo de la revista, los invitamos a ustedes, estimados lectores, a acompañarnos a realizar esto que no es sino dar una vuelta sobre sí mismo, sobre el editorial mismo, para tomar el impulso suficiente para leer con profundidad la revista, pues ésta es otra función del editorial; es decir, alentar y, podría incluso decirse, obligar por medio de la persuasión al lector para que ceda algo de su tiempo haciendo posible la realización del fin de cualquier medio de comunicación, como es el caso de la presente revista. Sin embargo, ésta no es una labor fácil sin tener que sintetizar los contenidos de cada artículo, lo que es una labor más propia de una introducción que de un simple editorial, quedando, de esta forma, lisiado de nacimiento, pues es claro que el editorial no puede extenderse lo suficiente para incluir una introducción a cada artículo de la

revista y, así las cosas, su labor persuasiva debe apoyarse en un requisito previo a la revista misma que es una comunidad especializada de lectores que, valiéndose de la redundancia, «lean» la revista constituyendo el contexto necesario para la explicación de los textos que no pueden incluirlo todo, textos donde se incluye el siempre humilde editorial. Por lo dicho, debemos rogarle a usted que nos lee, que apoye los textos viciados con su lectura, crítica y reflexión.

Debemos tomar un respiro, una última bocanada de aire, siempre que deseamos emprender una misión, por insignificante que ésta sea. Debemos recurrir al descanso profundo, mas no aciago, de la reflexión, de volvernos sobre nosotros mismos; sin embargo, un editorial no puede cumplir una misión tan grande, ni, por ende, este que les presentamos; por tal razón, el mismo editorial ha decidido, a causa de su escasa fuerza propia, volverse sobre sí mismo y cerrarse sobre sí. El editorial, redundando, es el fin de lo que antecede a la revista y, por esta situación, no es parte propiamente de la revista; tampoco es una introducción a la misma, pues son tantos y diversos los temas que en ella se tratan, que sería preciso establecer una introducción sobre cada artículo para acercar al lector al mismo. El editorial puede quedar, pues, alejado del tema central de la revista. El presente editorial, en su último suspiro antes de dar paso al lector para que continúe con la importante lectura que habrá de hacer si nos concede el honor de su acercamiento, sólo desea recalcar encarecidamente que el médico o lego participante en este diálogo con quienes elaboramos esta revista, descanse un poquito, despeje su mente, concentre sus fuerzas y, de esta forma, éste y cualquier editorial habrá, y con creces, cumplido la humilde labor que siempre le es y ha sido encomendada.

Asisclo de Jesús Villagómez
Editor

Artículo original

Experiencia en el tratamiento y seguimiento de 118 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de células claras de riñón

Beatriz Ortega Meza,* Generoso De Obaldía Castillo,** Jonás Maya Ochoa***

Resumen

Antecedentes: según el informe del registro histopatológico de neoplasias en México el cáncer renal ocupa el lugar número 15 y constituye 1.6% de todas las neoplasias malignas.

Objetivo: se reporta la experiencia en el tratamiento y seguimiento de 118 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma renal de células claras.

Material y métodos: se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de enero de 1995 a junio del 2001. Se encontraron 118 casos evaluables con corroboración histológica de adenocarcinoma de las células claras de riñón, se clasificaron según la etapa de TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC). La curva de supervivencia se calculó según el método de Kaplan Meier.

Resultados: los pacientes tratados fueron 53 mujeres (45%) y 65 hombres (55%). El rango de edad fue entre 25 y 87 años con una media de 56.8 años. En la etapa clínica I estuvieron seis pacientes; en la II, 40; en la III, 28 y en la IV, 44 enfermos. El síntoma más frecuente fue el dolor en 58.8% de los pacientes. El método de diagnóstico más empleado fue la tomografía axial computada de abdomen. Se practicaron 103 nefrectomías: 74 con fin curativo y 29 para disminuir la carga tumoral. En 11 pacientes (9.3%) ocurrieron accidentes transoperatorios. Tres presentaron complicaciones tardías (2.5%). Recibieron radioterapia en el lecho quirúrgico cinco pacientes en etapa clínica II, 10 pacientes en etapa clínica III. Recibieron radiaciones en el hueso, encéfalo y piel, por metástasis, 37 pacientes en etapa clínica IV. Se administró interferón- α a 30 pacientes con metástasis pulmonares o si presentaban además en otros sitios. La supervivencia media real, al corte en la etapa I, fue de 24.1 meses, todos los enfermos están vivos y sin actividad tumoral; en la etapa clínica II fue de 63.1 meses, hubo 10 defunciones con actividad tumoral y una sin actividad tumoral, dos pacientes murieron en el posoperatorio inmediato, viven 27 pacientes: 23 sin actividad tumoral y cuatro con actividad tumoral. En la etapa clínica III fue de 31.9 meses, hubo 19 fallecimientos todos con actividad tumoral, viven 10 pacientes, siete sin actividad tumoral y tres con actividad tumoral; en etapa clínica IV fue de 12.8 meses, murieron 41 enfermos con actividad tumoral, uno falleció en el transoperatorio y tres pacientes sobreviven con actividad tumoral.

Abstract

Background: According to histopathological record of neoplasm in Mexico, renal cancer accounts for the 15th place and constitutes 1.6% of all malignant neoplasm.

Objective: To report the experience in the treatment and follow-up of 118 patients with renal clear cells adenocarcinoma.

Material and methods: Clinical records of patients from Oncology Department, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, from January 1995 to June 2001, were reviewed. One hundred-eighteen cases were assessment-subjects with histological corroboration of renal clear cells adenocarcinoma. Patients were typed according to UICC-TNM classification. Survival curve was calculated according to Kaplan-Meier method.

Results: There were 53 female (45%) and 65 male (55%). The range of age was between 25-87 years, with a mean age of 56.8 years. Distribution by stage was as follows: I: n-6; II: n-40; III: n-28; IV: n-44. The most frequent symptom was pain in 58.8% of the patients (lumbar pain or caused by osseous metastasis or radicular compression). The diagnosis was mainly established by TAC. The treatment consisted of radical nephrectomy for 103 patient, with curative (n-74) and citoreduction objective (n-29). Transoperative accidents occurred in eleven patients (9.3%). There were late complication in three patients (2.5%). Received postoperative radiation treatment, five patients with stage II and 10 with stage III. Thirty-seven patient with stage IV received radiation treatment for metastasis disease (osseous, brain, subcutaneous). Thirty patients with lung metastasis or with other places of metastasis disease at the same time, received interferon alpha. The survival in patient stage I was 24.1 months, all patients are alive without tumoral disease. Stage II the medium survival time was 63.1 months, there were 10 deaths with tumor disease and one patient died by complicated hepatic cirrhosis, two patients died in postoperative immediate period, alive 27 patients, 23 without tumoral disease and 4 with tumoral disease. Stage III the medium survival time was 31.9 months, there were 19 deaths all with tumoral disease, alive 10 patient 7 without tumoral disease and 3 with tumoral disease. Stage IV medium survival time was 12.8 months. Fourth-one died by tumoral disease, one patient died by transoperative bleeding, alive 3 with tumoral disease.



Conclusiones: el mayor porcentaje de los pacientes se diagnosticaron en etapas avanzadas, lo cual coincide con lo reportado en la literatura.

Palabras clave: cáncer renal, nefrectomía.

Introducción

Según el registro histopatológico de neoplasias, en México el cáncer renal ocupa el decimoquinto lugar y constituye 1.6 % de todas las neoplasias malignas.¹ En la literatura médica se reporta que representa 3% de todas las neoplasias malignas. En el adulto se manifiesta con más frecuencia entre los 50 y 70 años de edad; sin embargo, se han informado casos en niños y adultos jóvenes.²⁻⁴ Casi 33% de los pacientes con cáncer renal tienen enfermedad metastásica en el diagnóstico inicial, y el resto de los pacientes (40%) al final desarrollarán metástasis distantes. De los diferentes tratamientos usados para esta neoplasia, sólo la cirugía radical se considera potencialmente curativa.⁴⁻⁶ En este artículo comunicaremos la experiencia en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los 140 pacientes con adenocarcinoma renal que ingresaron al servicio de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en nuestro servicio, de enero de 1995 a junio del 2001. Se incluye a los enfermos diagnosticados en el servicio y los enviados de otros hospitales que fueron tratados con intervención quirúrgica, radioterapia e inmunoterapia y con recurrencia local o metástasis a distancia. Se encontraron 118 casos posibles de evaluar con corroboración histológica de adenocarcinoma de células claras de riñón, se les asignó una etapa según la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer. La curva de supervivencia se calcula con el método de Kaplan Meier.

Resultados

De los 118 pacientes evaluados: 65 fueron hombres y 53

* Médica adscrita al servicio de oncología, sección de tumores mixtos.

** Jefe de la sección de tumores mixtos.

*** Médico residente del servicio de oncología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Beatriz Ortega Meza. Servicio de oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. Coyoacán núm. 524, esq. Félix Cuevas, C P 3100, México, DF. Tel.: 5200-5003, fax 5559-8941. E-mail: beatriz_ortega@hotmail.com
Recibido: julio, 2002. Aceptado: agosto, 2002.

Conclusions: Most patients were diagnosed in advanced stages, which is consistent with literature.

Key words: renal cell carcinoma, nephrectomy.

mujeres, el rango de edad fue de 23 a 87 años, con una media de 56.8 años. En la etapa clínica I hubo seis pacientes (5.8%), en la II, 40 (33.89%); en la III, 28 enfermos (23.72%); y en la IV, 44 pacientes (37.28%). Los síntomas más frecuentes fueron: dolor en 50 %, hematuria en 33.8%; pérdida de peso en 36.4%; astenia y adinamia en 11.8%; tumoración renal palpable en 23.7%; fiebre en 4.2%, fractura en un lugar afectado 3.3%; alteraciones neurológicas por metástasis cerebrales, como primera manifestación de la enfermedad 5.08%; asintomáticos detectados por estudios de control o para donación de un riñón 3.3%. Como métodos diagnósticos se usaron la tomografía axial computada de abdomen en 90.6 % de los pacientes, ultrasonido renal en 37.2% y urografía excretora en 15.2%. El diagnóstico histológico se estableció en 103 pacientes por la pieza de nefrectomía radical, en 74 casos se realizó con fines curativos y en 29 para disminuir la carga tumoral; en los restantes 15 por la biopsia dirigida por tomografía axial computada, la practicada durante la laparotomía o las biopsias de las metástasis subcutáneas, óseas o cerebrales.

Análisis por etapas

Etapa clínica I

Las seis pacientes de esta etapa fueron mujeres. Cuatro estaban asintomáticas, una cursaba con dolor lumbar y la otra con hematuria. En dos de las pacientes se detectó un tumor renal por estudios de protocolo para donación de riñón, en otra por ultrasonido, pues tenía 26 semanas de embarazo al momento del diagnóstico, otra en estudios de control de vigilancia por cáncer cervicouterino epidermoide en etapa clínica II b, que recibió radiación 11 años antes, las otras dos por TAC y ultrasonido renal, para determinar la causa de la hematuria y el dolor lumbar. A tres se les practicó embolización de la arteria renal selectiva, del lado afectado, 24 horas antes de la cirugía, a todas se les practicó nefrectomía radical. En una hubo sangrado de 1,800 mL en el transoperatorio por desgarro de la vena renal. El diámetro mayor del tumor osciló entre los 4 y 7 cm limitado al parénquima renal. El rango de supervivencia es de 9 a 42 meses al corte, todas las enfermas viven sin datos de actividad tumoral. En la paciente con embarazo se practicó nefrectomía por lumbotomía; el embarazo llegó a término sin complicaciones.

Etapa clínica II

En esta etapa estaban 40 pacientes: 18 mujeres y 22 hombres, se practicó embolización preoperatoria a 10 enfermos. A todos se les practicó nefrectomía radical con fines curativos, hubo tres accidentes operatorios, una lesión en la pleura, la técnica fue por lumbotomía; un sangrado abundante transoperatorio y uno reintenido por hemorragia en el posoperatorio. El tratamiento fue por incisión transabdominal; el diámetro mayor de los tumores fue de 8 a 15 cm.

Después de la nefrectomía radical, en 14 pacientes se detectó actividad metastásica, que se manifestó en un periodo que varió de 2 meses a 30 años: siete en el pulmón, uno en el cerebro, dos en el hueso, una subcutánea, una abdominal, una en el ganglio supraclavicular y una en el hígado. En siete pacientes los sitios de metástasis fueron diversos durante la evolución. A cinco (12.5%) se les administró radioterapia externa en el lecho quirúrgico fuera del servicio: están vivos sin actividad tumoral. A cuatro de ellos se les aplicó interferón- α cuando inició la actividad metastásica en el pulmón. La supervivencia fue del rango de 7 a 384 meses al corte. Fallecieron 13 pacientes: uno sin actividad tumoral pero con complicaciones de cirrosis hepática; 10 con actividad tumoral y dos en el posoperatorio inmediato. Sobreviven 27: sin actividad tumoral 23 y con actividad tumoral cuatro. En este grupo un paciente manifestó recurrencia abdominal 30 años después de la cirugía radical inicial, se le intervino y se encontró un tumor que involucraba el bazo, la cola del páncreas y el colon, además una fístula colónica; en la pieza quirúrgica se corroboró el diagnóstico de carcinoma de células claras.

Etapa clínica III

Se diagnosticaron 28 pacientes en esta etapa: 13 hombres y 15 mujeres, se embolizó preoperatoriamente a 18. A todos se les practicó nefrectomía radical. En este grupo hubo dos accidentes transoperatorios: una lesión a la vena cava y un desgarro de bazo. Se practicó en uno la reparación de la vena cava y en el otro esplenectomía. El abordaje quirúrgico fue uno por lumbotomía y el otro se hizo transperitoneal. Otro enfermo se volvió a intervenir por sangrado posoperatorio del lecho quirúrgico. La pérdida sanguínea durante el transoperatorio en este grupo osciló entre 400 y 2,800 mL. El tamaño de los tumores fue entre 9 y 20 cm. Un paciente tuvo ascitis quillosa en el posoperatorio y se trató médicamente con buen resultado. El estudio histopatológico

de las piezas quirúrgicas reveló: invasión de la vena renal en cinco enfermos, invasión de la Gerota en 12 y de la cápsula en 11. En este grupo de 18 pacientes (64.3 %) la actividad metastásica posterior a la nefrectomía radical en periodos de 2 a 24 meses fue de la siguiente manera: nueve en el pulmón, cuatro en el cerebro, tres en el hueso, uno en el hígado, uno subcutánea. En siete pacientes se desarrolló metástasis en más de un sitio. De los 28 enfermos, a 10 se les aplicó radioterapia posoperatoria en el lecho quirúrgico, pero a pesar de esto siguió la progresión de la enfermedad. A 12 pacientes con metástasis pulmonares se les administró Interferón- α . La supervivencia osciló entre 8 y 79 meses. Fallecieron 18 pacientes con actividad tumoral. Sobreviven 10 pacientes, siete sin actividad tumoral y tres con actividad tumoral.

Etapa clínica IV

En esta etapa estuvieron 44 pacientes: 30 hombres y 14 mujeres. El rango de edad varió entre 35 y 87 años. En 39 pacientes (88.6 %) los síntomas iniciales se relacionaron con las características de la enfermedad metastásica (en seis cerebrales, en 13 pacientes óseas, en 12 pulmonares, en 4 subcutáneas y 4 hepáticas). De estos 39 pacientes, en siete se demostraron, en estudios de extensión, otros sitios de metástasis simultánea. El diagnóstico histológico se obtuvo en 29 pacientes por nefrectomía, en cuatro por punción dirigida por tomografía axial computada de metástasis pulmonares, en tres durante la laparotomía con tumores irreseccables, en dos por la biopsia de las lesiones metastásicas subcutáneas, en la biopsia tomada en laminectomía, dos; uno por craneotomía y por la biopsia de hueso tres pacientes.

De las 29 nefrectomías que se practicaron para disminuir carga tumoral: 11 pacientes presentaban metástasis pulmonares, ocho óseas; cinco cerebrales; tres con invasión a los órganos adyacentes y dos metástasis hepáticas.

El estado funcional (ECOG) en los pacientes en etapa IV al momento de su diagnóstico fue: de 0 en 14, de 1 en 16, de 2 en 4, de 3 en 8 y de 4 en 2. De los 44 pacientes en esta etapa, recibieron radioterapia externa 26 en las metástasis localizadas en los sitios susceptibles de tratamiento (óseas y cerebrales). A 19 pacientes se les administró interferón- α obteniéndose respuestas parciales y transitorias, se suspendió cuando las condiciones generales del enfermo se deterioraban o ante la progresión del padecimiento. La supervivencia real de este grupo osciló entre 3 y 40 meses con una media de 12.8 meses.

Fallecieron 42 enfermos con actividad tumoral. Sobrevivieron dos con actividad tumoral.

Discusión

La experiencia en el diagnóstico del cáncer renal corrobora lo informado en la literatura respecto a lo tardío del mismo, 72% de los enfermos se diagnosticó en etapas avanzadas. De los estudios de gabinete no invasivos que revelan la presencia de tumores renales son el ultrasonido y la tomografía axial computada abdominal y los que se practicaron con más frecuencia, en los pacientes del estudio 92% se diagnosticó por tomografía axial computada. En la literatura se reporta un aumento en la detección incidental de tumores renales por el uso de estas técnicas radiológicas que se practican, con frecuencia, en el estudio de pacientes por otras causas, permitiendo la detección de tumores pequeños.⁷⁻¹² El cáncer de riñón provoca escasos síntomas y signos tempranos, y siguen siendo las manifestaciones del deterioro en el estado general, así como los síntomas por la actividad metastásica o por los síndromes paraneoplásicos³ los que obligan a estudiar a los pacientes, descubriéndose la presencia de tumores renales. Se ha observado que a pesar de lo avanzado del padecimiento las personas conservan un buen estado funcional, en el grupo de estudio 87% el estado funcional fue de 0 a 2. Los pacientes con un estado funcional 3 y 4 se presentaron en etapa IV, relacionado principalmente con las metástasis óseas en diferentes huesos o en otros órganos, simultáneamente.

A pesar de que los pacientes, en apariencia, cursan con etapas II, en un porcentaje de ellos la enfermedad progresa; en los sujetos del estudio 35% presentó metástasis durante su evolución, esto concuerda con lo publicado y depende de las características histológicas del tumor, para lo que se han hecho análisis de citometría de flujo, del contenido de DNA de las células tumorales, así como de morfometría nuclear para mejorar el conocimiento de los factores que determinan la progresión del padecimiento.¹³⁻¹⁵

La nefrectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer renal. Se han descrito varias vías de abordaje y la mejor a elegir dependerá del tamaño y la localización del tumor. La más recomendable es la vía transperitoneal, puesto que es un acceso directo y seguro sobre los vasos renales y sobre la vena cava. Los accidentes transoperatorios fueron más frecuentes con el abordaje por lumbotomía, que es una técnica con iguales ventajas; sin embargo, debe tenerse muy en cuenta el tama-

ño y la situación del tumor para utilizar este abordaje. En la literatura se informa sobre las nefrectomías parciales en tumores pequeños unilaterales, en el riñón único o en casos de cáncer renal bilateral en los que se desea conservar tejido renal funcional.¹⁷⁻¹⁹ En el servicio de este hospital no se ha tenido experiencia al respecto, como tampoco de las nefrectomías por laparoscopia, indicada principalmente en T1 y T2²⁰⁻²² con bisturí armónico.^{23,24}

Con el objeto de disminuir la pérdida de sangre durante la nefrectomía radical se recomienda la embolización selectiva de la arteria renal preoperatoria;⁵ esta se efectuó en 56 de los pacientes 24 horas antes de la nefrectomía, se inyectaron émbolos de gelfoan sin observar disminución en el sangrado. En términos generales, en los casos en los que se presentó mayor pérdida de sangre, los tumores superaron los 15 cm; por lo que se recomienda hacer una clasificación adecuada para evitar operar a los pacientes con tumores locales avanzados y reducir esta complicación.

La radioterapia no ha demostrado beneficio en su aplicación pre y posoperatoria del lecho renal. Su empleo se cuestiona por las altas tasas de complicaciones, pero es recomendable aplicarla en la etapa clínica III para control local de la enfermedad.^{25,26} La experiencia con los enfermos de este grupo a quienes se dio radioterapia posoperatoria, ninguno presentó recurrencia local; sin embargo, en esta etapa 64% de los pacientes tuvieron progresión con metástasis a distancia. Como comentamos al inicio de este reporte, los pacientes son referidos a este hospital de otras unidades médicas y en la mayoría de los casos los envían en forma tardía, por lo que no reciben el tratamiento a tiempo.

La principal indicación de radioterapia en los enfermos de este estudio fue en estados avanzados para recibir el tratamiento por metástasis ósea, cerebral y subcutánea. Otra de las indicaciones es con fines paliativos para controlar el dolor o por el sangrado del tumor; en el grupo se aplicó en un caso para el control del sangrado con una respuesta parcial, el paciente no era susceptible a cirugía por su mala condición general.

Las remisiones espontáneas de metástasis del cáncer renal, después de una nefrectomía, son incluso de 7%,^{3,16} lo que sugiere una respuesta inmunológica antitumoral y esto ha alentado a realizar nefrectomías en los pacientes con metástasis únicas, cerebrales o pulmonares, en un intento para mejorar la respuesta con las terapias inmunológicas con interferón e interleucinas.^{27,28} En el grupo de estudio se realizaron 29 nefrectomías radicales para

reducir la carga tumoral, y después se les administró interferón y se obtuvieron respuestas parciales o la enfermedad se mantuvo estable, principalmente en pacientes con metástasis pulmonares, quienes tuvieron una supervivencia más prolongada, hasta de 42 meses

La quimioterapia con vinblastina en el cáncer renal, como monodroga o con otros fármacos, no ha demostrado resultados satisfactorios como tampoco la hormonoterapia.^{3,27} La experiencia con dos pacientes a los que se les administró quimioterapia fue que no hubo respuesta.

Se ha recomendado la metastasectomía pulmonar para mejorar las respuestas a la inmunoterapia. En los pacientes del estudio este procedimiento se realizó en dos casos, los cuales pocos meses después tuvieron progresión de la enfermedad, por lo que recomendamos la selección estricta de los sujetos susceptibles para este procedimiento.^{29,30}

La supervivencia calculada para el estudio es similar a la reportada en la literatura de acuerdo con cada etapa (figura 1), corroborando que los factores que influyen en ésta son el tamaño del tumor, la etapa clínica, el estado funcional y el subtipo histológico.

En conclusión: la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los 118 pacientes con adenocarcinoma de células claras de riñón, es que el mayor porcentaje de ellos se diag-

nosticaron en etapas avanzadas, la intervención quirúrgica es la mejor opción con fines curativos en etapas I y II, que la que se usa para disminuir la carga tumoral ya que no mejoró la respuesta a los tratamientos inmunológicos. A pesar de los tratamientos coadyuvantes administrados, las tasas de supervivencia no mejoraron.

Agradecimientos

Agradecemos al matemático Jorge Galicia Tapia, de la jefatura de servicios de investigación del ISSSTE, por su ayuda en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Secretaría de Salud. 1a ed. México, 1998.
2. Androulakakis PA, Polychronopoulou-Androulakaki S, Michael V, Stephanidis A. Yannakis C. Renal cell carcinoma in children under 14 years old: long-term survival. Br J Urol International 1999;83(6):654-7.
3. Hollan JF, et al. Cancer Medicine plus CD-ROM, 5a ed. 2000.
4. Broecker B. Tumores renales de los niños distintos al tumor de Wilms. Urol Clin Nort Am 2000;3:489-96.
5. Bukowski Roland M, Novick Andrew C. Clinical practice guidelines. Renal cell carcinoma. Clev Clin J Med 1997;64(Supp 1).
6. Andrew C, Novick MD. Current surgical approaches, nephron-

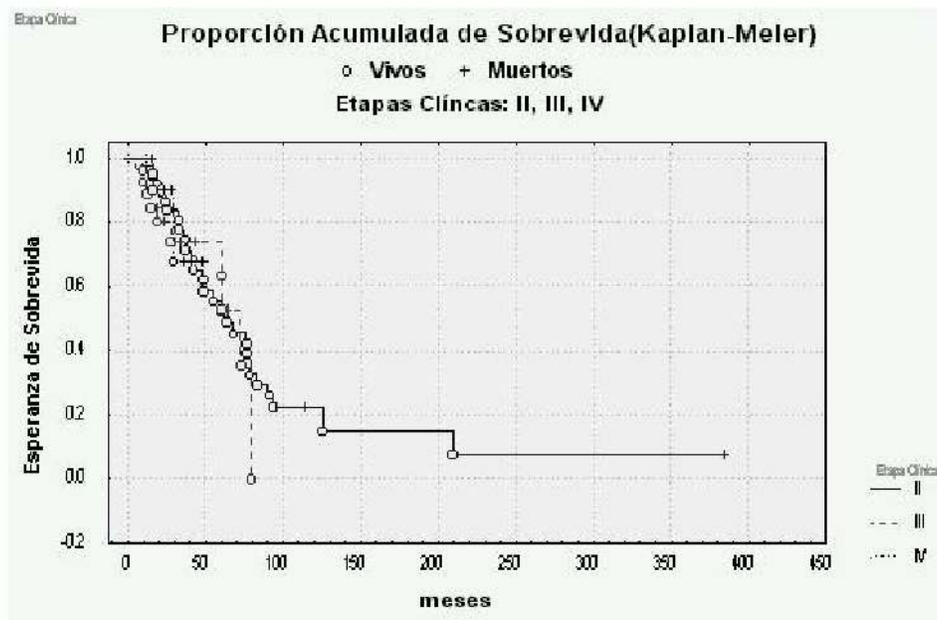


Figura 1. Gráfica de la proporción acumulada de la supervivencia (Kaplan-Meier).

- sparing surgery and the role of surgery in the integrated immunologic approach to renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1995;22(1):29-33.
7. Mitchell TL, Pippin JJ, Devers SM, Kimbali TE, Gibbons LW, Cooper LL, *et al.* Incidental detection of preclinical renal tumors with electron beam computed tomography: report of 26 consecutive operated patients. *Journal of Comput Assist Tomogr* 2000;24(6):843-5.
 8. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, *et al.* Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000;37(5):521-7.
 9. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badelino F, Kameyana S, MacLennan G, *et al.* TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup no. 3. *Cancer* 1997;80(5):992-3.
 10. Cesare Sell, Wanda M, Hinshaw MS, Bretl H, Woodard MD, David F, *et al.* Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;52(5):899-903.
 11. John R, Srigley MD, Robert VP, Hitler MD, Arnold B, Gelh MD, *et al.* Current prognostic factors-renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80(5):994-6.
 12. Arnold B, Gelb MD. Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. *Cancer* 1997;80(5):981-6.
 13. Börje L, Jungberg MD, Roger Stenling MD. Göran Ross MD. DNA content and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1986;57(12):2346-50.
 14. Piero Tosi MD, Pietro Luzi MD, Jan PA, Baak MD, Clelia Miracco MD, Rosa Satopietro MD, *et al.* Nuclear morphometry as an important prognostic factor in stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 1986;58(11):2512-18.
 15. Stephen M. Bonsib MD. Risk and prognosis in renal neoplasms. *Urol Clin North Am* 1999;26(3):643-57.
 16. Ilson DH, Motzer RJ, Kradin RL, Vogelzang NJ, Bojorin DF, Scher HI, *et al.* A phase II trial of interleukin-2 and interferon alfa-2a in patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1124-30.
 17. Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma with achieve long-term tumor control. *J Urol* 1998;160(3):674-8.
 18. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdona S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: A prospective study. *Br J Urol* 1997;79(1):15-9.
 19. Coman JM, Penson DF, Hur K, Khuri SF, Daley J, Henderson W, *et al.* Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: Results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Br J Urol* 2000;86(7):782-9.
 20. Inderbir S, Gill MD. Minimally invasive surgery of the kidney: A problem-oriented approach. *Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. Urol Clin Nort Am* 2000;27(4).
 21. Fadden PT, Nakada SY. Advanced urologic laparoscopy. Hand-assisted laparoscopic renal surgery. *Urol Clin Nort Am* 2001;28 (1).
 22. Gill IS, Schweizer D, Hobart MG, Sung GT, Klein EA, Novick AC. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: The Cleveland clinic experience. *J Urol* 2000;163(6):1665-70.
 23. Kagebayashi Y, Hiraio Y, Samma S, Fukui Y, Hirohashi R. *In situ* non-ischemic enucleation of multilocular cystic renal cell carcinoma using a microwave coagulator. *International J Urol* 1995;2(5):339-43.
 24. Naito S, Nakashima M, Kimoto Y, Nakamura M, Kotoh S, Tanaka M, *et al.* Application of microwave tissue coagulator in partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159(3):960-2.
 25. Ibrahim A, Bociek RG, Salhani D. Is post-operative radiation for renal cell carcinoma justified? *Radiother Oncol* 1997;43:155-7.
 26. Stein M, Kuten A, Halpern J, Coachman NM, Cohen Y, Robinson E. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radioth Oncol* 1992;24:41-44.
 27. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80(7):1198-220.
 28. Fisher RI, Coltman CA, Doroshow JH, *et al.* Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells: A phase II clinical trial. *Ann Inter Med* 1988;108(4):518-23.
 29. Todd TR, FCCP. The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest* 1997;112(4): 287-90.
 30. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2261-66.

Artículo original

Evaluación de la eficacia de dos esquemas antirretrovirales triples con indinavir o saquinavir en pacientes VIH positivos sin tratamiento previo

Juan Jacobo Ayala Gaytán,* Eduardo Zapata de la Garza,** Héctor Eloy Tamez Pérez,** Salvador Bruno Valdovinos Chávez**

Resumen

Antecedentes: los tratamientos antirretrovirales muy activos fallan con frecuencia en la supresión persistente de la replicación viral, lo cual lleva a considerar el uso de combinaciones alternativas de tratamiento con otros medicamentos disponibles.

Objetivo: informar la experiencia en 69 pacientes con infección por VIH-1 que recibieron indinavir o cápsulas duras de saquinavir como base de un esquema antirretroviral con triple droga.

Material y métodos: análisis prospectivo de pacientes infectados con VIH-1 sin tratamiento previo en los que se inició un esquema de triple droga con indinavir o saquinavir, de julio de 1997 a junio de 1999. Cada cuatro semanas, durante un periodo de 24, se analizó la evolución de cada paciente. La respuesta se consideró exitosa cuando la carga viral fue no detectable al final del estudio. Las variables continuas se analizaron con la prueba T de Student y las categóricas, con la chi al cuadrado, con corrección de Yates, o con la prueba exacta de Fisher.

Resultados: se estudiaron 69 pacientes, 36 recibieron el esquema triple con indinavir y 33 con cápsulas duras de saquinavir. La reducción en la carga viral fue de 1.7 log ($p = 0.0214$) en el grupo con indinavir y de 0.57 log en el de saquinavir ($p = 0.4658$). Los enfermos que alcanzaron concentraciones no detectables en la carga viral se distribuyeron en una proporción mucho mayor en el grupo con indinavir (86.11 vs 9.09%, $p < 0.000001$). La cuenta de linfocitos CD4+ se incrementó en forma significativa en ambos grupos y no se apreció una diferencia significativa entre ambos. No hubo defunciones durante el periodo de estudio, y aunque no se discontinuó el tratamiento en ningún caso, las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo con indinavir.

Conclusiones: los resultados de este estudio muestran que la terapia con indinavir suprime en forma más efectiva la carga viral en el régimen terapéutico de inicio para pacientes con infección por VIH-1, comparada con la basada en las cápsulas duras de saquinavir.

Palabras clave: indinavir, saquinavir, tratamiento, antirretrovirales, infección por VIH-1.

Abstract

Background: Highly active antiretroviral therapy fails to reach its recommended goal of sustained suppression of viral replication in a substantial proportion of patients, leading to the evaluation of alternative available antiretroviral combinations.

Objective: To report the experience on the efficacy of a first regimen in 69 HIV1-infected patients who were started with protease inhibitor based triple-drug therapy either with indinavir or saquinavir hard gel capsules.

Material and methods: Prospective analysis of antiretroviral-naive HIV-infected adult patients randomly started on protease inhibitor based triple drug-therapy either with indinavir or saquinavir, from July 1997 until June 1999. Each patient was clinically assessed at four-weekly periods during 24 weeks. Outcome succeeding was considered if undetectable values on viral load were reached. Student's T test was used on continuous variables, and either Yates corrected χ^2 or Fisher's exact test, on categorical values.

Results: Sixty-nine patients were analyzed, 36 on indinavir based and 33 on saquinavir based triple-drug therapy. Mean viral load reduction at indinavir group was 1.7 log ($p = 0.0214$) and 0.57 log ($p = 0.4658$) at saquinavir group. Patients who reached undetectable values on viral load were significantly distributed at the indinavir group (86.11% vs 9.09%, $p < 0.000001$). CD4+ cell counts considerably increased from baseline in both groups with no differences between them. There were no deaths during the study-period and, even when any patient stopped the treatment, adverse reactions were more frequent in indinavir group.

Conclusions: The results of this study show that indinavir based triple-drug therapy suppresses in a more effectively way the viral load than the saquinavir-hard gel based therapy in the majority of naive to antiretroviral therapy HIV-1-infected patients.

Key words: indinavir, saquinavir, therapy, antiretrovirals, HIV-1 infection.

Introducción

Desde que se demostró que los tratamientos antirretrovirales altamente activos suprimen de manera significativa y sostenida la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana se han establecido guías de manejo en el paciente infectado lográndose, hasta el momento, una disminución de la morbilidad y la mortalidad con una adecuada calidad de vida.¹⁻⁴

Por lo general, se sugiere que el tratamiento antirretroviral altamente activo se suministre de manera temprana para prevenir las alteraciones inmunológicas y clínicas y, así, evitar daños irreversibles; además, se recomienda que incluya tres medicamentos: dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y uno de las proteasas.¹⁻⁴

La existencia de síntomas o eventos definatorios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, así como la cuantificación de los linfocitos T CD4+ y las concentraciones de carga viral, determinan el inicio del tratamiento.^{5,6}

Se recomienda cuantificar la carga viral a más tardar a las 24 semanas de iniciado el tratamiento antirretroviral altamente activo. La respuesta se considera exitosa cuando la carga viral se encuentra en niveles no detectables; de no ser así, deberá efectuarse un cambio en el manejo, de acuerdo con las alternativas disponibles.

El motivo del presente reporte es dar a conocer los resultados obtenidos con dos diferentes esquemas de tratamiento con antirretrovirales altamente activos en pacientes VIH positivos sin tratamiento previo.

Material y métodos

Durante el periodo de julio de 1997 a junio de 1999 se evaluaron, en un ensayo clínico controlado aleatorizado, todos los pacientes que acudieron regularmente a la consulta externa del departamento de infectología del Hospital de Especialidades Núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes VIH (+) confirmado por el método de ELISA y Western Blot, que no hubieran tenido tratamiento

antirretroviral previo, de cualquier sexo y cuya edad fuera mayor de 18 años.

Los criterios de no-inclusión y exclusión fueron: el embarazo, la pérdida en el seguimiento, la disminución de la función renal o hepática determinadas por los métodos de laboratorio habituales y la alergia a las drogas utilizadas.

A la totalidad del grupo se le efectuó una historia clínica completa en la que se obtuvieron los datos demográficos y se clasificó su estadio clínico de acuerdo con los criterios ya establecidos.⁹ Se inició el tratamiento en los pacientes sintomáticos o bien asintomáticos con CD4+ < de 500 cels/mm³ y/o más de 10,000 copias/mm³ en su carga viral^{4,5} y, en forma aleatoria, los pacientes se distribuyeron en dos grupos: al grupo A se le suministró zidovudina (Retrovir, Glaxo Wellcome) 250 mg dos veces por día, + lamivudina (3TC, Glaxo Wellcome) 150 mg dos veces por día, + indinavir (Crixivan, Merck) 800 mg tres veces por día y los pacientes incluidos en el grupo B se trataron con zidovudina, misma dosis, + zalcitabina (HIVID, Roche) 0.750 mg tres veces al día, + saquinavir CGD (Invirase, Roche) 600 mg tres veces al día. La administración de los medicamentos fue por vía oral y todos los enfermos recibieron información sobre su toma, la relación con las comidas y con la ingestión de líquidos, las interacciones medicamentosas y los efectos adversos.

Los enfermos se evaluaron cada cuatro semanas durante un periodo de 24, en cada visita se efectuó un examen físico completo en el que se buscaron de forma intencional los eventos definatorios de SIDA y los efectos adversos de los medicamentos. A todos los pacientes se les realizó biometría hemática, química sanguínea y perfil hepático. Al inicio y al término del estudio se cuantificaron los CD4+ por medio de citometría de flujo y la carga viral por el método Nuclisens (Organón Teknika, Turnhout Bélgica) con un límite de detección < 400 copias/mL.

La respuesta se consideró exitosa cuando la carga viral se encontró no detectable al finalizar el estudio.¹⁰

Otras variables estudiadas fueron: los cambios en las cuentas de CD4+, los nuevos eventos definatorios de SIDA, los efectos adversos de los medicamentos (particularmente la frecuencia de litiasis renal por el método ya establecido¹¹) y la muerte.

Análisis estadístico

Los datos se presentan en promedio, DE y proporciones. Los valores de carga viral se transformaron a Log10 antes de su análisis, los reportados como menos de 400 copias

* Servicio de infectología.

** División de medicina interna II.
Hospital Regional de Especialidades Núm. 25, IMSS. Monterrey,
Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Hospital Regional de Especialidades Núm. 25, IMSS. Av. Fidel Velázquez y Lincoln, 64320, Monterrey, NL, México. Tel.: (81) 8346-38-60. Fax: (81) 8347-52-17.
E-mail: jjaag50@hotmail.com

por mililitro ($2.6 \log^{10}$ copias/mL) se consideraron equivalentes a 400. Los resultados se procesaron mediante el paquete estadístico EPINFO 6.01. Para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student y para las categóricas se utilizó la de la chi al cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher, según fuera el caso. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

En el estudio se incluyeron 69 pacientes: 36 en el grupo A y 33 en el B. Las características demográficas, los parámetros de laboratorio y el estadio clínico fueron similares en ambos grupos de tratamiento y se describen en el cuadro 1.

Carga viral

Los niveles de carga viral disminuyeron en ambos grupos, en A se observó un descenso de $1.70 \log$ ($p = 0.0214$) y en B de $0.57 \log$ ($p = 0.4658$); sin embargo, cuando se compararon ambas respuestas no hubo diferencia ($p = 0.1259$).

La proporción de pacientes que logró una carga viral no detectable fue significativamente mayor en el grupo A (86.11 vs 9.09%) ($p < 0.000001$) (cuadro 2).

Linfocitos CD4

La cuenta de linfocitos CD4 se incrementó en ambos grupos. En el A el promedio fue de 101 células ($p < 0.013$) y en el B, de 61 ($p < 0.035$). Sin embargo, cuando se compararon ambos grupos, no existieron diferencias significativas ($p = 0.9894$). Todos los datos anteriores se describen en el cuadro 2.

Progresión de la enfermedad, nuevos eventos y muerte

Ningún paciente del grupo A tuvo nuevos eventos. Un individuo del grupo B sufrió un nuevo episodio de neumonía por *P. carinii*. No hubo defunciones durante el seguimiento.

Efectos adversos

En el grupo al que se le suministró indinavir, 16 pacientes tuvieron trastornos gastrointestinales de leves a moderados ($p < 0.14$), pero no requirieron la suspensión del tratamiento, y uno tuvo diabetes mellitus. Seis individuos (17%) sufrieron cuadros sugestivos de litiasis urinaria ($p < 0.0001$).

En el grupo que se medicó con saquinavir tres enfermos resultaron con aftas orales, elevación de enzimas hepáticas en uno, leucopenia en otro y trastornos gastrointestinales leves en cinco; en ningún caso se requirió suspender el tratamiento. Ningún paciente tuvo cuadros de litiasis.

Discusión

Hasta el momento son pocos los ensayos clínicos que comparan tratamientos antirretrovirales altamente activos con inhibidores de las proteasas en enfermos sin tratamiento previo.¹⁶

Los resultados de este estudio muestran una disminución de la carga viral en ambos esquemas; sin embargo, ésta es más importante en el grupo A en el que se alcanzaron niveles no detectables de carga viral en más del 80% de los pacientes, en comparación con el 9% de los tratados con el esquema B.

En reportes previos se indica que con el uso de indinavir se ha logrado obtener una respuesta del 31 al 80;^{2,11} sin embargo, el seguimiento en la mayoría de los casos fue de 48 semanas, y en otros no se precisan los esquemas de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.¹²

La respuesta observada en el grupo B es menor que el 48% reportado por Wit y col,¹⁰ pero similar a los resultados del estudio Eurosida,¹⁶ lo cual ha justificado que en este momento se reemplace por una nueva fórmula más potente,^{13,14} con lo cual estamos de acuerdo.

En el protocolo inicial de este estudio estaba contemplado un seguimiento de 48 semanas; sin embargo, el análisis secuencial de los resultados mostró una diferencia muy evidente a favor del grupo con indinavir a las 24 semanas, por lo cual se decidió concluir el estudio.

El incremento en los linfocitos CD4 fue similar en ambos grupos y se encuentran dentro de los rangos reportados en la literatura mundial.^{12,14,16}

El 17% de los enfermos a los que se les suministró indinavir tuvieron cuadros de litiasis urinaria, lo cual está dentro de lo referido por otros autores (del 4 - 19% según el área climática);^{11,19} sin embargo, no fue necesario suspender el medicamento, ya que los episodios fueron de corta duración y se resolvieron de manera espontánea. Por lo tanto, es necesario reforzar la ingestión de líquidos en cada consulta y reconocer que este cuadro tiene una evolución benigna en la mayoría de los casos y un tratamiento sintomático puede ser suficiente.^{11,19}

Sólo un enfermo del grupo total (saquinavir) tuvo un nuevo episodio de neumonía por *Pneumocystis carinii*, lo cual pudiera explicarse por el tiempo de seguimiento en nuestro estudio; sin embargo, hay autores que sugieren que una reducción "leve" de la carga viral puede disminuir la citopatogenicidad del virus.^{17,18}

Cuadro 1. Características demográficas de la población del estudio

	<i>Indinavir</i>		<i>Saquinavir</i>		<i>p</i> Número	<i>Total</i>	
	Número	%	Número	%			%
	36	52	33	48	0.722	69	100
<i>Sexo</i>							
Mujer	5	14	2	6	0.466	7	10
Hombre	31	86	31	94		62	90
<i>Edad</i>							
Media ± DE	36.2 ± 8.7		33.8 ± 6.6		0.191	35 ± 7.8	
Rango	17-54		24-56			17-56	
<i>Riesgo</i>							
Bisexual	8	22	7	21	0.279	15	22
Hemotransfusión	1	3	1	3		2	3
Heterosexual	5	14	2	6		7	10
Homosexual	22	61	23	70		45	65
<i>Estadio clínico</i>							
A1	3	8	0	0	0.539	3	4
A2	10	28	7	21		17	25
A3	7	19	8	24		15	22
B1	0	0	0	0		0	0
B2	0	0	1	3		1	1
B3	3	8	10	30		13	19
C1	0	0	0	0		0	0
C2	0	0	0	0		0	0
C3	13	36	7	21		20	29
<i>CD4 cel/mm³</i>							
Media ± DE	178 ± 165		155 ± 94		0.485	167 ± 135	
Mediana	153		129			135	
Rango	3-699		14-395			3-699	
<i>CD4 cel/mm³</i>							
< 50	8	22	4	12	0.891	12	17
51-200	14	39	18	55		32	46
201-400	10	28	10	30		20	30
> 400	4	11	1	3		5	7
<i>Carga viral</i>							
Media ± DE	170,483 ± 215,394		165,279 ± 220,447		0.986	167,994 ± 216,231	
Mediana	59,500		91,703			72,000	
Rango	1,400-820,000		400-930,000			400-930,000	
<i>Log¹⁰</i>							
Media	5.23		5.22		0.9797	5.23	
Mediana	4.77		4.96			4.86	
Rango	3.14-5.91		2.60-5.96			2.60- 5.96	
CV no detectable	0	0	3	9.1		3	4.3

CV: carga viral.

Cuadro 2. Cambios en los linfocitos CD4+, carga viral y proporción de no detectables

	Basal			24 semanas		
	CD4+	CV	ND n (%)	CD4+	CV	ND n (%)
Indinavir	178	5.2	0 (0)	279 ^a	3.5 ^b	31 (86.1) ^c
Saquinavir	155	5.2	3 (9.1)	216 ^d	4.6 ^e	3 (9.1)

Media de CD4+ (cel/mm³)

Media de carga viral en log₁₀ (copias/mL)

a: diferencia de CD4+ grupo indinavir $p = 0.01391$.

b: diferencia de carga viral grupo indinavir $p = 0.0214$.

c: $p < 0.0001$.

d: $p = 0.03499$.

e: $p = 0.4656$.

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento antirretroviral con el esquema de indinavir, zidovudina y lamivudina reduce la carga viral a concentraciones no detectables en la mayoría de los pacientes infectados con el VIH y sin tratamiento previo. Esta combinación es segura y efectiva y, a pesar de la frecuencia de litiasis urinaria, no se requirió la suspensión del tratamiento. Se sugiere que esta combinación se considere dentro del esquema de primera línea en el tratamiento del paciente con SIDA sin tratamiento previo.

REFERENCIAS

1. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A, *et al.* Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir zidovudine, and zalcitabine. *N Engl J Med* 1996;334:1011-7.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
3. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: Recommendations of an international panel. *JAMA* 1996;276:146-54.
4. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1997;277:1962-9.
5. Coombs RW, Welles SL, Hooper C, Reichelderfer PS, D'Aquila RT, Japour AJ, *et al.* Association of plasma human immunodeficiency virus type-1 RNA level with risk of clinical progression in patients with advanced infection. *J Infect Dis* 1996;174:704-12.
6. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoti S, *et al.* Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS: Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-

- 31.
7. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338:1281-92.
8. Dietrich MA, Butts JD, Raasch RH. HIV-protease inhibitors: A review. *Infect Med* 1999;16:716-38.
9. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-17):1-19.
10. Wit FWNM, van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurriaans S, Nauta K, Steingrover R, *et al.* Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: One-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1- infected persons. *J Infect Dis* 1999;179:790-8.
11. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
12. Horban A, Higersberger J, Pulik P, Bakowska E. Assessment of combined triple antiretroviral therapy with indinavir and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) in routine clinical practice. In: Program and abstracts of the Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection; October 23-27, 1999; Lisbon, Portugal. Abstract 502.
13. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1998;280:78-86.
14. Cohen JWTS, Schuurmann R, Richter C, Burger D, Koopmans PP, Hamann D, *et al.* Randomized trial comparing saquinavir-SGC versus indinavir as part of triple therapy: 48 weeks data on efficacy and safety. In: Program and abstracts of the Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infections; October, 23-27 1999; Lisbon Portugal. Abstract 601.
15. Squires KE. An open-label, randomized, comparative study of stavudine (d4T) + lamivudine (3TC) + indinavir (IDV) versus zidovudine (ZDV) + 3TC + IDV in treatment of HIV-infected patients: Start I. In: Program and abstracts of the 39th ICAAC; September 26-29, 1999, page 471, San Francisco. Abstract 506.
16. Kirk O, Mocroft A, Bruun JN, Hemmer R, Clotet B, Miller V, *et*

- al.* A comparison of virological, immunological, and clinical response in patients starting ritonavir, saquinavir, or indinavir. Results from the EuroSIDA Study. In: Program and abstracts of the Seventh European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection; October, 23-27 1999; Lisbon Portugal. Abstract 213.
17. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4 cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998;351:723-4.
 18. Cohen J. Failure isn't what it used to be... but neither is success. *Science* 1998;279:1133-4.
 19. Kovach DA, Smead J. Increased incidence of indinavir-associated nephrolithiasis in warm climate. Program and abstracts of the 38th ICAAC; September 24-27, 1998; San Diego. Abstract 1-59.
 20. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
 21. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Cofax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent decline in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* 1999;179:717-20.
 22. DHHS Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV1 Infection. Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. May 5, 1999.

Artículo original

Uso temprano (día +1) o tardío (día +7) del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con leucemia aguda después de la quimioterapia intensiva

Manuel Antonio López Hernández,* Elvia Jacobo Medrano,* Martha Alvarado Ibarra*

Resumen

Antecedentes: aunque la duración de la neutropenia es variable (ocho a 21 días) el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con neoplasias y neutropenia secundaria a quimioterapia se ha relacionado con una recuperación de los granulocitos en menor tiempo.

Objetivo: conocer el tiempo en que los neutrófilos recuperan de 0 a $> 0.5 \times 10^9/L$, en los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia intensiva a quienes se les administra el factor estimulante de colonias de granulocitos a partir del día +1 o +7.

Material y métodos: se incluyeron pacientes de cualquier edad con leucemia aguda y tratados con quimioterapia intensiva. De manera aleatoria un grupo recibió el factor estimulante de colonias de granulocitos a partir del día +1, después de la quimioterapia y el otro, a partir del día +7. Se contaron los días posquimioterapia necesarios para obtener neutrófilos de $0.5 \times 10^9/L$. Se compararon el número de episodios de neutropenia febril; la duración de cada uno de ellos; la frecuencia de las defunciones por la infección y los costos monetarios.

Resultados: durante el año 2001 se estudiaron 20 pacientes en cada grupo y no hubo diferencia estadística entre ellos en cuanto a la edad, el sexo, el tipo de leucemia o la intensidad de la quimioterapia. Los días con neutropenia fueron de 11 y 13; el número de pacientes con neutropenia febril fue de 9 y 13; su duración fue de 7 y 7 días y las defunciones fueron 3 y 1. En el análisis estadístico el valor de $p > 0.07$. El costo, en cuanto a los medicamentos fue 1.5 veces mayor en el grupo que inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1.

Conclusiones: el suministro del factor estimulante de colonias de granulocitos después de quimioterapia intensiva es tan efectivo a partir de día +1 como del +7. Los costos son mayores en el primer caso.

Palabras clave: factor estimulante de colonias, leucemia aguda.

Introducción

Los factores de crecimiento hematopoyético, también llamados citocinas, son los reguladores de la proliferación,

Abstract

Background: Even when neutropenia duration varies (from 8 to 21 days), the use of granulocytes colony stimulant factor in patients with neoplasms and neutropenia due to chemotherapy has been related to recovery granulocytes in less time.

Objective: To know the time in which neutrophils recovers from 0 to $> 0.5 \times 10^9/L$, in patients with acute leukemia that receive intensive chemotherapy and granulocytes colony stimulant factor, starting from day +1 or +7.

Material and methods: Patients of any age, with acute leukemia, managed with intensive chemotherapy. In an aleatory way, a group received granulocytes colony stimulant factor starting from the day +1, after the chemotherapy and the other group started from the day +7. There were counted the necessary days, postchemotherapy, to obtain neutrophils of $0.5 \times 10^9/L$. We compared the number of episodes of febrile neutropenia; duration of each one of these episodes; frequency of deaths for infection and the monetary costs.

Results: During the year 2001, twenty patients were studied in each group, without statistic difference, between both groups, in age, sex, leukemia type or intensity of the chemotherapy. The days with neutropenia were 11 and 13; the number of patient with febrile neutropenia was of 9 and 13; their duration was of 7 and 7 days and the deaths were 3 and 1. On statistical analysis $p > 0.07$. The cost was 1.5 times more expensive in the group of granulocytes colony stimulant factor that started in the day +1.

Conclusions: The administration of granulocytes colony stimulant factor after intensive chemotherapy is equally effective starting from day +1 or +7. The costs are bigger in the first case.

Key words: Colony stimulants factors, acute leukemia.

diferenciación y maduración de los progenitores hematopoyéticos y de la supervivencia y función de las células sanguíneas maduras.¹ Entre éstos se encuentra el factor

estimulante de colonias de granulocitos, que es el regulador fisiológico de la producción y función de los neutrófilos. Es un polipéptido glucosilado de 19 Kd que consta de 177 aminoácidos, producido por los monocitos, los macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales. Sus acciones se manifiestan en los progenitores granulocíticos (UFC-G) e incluyen la maduración celular, la liberación de los neutrófilos de la médula ósea a la sangre periférica y la activación de sus funciones (quimiotaxis, generación de superóxido, fagocitosis y eliminación microbiana).^{1,2} Los factores de crecimiento se han utilizado ampliamente en la movilización de células tallo con propósitos de trasplante alogénico o autólogo; en el manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia y después del trasplante de la médula ósea. Se han empleado con menos frecuencia en otros tipos de neutropenia, como la congénita,³ la cíclica o la crónica, y en la concomitante con otras afecciones (mieloma múltiple, anemia aplásica, leucemia aguda mielóide, síndrome mielodisplásico).¹

Aunque la duración de la neutropenia es variable (8 a 21 días), el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con neoplasias y neutropenia secundaria a quimioterapia, se ha relacionado con una recuperación de los granulocitos en menor tiempo⁴ si se compara con un grupo control. Esta recuperación permite diferentes beneficios: es posible cumplir los programas de quimioterapia en cuanto a la intensidad de la dosis^{5,6,7} y a la puntualidad de los ciclos.^{8,9,10} Paralelamente, disminuye la frecuencia de los eventos infecciosos⁹ y la duración de los episodios de neutropenia febril.^{11,12}

En el caso del empleo del factor estimulante de colonias de granulocitos en el autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica, el obvio propósito es recuperar las cifras de los neutrófilos en el menor tiempo posible, después de la infusión de dichas células. La idea inicial es que la recuperación es más pronta si el factor estimulante de colonias de granulocitos se inicia inmediatamente después del trasplante. No obstante, en distintos estudios, se informa que el tiempo de recuperación es semejante, independientemente del día postrasplante en que se inicie el factor

estimulante de colonias de granulocitos (+1 a +7).^{13,14}

El momento en que el factor estimulante de colonias de granulocitos debe iniciarse, con resultados semejantes en cuanto a la magnitud y tiempo de recuperación de los neutrófilos, tiene implicaciones médicas y económicas. En un informe reciente¹⁵ se sugiere principiar la aplicación en los días +1 a +3 después de la quimioterapia. Los resultados en el autotrasplante indican la posibilidad de reducir los días de administración del factor estimulante de colonias de granulocitos con resultados comparables, empezando después del día +3.

El objetivo central de este estudio es conocer el tiempo en que la cantidad de los neutrófilos se recupera en los pacientes con leucemia aguda que han recibido quimioterapia intensiva y a quienes se les suministra factor estimulante de colonias de granulocitos a partir del día +1 o +7.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, durante el año 2001.

Se incluyeron adultos y niños de cualquier edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica o mieloblástica, después de haber recibido quimioterapia intensiva. Todos firmaron una carta de consentimiento para ser incluidos en el estudio.

Los criterios de exclusión comprendieron: pacientes con intolerancia conocida al factor estimulante de colonias de granulocitos o con infección al concluir la quimioterapia. Los criterios de eliminación fueron la intolerancia al factor estimulante de colonias de granulocitos, la negativa a continuar en el estudio o la defunción por causa ajena al uso del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Se establecieron dos grupos, mediante números aleatorios. El grupo A inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos el día +1 después de la quimioterapia; el grupo B comenzó a partir del día +7. En ambos grupos las dosis para adultos fueron 300 mcg/día y en los niños, de 150 mcg/día, ambos por vía subcutánea.

Se realizó la cuenta de leucocitos y de neutrófilos cada tercer día. La aplicación del factor estimulante de colonias de granulocitos se suspendió cuando se obtuvieron cuentas de neutrófilos superiores a $0.5 \times 10^9/L$, en dos determinaciones consecutivas. Los pacientes en quienes apareció neutropenia febril se incluyeron en un programa de

* Servicio de hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Manuel A. López Hernández. San Sebastián 44, Col. Chimalistac, 01070, México, DF. E-mail: lopema@prodigy.net.mx
Recibido: junio, 2002. Aceptado: julio, 2002.

antibióticos que se describe enseguida. Las metas del estudio fueron:

- Tiempo en el que el factor estimulante de colonias de granulocitos (suministrado a partir del día +1 ó +7 posterior a la quimioterapia) aumenta la cifra de los neutrófilos a más de $0.5 \times 10^9/L$ neutrófilos.
- Número de episodios de neutropenia febril en cada grupo.
- Días de duración de los episodios de neutropenia febril en cada grupo.
- Frecuencia de los fracasos en cada grupo durante los episodios de neutropenia febril.
- Costos en cada grupo.

Definición de eventos y variables

Quimioterapia intensiva. Para los propósitos del estudio, los esquemas de quimioterapia considerados intensivos fueron seleccionados de distintos protocolos instrumentados en el Servicio para el tratamiento de leucemias agudas linfoblástica y no-linfoblástica en niños y adultos. Según se señala, algunos se proporcionan en inducción y otros después (posremisión), pero no representan el programa terapéutico completo.

Leucemia aguda linfoblástica (niños)

Inducción

Día 0: daunorrubicina 120 mg/m² SC infusión de 48 horas.
Día 2: ciclofosfamida 1,200 mg/m² SC IV en bolo.
Días 2, 9, 16 y 23: vincristina 1.5 mg/m² SC IV.
Hasta el día 28: prednisona, 60 mg/m² SC.

Posremisión

Ara C 1.5 g/m² SC IV cada 12 h (8 dosis).

Posremisión

Día 1: daunorrubicina 40 mg/m² SC IV infusión de 48 h.
Día 3, 4, y 5: ara C 100 mg/m² SC IV al día.
Día 3, 4, y 5: mercaptopurina 50 mg/m² SC VO al día.

Leucemia aguda linfoblástica (adultos)

Inducción

Día 0: daunorrubicina 120 mg/m² SC, vía endovenosa, para infusión de 48 horas.

Día 2: ciclofosfamida 750 mg/m² SC, IV en bolo

Días 2, 9, 16, 23: vincristina 2 mg, vía endovenosa, en bolo.

Semanas 1 y 3: prednisona 100 mg/m² SC/día, vía oral.

Posremisión:

Ara C 2 g/m² SC/ IV cada 12 h (8 dosis)

Posremisión

Días 1, 2 y 3: VP-16 150 mg/m² SC IV, infusión de 1 h

Días 1, 2, y 3: ara C 300 mg/m² SC IV, en bolo al término del VP-16.

Leucemia aguda no linfoblástica (niños)

Inducción

Días 1 a 7: ara C 100 mg/m² SC, infusión de 24 horas.

Días 1 a 3: idarubicina 12 mg/m² SC IV, en bolo cada 24 horas o mitoxantrona 12 mg/m² SC IV, en bolo.

Posremisión

Días 1 y 2: ara C 1.5 g/m² SC, infusión de 4 h, cada 12 h.

Día 1: idarubicina 12 mg/m² SC IV, en bolo.

Posremisión

Días 1 a 5: ara C 100 mg/m² SC IV, en infusión de 24 h.

Día 1: ciclofosfamida 1 g/m² SC IV, en bolo

Posremisión

Día 1 a 5: ara C 100 mg/m² SC, infusión de 24 hrs.

Día 1: idarubicina 12 mg/m² SC IV, en bolo o mitoxantrona 12 mg/m² SC IV, en bolo.

Leucemia aguda no linfoblástica (adultos)

Inducción

Días 1 a 7: ara C 100 mg/m² SC, infusión de 24 h.

Día 1 a 3: idarubicina 12 mg/m² SC IV, en bolo cada 24 h.

Posremisión

Día 1 a 4: ara C 1.5 g/m² SC, infusión de 4 h, cada 12 h.

Día 1-2: etopósido 250 mg/m² SC, infusión de 4 h, cada 24 h.

Posremisión

Día 1 a 4: ara C 2 g/m² SC infusión de 4 h, cada 12 h.

Día 1-2: idarubicina 12 mg/m² SC IV, en bolo cada 24 h.

Programa de antibióticos para neutropenia febril

Los pacientes se incluyeron cuando la cuenta de neutrófilos fue inferior a $1.0 \times 10^9/L$ y/o tenían fiebre de 38 °C o más y/o foco infeccioso evidente. Se tomaron cultivos de los sitios probables de infección y telerradiografía de tórax. La administración de antibióticos fue:

- Amikacina (15mg/kg/d) en infusión de 24 h y ceftriaxona (50 mg/kg/d), dividida en tres dosis.
- Cuando la fiebre persistió más de 72 horas se agregó vancomicina (30mg/kg/d).

- Cuando la fiebre persistió después de siete días de tratamiento se agregó anfotericina B (1mg/kg/d).
- Se consideró éxito cuando la fiebre desapareció durante 96 horas continuas, antes de 15 días y sin persistir el foco infeccioso aparente.

El análisis estadístico se realizó con el programa EPI 6 04. Las distintas pruebas inferenciales se consideraron significativas cuando la *p* fue de 0.05 o menos.

Resultados

El total de pacientes estudiados fue de 40, 20 en cada grupo. La media de la edad fue de 18 años, con límites de 2 a 68. Diecinueve eran del sexo femenino y 21 del masculino. Se encontraron 27 casos de leucemia aguda linfoblástica y 13 de leucemia aguda no linfoblástica. El tratamiento de inducción a la remisión se indicó en 20 casos y el de posremisión en otros tantos. Cuando se compararon estas variables entre los dos grupos no se encontró ninguna diferencia estadística (cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación de los datos iniciales entre ambos grupos del estudio

Variable	Grupo A	Grupo B	p =
Edad (límites, media)	3-68, 19	1-51, 18	0.90
Sexo (F/M)	11/9	8/12	0.52
LAL	14	13	0.73
LAM	6	7	0.73
En inducción	13	7	0.11
En posremisión	7	13	0.11

LAL: leucemia aguda linfoblástica.

LAM: leucemia aguda no linfoblástica.

Grupo A: inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1 posquimioterapia.

Grupo B: inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +7 posquimioterapia.

En el conjunto de pacientes (grupos A y B), la duración de la neutropenia hasta la elevación de los neutrófilos a $> 0.5 \times 10^9/L$, sucedió entre los días 6 y 19, con una media a los 12 días después de concluida la quimioterapia. El factor estimulante de colonias de granulocitos se administró durante 7 a 19 días, con una media de 12 días; en el grupo A, como media, se aplicó durante 12 días y en el B durante siete. Hubo 22 casos de neutropenia febril (55%). La infección sucedió entre los días 2 a 12 después de la quimioterapia, con una media de 7.2 días. La duración de la neutropenia febril fue 5 a 12 días, con una media de 7 días. Hubo cuatro defunciones durante la neutropenia febril (18%), tres ocurrieron

en inducción y una en posremisión.

La comparación de estas variables entre los dos grupos se muestra en el cuadro 2; no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Los costos, en cuanto a los medicamentos, fueron 1.5 mayores en el grupo A ($p = 0.01$).

De todas las variables iniciales en ambas ramas (cuadro 1) sólo se encontró influencia pronóstica cuando la quimioterapia se usó al principio (inducción) o después (posremisión) de la enfermedad. El número de casos con neutropenia febril en la inducción fue de 14 y en la posremisión de 4 ($p = 0.004$); los días de administración del factor estimulante de colonias de granulocitos en la inducción fueron de 12 y en la posremisión de 9 ($p = 0.03$).

Cuadro 2. Comparación de los principales resultados entre uno y otro grupo del estudio

Resultados	Grupo A	Grupo B	p =
Días con neutropenia	11	13	0.07
Pacientes sin neutropenia febril	9	13	0.20
Pacientes con neutropenia febril	11	7	0.20
Duración de la neutropenia febril*	7	7	0.43
Defunciones por neutropenia febril	3	1	0.48

Grupo A: inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1 posquimioterapia.

Grupo B: inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +7 posquimioterapia.

* Duración media de cada episodio.

Discusión

Ambos grupos son estadísticamente comparables en todos los datos iniciales que determinaron su inclusión en el estudio, como la edad, el sexo, el tipo de leucemia y la fase terapéutica en la que se suministró la quimioterapia.

De estas variables sólo la fase de inducción tuvo un valor pronóstico como dato aislado, independientemente del grupo de estudio, y hubo una mayor frecuencia de neutropenia febril y más días de duración con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos. Este hallazgo se relaciona con la existencia de una alta carga tumoral, mal estado general del paciente y ausencia de precursores hematopoyéticos normales en la médula ósea, donde las citocinas pueden actuar para producir neutrófilos. El tipo de quimioterapia de inducción no influyó, lo que es explica-

ble ya que las dosis y el tipo de los antineoplásicos usados en los casos de leucemia aguda linfoblástica o no linfoblástica tienen un efecto mielosupresor comparable.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los días con neutropenia, la frecuencia de los episodios de neutropenia febril, la duración o el destino de los mismos cuando se compararon ambos grupos. La *p* con mayor significancia (0.07) fue la de la duración de la neutropenia: dos días menos en el grupo que inició con el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1; esta eventual diferencia, sin embargo, no tuvo ninguna relación con el número de infecciones, la duración de las mismas o su destino. En los resultados de este estudio no se encontró evidencia que justifique iniciar la aplicación del factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1 posquimioterapia.

Las observaciones obtenidas son comparables con las informadas recientemente en un estudio donde se usó el factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1 o +7, después de la quimioterapia previa a autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁶ En un artículo publicado hace diez años,¹⁷ cuando comenzaba a extenderse el uso clínico de los factores estimulantes de colonias, se informó que el factor estimulante de colonias de granulocitos suministrado por periodos cortos (a partir del día +7 hasta el +13) y después de busulfano a 25 mg/m² SC tiene el mismo efecto en la recuperación de los neutrófilos que si se administra por periodos largos, desde el día +1 a +13. Aparentemente, esta observación no se recuerda con la frecuencia necesaria.

La explicación para la falta de efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos en los primeros días después de la quimioterapia tiene varios aspectos. La expresión de los receptores para el factor estimulante de colonias de granulocitos existe básicamente en los progenitores mieloides y no en las células progenitoras hematopoyéticas.¹⁸ Al avanzar la maduración de los progenitores mieloides se incrementa a varios cientos (480 a 1,200) la cantidad de receptores para el factor estimulante de colonias de granulocitos en cada célula y la proliferación de las células granulocíticas aumenta en relación directa.¹⁹ Estas observaciones indican que después de una quimioterapia mielosupresora es necesario que se generen precursores mieloides con receptores para el factor estimulante de colonias de granulocitos que permitan el reclutamiento, la proliferación y la maduración de los granulocitos. La existencia

de dichos precursores mieloides no es abundante durante la primera semana posquimioterapia.

En este estudio no se advirtió ninguna ventaja en iniciar la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos en el día +1, aunque sí se eleva innecesariamente el costo de la atención. La pertinencia de tener en cuenta el costo que representa el empleo del factor estimulante de colonias de granulocitos se ha abordado en diferentes ámbitos.²⁰ En los últimos años se ha producido una gran inquietud por los gastos, muchas veces superfluos, que elevan el costo de la atención médica. Por lo tanto, se concluye que el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos y otras citocinas, además de utilizarse en casos cada vez mejor seleccionados,¹⁵ debe ajustarse a criterios racionales en cuanto al tiempo de administración.

REFERENCIAS

1. Quesenberry PJ, Colvin GA. Hematopoietic stem cells, progenitor cells and cytokines. In: Williams hematology. Sixth ed. New York: McGraw-Hill, 2001:153-174.
2. Sreena C, Osioviich H. Myeloid colony stimulating factors. Review. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:984-8.
3. Naparstek E. Editorials: Granulocyte colony stimulating factor, congenital neutropenia, and acute myeloid leukemia. N England J Med 1995;333(8):2-4.
4. Uozumi K, Nakahara K, Takatsuka Y, et al. Granulocyte colony stimulating factor in combination with chemotherapy for adult T cell leukemia. Leukemia & Lymphoma 1998;29(3):407-14.
5. Clarke V, Dunstan F, Webb D. Granulocyte colony stimulating factor ameliorates toxicity of intensification chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Medical and Pediatric Oncology 1999;32:331-5.
6. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, Mandelli F. A controlled study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. N Eng J Med 1995; 332 (25): 225-30.
7. Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, et al. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. British Journal of Haematology 1998;102(3):678-83.
8. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, Riehm H. Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996;87(8): 3143-50.
9. Rusthoven J, Bramwell V, Stephenson B. Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of cancer. Cancer Prev Control 1998;2(4):179-90.
10. Ogawara M. Problems and recommendations for use of G-

- CSF in lung cancer patients with neutropenia after chemotherapy. *Gan to Kagaku Ryoho* 1997;24(3):439-44.
11. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: A multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(1):31-38.
 12. López-Hernández MA, Jiménez-Alvarado R, Borbolla-Escoboza R, *et al.* Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de la neutropenia febril. *Gac Med Mex* 2000;136(2):99-105.
 13. Ojeda E, García Bustos J, Aguado MJ, *et al.* A prospective randomized trial of granulocyte colony stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:601-7.
 14. Jansen J, Thompson EM, Hanks S, *et al.* Haemopoietic growth factor after autologous peripheral blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1251-6.
 15. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, *et al.* 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *Clin Oncol* 2000;18(20):3558-85.
 16. Sobrevilla-Calvo P, Zinser SJW, Lara MFU, Acosta BA, Calderon FE. Delayed administration of G-CSF until day +7 after autologous peripheral blood stem cell transplant is as effective in accelerating hematopoietic as day 0. *Rev Invest Clin* 2002;54(1):51-56.
 17. Davis I, Morstyn G. Granulocyte colony-stimulating factor: Biology and clinical applications. In: *Haematopoietic growth factors*. First ed. United Kingdom: Gardiner-Caldwell Communications, 1992:67-77.
 18. Tsuji K, Ebihara Y. Expression of G-CSF receptor on myeloid progenitors. *Leuk Lymphoma* 2001;42(6):1351-7.
 19. Kyas U, Pietsch T, Welte K. Expression of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils from patients with severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia. *Blood* 1992;79(5):1144-7.
 20. Bennett CL, Hynes D, Godwin J, Stinson TJ, Golub RM, Appelbaum FR. Economic analysis of granulocyte colony stimulating factor as adjunct therapy for older patients with acute myelogenous leukemia (AML): Estimates from a southwest oncology group clinical trial. *Cancer Invest* 2001;19(6):603-10.

Artículo original

Estudio *in vitro* de 7,097 cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Klebsiella* en infecciones de las vías urinarias en un periodo de cinco años (1995-2000)

Octavio Novoa Frías,* Cynthia Villarreal Garza,** Marina Durán Castillo,** Joaquín Zúñiga Ramos,*** Julio Granados A****

Resumen

Antecedentes: a pesar de que anteriormente el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias eran relativamente sencillos, su manejo se ha complicado debido a la alta tasa de resistencia a los antimicrobianos utilizados con frecuencia para su tratamiento.

Objetivo: determinar la frecuencia de los microorganismos en infecciones de las vías urinarias ambulatorias e intrahospitalarias en un centro hospitalario de tercer nivel de la Ciudad de México, determinar la sensibilidad a dos aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) y, finalmente, analizar la tendencia de la resistencia antimicrobiana para gentamicina y amikacina en el periodo de cinco años (1995-2000).

Material y métodos: las muestras de orina se analizaron mediante microscopía de contraste de fases y examen microbiológico. Las bacterias causales se identificaron en el equipo AutoScan y la susceptibilidad a la amikacina y la gentamicina se determinó por el método de difusión en agar. Las pruebas estadísticas incluyeron análisis multivariado, chi al cuadrado y exacta de Fisher.

Resultados: se aislaron 7,097 cepas de pacientes con infecciones de las vías urinarias. De las infecciones de las vías urinarias adquiridas en forma ambulatoria, la cepa más común fue *E. coli* (2,327) con 96% de sensibilidad a la amikacina y 84% a la gentamicina, seguida por *Klebsiella* (235) con 90% de sensibilidad para amikacina y 83% para gentamicina. En los pacientes hospitalizados con infecciones de las vías urinarias, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *E. coli* (1,885 cepas) con 93% de sensibilidad a la amikacina y 81% a la gentamicina. La segunda cepa aislada con más frecuencia fue *P. aeruginosa*, con sensibilidad del 79% a amikacina y 57% a gentamicina. En el periodo de cinco años se observó aumento de la resistencia a la gentamicina de 9 al 23%, mientras que para la amikacina permaneció inferior al 10%. En las infecciones de las vías urinarias intrahospitalarias, la resistencia a la gentamicina aumentó del 14 al 31% y para la amikacina llegó a ser incluso del 16% en el mismo lapso de cinco años.

Conclusiones: los patrones de resistencia a la amikacina en México son inferiores a los encontrados para la gentamicina y su

Abstract

Background: In spite of diagnosis and treatment of urinary tract infections were relatively simple, their management has become complicated due to the high rate of resistance to antimicrobial drugs frequently used for their treatment.

Objective: To determine the frequency of bacterial organisms and the antimicrobial resistance pattern to amikacin and gentamicin in ambulatory and nosocomial urinary tract infection isolates in a tertiary care facility in a five year period.

Material and methods: The urine samples were analyzed by phase contrast microscopy and microbiologic examination. The causal bacteria were identified using AutoScan; susceptibility to amikacin and gentamicin were determined by the agar diffusion method. The statistical significance of the associations was determined using multivariate analysis, X 2 test, and Fisher exact test.

Results: 7,097 bacterial strains were isolated from UTI. In the ambulatory group the most common isolate was *E. coli* (2,327) with a 96% sensibility for amikacin and 84% for gentamicin, followed by *Klebsiella* (235) with a 90% sensibility for amikacin and 83% for gentamicin. In the nosocomial group, the most common bacterial isolate was *E. coli* (1,885 strains) with a 93% sensibility for amikacin and 81% for gentamicin, followed by *P. aeruginosa* with a 79% sensibility for amikacin and 57% for gentamicin. In the five years period studied the resistance pattern for gentamicin increased from 9 to 23%, while the resistance pattern of amikacin continued less than 10%. In the nosocomial group the resistance for amikacin increased from 14% to 31% while the resistance for amikacin was 16%.

Conclusion: The resistance patterns of bacterial isolates from UTI are less for amikacin compared with gentamicin and this

tendencia permanece relativamente baja a través de los años. Este estudio sugiere que tanto para los pacientes ambulatorios como para los hospitalizados con infecciones de las vías urinarias, la amikacina sigue siendo una buena opción terapéutica.

Palabras clave: infección de las vías urinarias, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*.

Introducción

Las infecciones de las vías urinarias originan la consulta médica ambulatoria de más de ocho millones de personas y de más de 100,000 hospitalizaciones por año en Estados Unidos.¹ A pesar de que anteriormente el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias eran relativamente sencillos, su manejo se ha complicado debido a la alta tasa de resistencia a los antimicrobianos que con frecuencia se utilizan para su tratamiento. Debido a lo anterior, es de suma importancia conocer en cada país la prevalencia de la resistencia antimicrobiana en los patógenos aislados con más frecuencia y, con ello, establecer patrones de tratamiento y prevención.^{2,3}

En este sentido, el buen uso de los aminoglucósidos constituye una herramienta muy importante en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias gramnegativas, micobacterias, estafilococos y enterococos.⁴ Los aminoglucósidos son bactericidas potentes que inhiben la síntesis proteica al unirse a subunidades ribosomales. Existen algunas enzimas que acetilan los grupos amino y fosforilan o incorporan el grupo adenilo a los grupos hidroxilo, modificando la estructura molecular de los aminoglucósidos e impidiendo su actividad.

Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos coexistentes en las distintas poblaciones bacterianas pueden dar lugar a diferentes patrones de resistencia entre los mismos tipos de patógenos, así como entre los diferentes tipos de aminoglucósidos. Así, por ejemplo, la amikacina, a diferencia de la gentamicina, no ha mostrado incremento significativo de su patrón de resistencia durante los últimos diez años;^{4,5,6} esto se debe a que es menor la afectación por

tendency has been constant in a five year period. This study supports the utility of amikacin for treating ambulatory and nosocomial UTI.

Key words: urinary tract infections, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*.

las enzimas modificadoras, comparada con otros aminoglucósidos, como la gentamicina. Desde el punto de vista clínico, esto es evidente al observarse que conforme más se usa la gentamicina, más se incrementa la resistencia bacteriana, en particular entre los pacientes hospitalizados. Cuando la gentamicina se cambia por otro aminoglucósido (por ejemplo, amikacina) el grado de resistencia disminuye,⁷ por lo que resulta primordial vigilar continuamente la frecuencia y el grado de resistencia de estos antibióticos dentro del propio hospital, como en las distintas regiones geográficas de cada país. Un escenario muy diferente lo constituyen las infecciones urinarias a nivel ambulatorio, por lo que el propósito de este estudio consistió en:

Determinar la sensibilidad de dos aminoglucósidos en un centro hospitalario de la Ciudad de México.

Determinar la frecuencia de los microorganismos en infecciones de las vías urinarias ambulatorias e intrahospitalarias.

Comparar la actividad *in vitro* de la gentamicina y la amikacina contra cepas bacterianas más comunes aisladas de dos grupos de pacientes: 1) con infección de las vías urinarias adquiridas de manera ambulatoria y 2) infecciones de las vías urinarias adquiridas dentro del hospital.

Analizar la tendencia de la resistencia antimicrobiana para la gentamicina y la amikacina, en un periodo de cinco años (1995-2000), en infecciones de las vías urinarias.

Material y métodos

De 1995 al año 2000, el personal técnico del Laboratorio de Microbiología del CHNSD obtuvo, en los servicios de hospitalización y consulta externa, muestras de orina de pacientes adultos (márgenes de edad 15 a 92 años) y de niños de un mes a 14 años. Para esto, utilizó un método de recolección estándar: previo aseo con solución salina estéril de los genitales externos y desechando el primer chorro de orina y obteniendo la siguiente porción (adultos y niños continentes) en un frasco de boca ancha estéril o en bolsas recolectoras estériles para orina (en pacientes no continentes). La muestra de orina obtenida se procesó de inmediato (antes de 60 minutos) o, en su defecto, se mantuvo en refri-

* Director técnico del Laboratorio del Nuevo Sanatorio Durango.

** Investigador asociado del departamento de inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

*** Investigador asociado del Instituto de Enfermedades Respiratorias.

**** Investigador titular del departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán.

geración (2-8 grados Celsius) durante un lapso no mayor de dos horas antes de ser sembrada en los medios de cultivo seleccionados. Las orinas que no cumplieron con estas características de obtención y almacenamiento se excluyeron del estudio.⁸

Las muestras de orina se analizaron mediante un examen en fresco sin centrifugar y con microscopía de contraste de fases a 40X para la búsqueda de leucocitos, eritrocitos, bacterias y levaduras. El hallazgo de bacterias en la orina por este método debe ser compatible con cuentas microbiológicas mayores o iguales a 100,000 UFC/mL de orina (UFC: unidades formadoras de colonias).⁸

El examen microbiológico consistió en el estudio cuantitativo (método de dilución) de bacterias en orina, para esto se utilizaron medios de cultivo enriquecidos (Gelosa sangre: GS) y diferenciales (CLED: cisteína, lactosa deficiente de electrolitos), en los cuales se sembró la orina sin diluir y en una dilución 1:1000.

Condiciones de incubación: aerobiosis: temperatura de 35-37 grados Celsius de 18 a 24 horas.

Criterios de positividad: se consideró positivo todo cultivo que cumpliera con los siguientes criterios:

Cuentas microbiológicas mayores o iguales a 100,000 UFC/mL de orina en cultivo puro (criterio de Kass con probabilidad igual o mayor a 95% de padecer infección de las vías urinarias).

Cuentas microbiológicas mayores o iguales a 100,000 UFC/mL de orina en cultivos mixtos (dos o más bacterias), en las cuales las condiciones clínicas del paciente justifiquen que pueda existir infección mixta de las vías urinarias (pacientes ancianos, recién nacidos, pacientes con catéteres permanentes o con alguna enfermedad de base como cáncer o inmunodeficiencia).⁹

Identificación bioquímica: después que el cultivo bacteriológico de orina cumplía con el criterio de positividad, las bacterias causales de la infección de vías urinarias se identificaron por medio de métodos automatizados en el equipo AutoScan-4 (Dade- Behring) de la siguiente manera:

Grampositivas: se utilizó el panel combo número 12 de microscan (Dade-Behring) para todas las cepas problema; para las cepas de control de calidad: se usó *S. bovis* ATCC 49147 y *M. luteus* ATCC 49732 de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.¹⁰

Gramnegativas: se utilizó el panel combo número 20 de Microscan (Dade-Behring) para todas las cepas problema; para las cepas de control de calidad se usó *E. coli* ATCC

25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853 según recomendaciones del fabricante.¹¹

Susceptibilidad a los antimicrobianos: se probó la susceptibilidad a la amikacina y a la gentamicina por el método de difusión en agar de acuerdo con los documentos M2-A6, M7-A4, M100-S8, M7-A5 (Vol.2 núm. 20 NCCLS) adoptando los siguientes criterios para las cepas problema y para las de referencia:

Para enterobacterias, *Pseudomonas*, bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) y estafilococos se consideró sensible cuando el tamaño del halo con el uso de amikacina (30 mcg) era mayor o igual a 17 mm, intermedio de 15 a 16 mm y resistente menor de 14 mm; con el uso de gentamicina (10 mcg) se consideró sensible cuando el tamaño del halo era mayor o igual a 15, intermedio de 13-14 mm y resistente menor de 12.

Los enterococos se consideraron sensibles a amikacina (30 mcg) si el halo era mayor o igual a 10 mm, intermedio de 7 a 9 mm y resistente menor o igual a 6 mm. Con gentamicina no procede la prueba de sensibilidad (NPPS).

Para el control de calidad de las bacterias gramnegativas (difusión en agar: técnica NCCLS document: M100-S8 NCCLS) se utilizó amikacina (30 mcg) que fueron sensibles si el tamaño del halo era entre 19 y 26 mm y resistente entre 18 y 26 mm; para gentamicina (10 mcg) sensible entre 19 y 26 mm y resistente entre 16 y 21 mm.

Para el control de calidad para bacterias grampositivas (difusión en agar: técnica de la NCCLS Document M100-S8 NCCLS), con el uso de *S. aureus* ATCC 25923 se consideró sensible para amikacina (30 mcg) si el tamaño del halo era entre 20 y 26 mm; para gentamicina (10 mcg) si éste era entre 19 y 27 mm y resistente para gentamicina (120 mcg) con el uso de *S. faecalis* ATCC 29212 si el halo era de 16 a 22 mm.^{12,13}

Se realizó un análisis univariado y se aplicó la prueba de la chi al cuadrado o exacta de Fisher para analizar las diferencias entre variables.

Resultados

En el periodo comprendido entre 1995 y el año 2000, en un hospital privado de tercer nivel, ubicado en la Ciudad de México, se aislaron 7,097 cepas provenientes de pacientes con infecciones de las vías urinarias. De éstas, 3,337 cepas correspondieron a pacientes ambulatorios y 3,760 a pacientes hospitalizados.

De las infecciones de vías urinarias adquiridas de for-

ma ambulatoria, la cepa más común fue *E. coli* (2,327), seguida por *Klebsiella* (235). El resto de los gérmenes aislados y sus frecuencias se muestran en el cuadro 1. Como puede verse en dicho cuadro, la sensibilidad *in vitro* a la amikacina fue de 96%, mientras que para la gentamicina fue de 84%. Con respecto a *K. pneumoniae* la sensibilidad *in vitro* para la amikacina fue de 90%, mientras que para la gentamicina fue del 83%; la diferencia de sensibilidad antimicrobiana para ambos gérmenes entre amikacina y gentamicina fue estadísticamente significativa y una gráfica de ello se muestra en la figura 1.

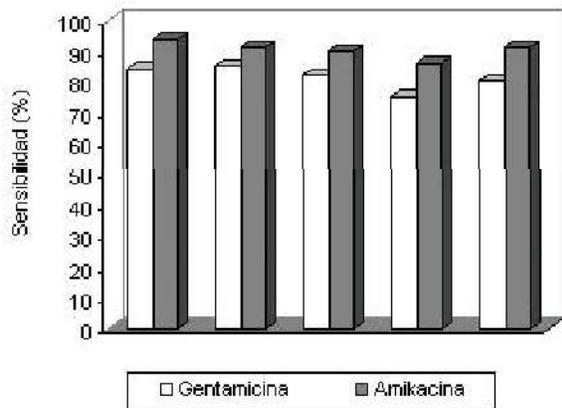


Figura 1. Comparación de la sensibilidad antimicrobiana para amikacina y gentamicina entre las cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquirida ambulatoriamente.

La prevalencia del resto de los gérmenes aislados en pacientes ambulatorios y su sensibilidad *in vitro* para aminoglucósidos se muestra también en el cuadro 1.

En los pacientes hospitalizados con infección de las vías urinarias el microorganismo aislado con más frecuencia fue también *E. coli* (1,885 cepas), el cual mostró una sensibilidad antimicrobiana para amikacina del 93% comparada con gentamicina, que fue del 81% ($p < 0.0001$). La segunda cepa aislada con más frecuencia fue *P. aeruginosa* (391), cuya sensibilidad para amikacina y para gentamicina fue del 79 y 57%, respectivamente. La frecuencia de aislamiento para el resto de los gérmenes y sus respectivos porcentajes de sensibilidad para aminoglucósidos se muestran en el cuadro 2 y en la figura 2 donde puede advertirse la sensibilidad de los gérmenes aislados en pacientes hospitalizados a los aminoglucósidos.

Al analizar la tendencia de la resistencia antimicrobiana de las cepas aisladas de pacientes con infecciones de las

vías urinarias adquiridas en forma ambulatoria, se observa que en el periodo de cinco años aumentó la resistencia para gentamicina de 9 a 23% en forma global, mientras que para amikacina ésta permaneció inferior al 10% en el mismo lapso. Lo mismo ocurrió con las infecciones intrahospitalarias, donde la resistencia antimicrobiana para gentamicina aumentó del 14 al 31% en cinco años, mientras que para amikacina la tasa de resistencia llegó a ser de hasta 16%.

Cuadro 1. Sensibilidad antimicrobiana para amikacina y gentamicina de 3,337 cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquirida ambulatoriamente de un centro hospitalario de la Ciudad de México de 1995 al 2000

Microorganismo (núm. de cepas) y agente antimicrobiano	Sensibilidad (%)
<i>E. coli</i> (2,327)	
Amikacina	96
Gentamicina	84
<i>Klebsiella</i> (235)	
Amikacina	90
Gentamicina	83
<i>P. aeruginosa</i> (189)	
Amikacina	86
Gentamicina	75
<i>P. mirabilis</i> (118)	
Amikacina	91
Gentamicina	85
<i>Enterobacter</i> (56)	
Amikacina	91
Gentamicina	80
Otros (412)	
Amikacina	93
Gentamicina	88

Discusión

Se trata de un estudio que describe la frecuencia de gérmenes aislados en el departamento de microbiología de un hospital privado de alta especialización situado en la Ciudad de México. Se describe la frecuencia de los patógenos causantes de infecciones urinarias y, al mismo tiempo, se comparan los patrones de sensibilidad bacteriana de dos aminoglucósidos de uso común en este tipo de afecciones. Se observó, en el lapso de cinco años, la tendencia de la frecuencia de gérmenes causantes de infección de vías urinarias y el patrón de sensibilidad bacteriana a estos mismos antibióticos.

El estudio mostró una sensibilidad *in vitro* particularmente alta a la amikacina, comparada con gentamicina en pacientes con infecciones de las vías urinarias adquiridas

en forma ambulatoria y, en menor grado, para pacientes hospitalizados. Esta diferencia se ha documentado en estudios efectuados en hospitales estadounidenses y europeos durante el decenio de 1990. Por ejemplo, un estudio multicéntrico efectuado en 20 hospitales universitarios europeos demostró un nivel de resistencia *in vitro* mayor para gentamicina en comparación con amikacina (2 a 13% vs 0.4 a 3%).¹⁴ De la misma manera, otro estudio efectuado en Bélgica y Luxemburgo, en el que se aislaron 1,102 cepas bacterianas en sangre provenientes de hemocultivos de pacientes de 13 hospitales universitarios donde se encontró que la resistencia a la gentamicina fue de 5.9% comparado con la amikacina de 2.8%.¹⁵ En América Latina, en un estudio multicéntrico chileno que incluyó 11 hospitales y 3,144 cepas, la resistencia para *E. coli* a la gentamicina fue del 4.2% comparado con 1.3% para amikacina, mientras que la resistencia de otras bacterias fue del 30.3% para gentamicina y 17.2% para amikacina.¹⁶

Cuadro 2. Sensibilidad antimicrobiana para amikacina y gentamicina de 3,760 cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquirida intrahospitalariamente de un centro hospitalario de la Ciudad de México de 1995 al 2000

Microorganismo (núm. de cepas) y agente antimicrobiano	Sensibilidad (%)
<i>E. coli</i> (1,885)	
Amikacina	93
Gentamicina	81
<i>P. aeruginosa</i> (391)	
Amikacina	79
Gentamicina	57
<i>Klebsiella</i> (370)	
Amikacina	86
Gentamicina	81
<i>Enterobacter</i> (167)	
Amikacina	77
Gentamicina	70
<i>P. mirabilis</i> (163)	
Amikacina	87
Gentamicina	77
Otros (784)	
Amikacina	85
Gentamicina	82

Lo anterior difiere de lo encontrado en este estudio donde las cepas aisladas de pacientes hospitalizados mostraron una resistencia muy alta a la gentamicina. Esto podría deberse a la gran heterogeneidad de las causas subyacentes de la infección de vías urinarias en los grupos de pacientes de cada país, también a la comorbilidad en los pacientes

hospitalizados (diabetes, cirugías y enfermedades crónicas, como la hipertensión), pero más importante pudiera ser el abuso en la prescripción de este tipo de antibióticos.

Es evidente la mayor frecuencia de resistencia antimicro-

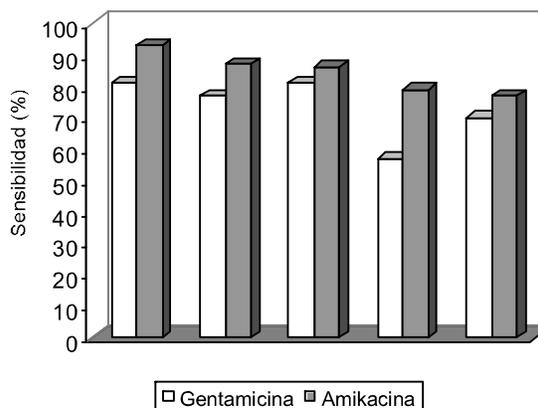


Figura 2. Comparación de la sensibilidad antimicrobiana para amikacina y gentamicina entre las cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquirida intrahospitalariamente.

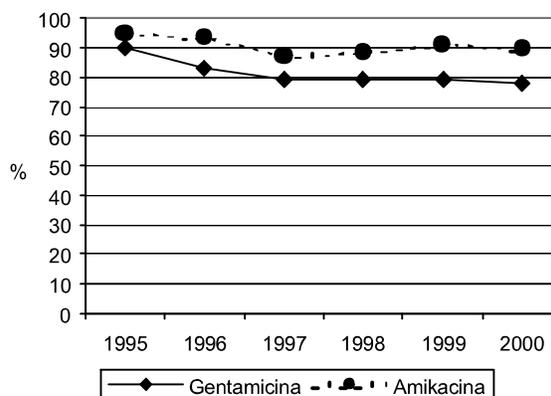


Figura 3. Tendencia de la sensibilidad antimicrobiana para amikacina y gentamicina de cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquirida ambulatoriamente entre los años 1995 y 2000.

biana en cepas aisladas de pacientes hospitalizados comparada con la de ambulatorios en este estudio, lo que coincide con lo descrito en la literatura de otros países.^{17,18}

En conclusión, en este estudio los patrones de resistencia a la amikacina en México son inferiores a los encontrados para la gentamicina y su tendencia permanece relativamente baja a través de los años. Este estudio sugiere que tanto para los pacientes ambulatorios como para los hospi-

talizados con infección de las vías urinarias, la amikacina sigue siendo una buena opción terapéutica.

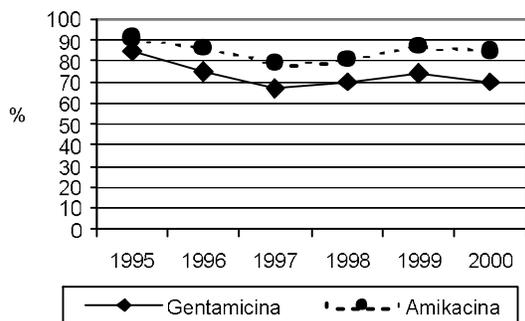


Figura 4. Tendencia de sensibilidad antimicrobiana para amikacina y gentamicina de cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquirida intrahospitalariamente entre los años 1995 y 2000.

REFERENCIAS

- Orenstein R. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999;59(5):1225-34.
- Thomas MF. Emerging resistance and therapeutic options: Overview of resistance in the 1990s. *Chest* 1999;115(3): 3-8.
- Jones R. Hospital acquired infections: realities of risks and resistance. Resistance patterns among nosocomial pathogens: Trends over the past few years. *Chest* 2001;119 (2).
- Cross AS, Opal S, Kopecko D. Progressive increase in antibiotic resistance of gram-negative bacterial isolates. Walter Reed Hospital, 1976 to 1980: Specific analysis of gentamycin, tobramycin and amikacin resistance. *Arch Int Med* 1983;143:2075-80.

- Vanhoof R. Aminoglycoside resistance in gram-negative blood isolates from various hospitals in Belgium and the Great Duchy of Luxembourg. Aminoglycoside Resistance Study Group. *J Antimicrob Chemoter* 1999;44(4): 483-8.
- Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(6):414-21.
- Betts RF, Valenti WM, Chapman SW, et al. Five-year surveillance of aminoglycoside usage in a University Hospital. *Ann Int Med* 1984;100:219-22.
- Murray J, et al. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1995 :19-30.
- Alvarez MV, Baquet SE. *Manual de técnicas en microbiología clínica*. 1ª ed. Garsi: Madrid, 1988 :17-252.
- Dried Gram Positive Procedural Manual. Dade Behring. Revised July 2000. West Sacramento, CA 95691 USA.
- Dried Gram Negative Procedural Manual. Dade Behring. Revised July 2000. West Sacramento, CA 95691 USA.
- Normativa para la puesta en práctica del estudio de susceptibilidad antimicrobiana. Octavo Suplemento Informativo. M100-S8 Wayne, PA, USA 1998;18(1).
- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard. 5th ed. M7-A5 Wayne, PA, USA 1999;20(2)
- Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(6):414-21.
- Vanhoof R. Aminoglycoside resistance in gram-negative blood isolates from various hospitals in Belgium and the Great Duchy of Luxembourg. Aminoglycoside Resistance Study Group. *J Antimicrob Chemoter* 1999;44(4):483-8.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329:1328-34.
- Coque TM, Arduino RC, Murray BE. High level resistance to aminoglycosides: comparison of community and nosocomial fecal isolates of enterococci. *Clin Inf Dis* 2000;20(4):1048-51.
- Lennox A, Phillips L, Monnet D, et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Inf Dis* 1997; 24:211-5.

Artículo de revisión

Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA)

Guillermo David Hernández López, * Raúl Rocha Díaz, * Luz María Ramos Brizuela, ** Alberto F. Rubio Guerra, *** José Juan Lozano Nuevo, *** Leticia Rodríguez López, *** Germán Vargas Ayala***

Resumen

El síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) se caracteriza por edema pulmonar no hidrostático e hipoxemia refractaria, además de una variedad de alteraciones directas e indirectas en los pulmones. Su frecuencia en Estados Unidos es de 150,000 casos al año, con una mortalidad del 40 al 60%. La definición, así como los criterios más recientes para el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, se resumieron en la American-European Consensus Conference on ARDS en 1994. Una vez iniciado el suceso precipitante, la enfermedad se desarrolla entre las primeras 24 a 72 horas. Por lo común, se relaciona con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción orgánica múltiple. El abordaje terapéutico del SIRPA en los últimos años no se limita exclusivamente a la aplicación de las fracciones inspiradas de oxígeno elevadas (FiO_2) y la presión positiva espiratoria final (PEEP), sino que además los cambios de posición de decúbito supino a decúbito prono están indicadas o la inhalación de óxido nítrico (ON), éstas ya son terapias de soporte habituales en muchos centros. Los objetivos del tratamiento con ventilación mecánica incluyen en primer lugar, conservar la saturación del oxígeno en la sangre arterial ($SaO_2 > 90\%$) así como evitar complicaciones por el incremento de las presiones de las vías respiratorias, es decir, la presión máxima de la vía aérea $< 40-45$ cmH_2O , las presiones transalveolares < 35 cmH_2O ; algunos autores conciben lo anterior como una estrategia de protección del pulmón (protective ventilation). A pesar del avance en el manejo del SIRPA en la última década la mortalidad sigue siendo superior al 40%.

Palabras clave: síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA), óxido nítrico, ventilación mecánica.

Introducción

En 1967 Ashbaugh y sus colaboradores informaron sobre

* Servicio de medicina interna. Hospital de Traumatología Dr. Víctorio de la Fuente Narváez, IMSS.

** Ex-residente de medicina interna.

*** Servicio de medicina interna. Hospital General de Ticomán, ISSDDF.

Correspondencia: Dr. Guillermo David Hernández López. Instituto Politécnico Nacional y Colector 15, Col. Magdalena de las Salinas, C P 07760, México, DF. Tel.: 5747-3500 ext. 1710. Recibido: mayo, 2002. Aceptado: julio, 2002.

Abstract

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute syndrome that occurs within 72 hours following a myriad of predisposing events. These conditions can be classified as either directly causing lung injury or mediating their effects indirectly through a host of inflammatory mediators. The incidence approaches 150,000 cases/year in the United States with a mortality traditionally quoted at 40-60%. The diagnostic criteria for ARDS were summarized at the American-European Consensus Conference on ARDS in 1994. Common symptoms include dyspnea, tachypnea, and moderate to severe respiratory distress. To date there are no specific pharmacological interventions of proven value for the treatment of ARDS. Mechanical ventilation is a mainstay in the therapy of the patient with this syndrome.

Key words: acute respiratory distress syndrome (ARDS), mechanical ventilation, nitric oxide.

una serie de 12 pacientes con inicio agudo de taquipnea, hipoxemia, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio, e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. Cuatro años después, esta constelación de signos y síntomas fue oficialmente llamada el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA). Desde entonces, las características que definen al SIRPA han evolucionado, sin existir una definición aceptada de manera uniforme. Originalmente, la mayor parte de las definiciones requería de tres criterios clínicos básicos: a) hipoxemia, b) disminución de la distensibilidad respiratoria, y c) anomalías en la radio-

grafía de tórax. Con la disponibilidad y utilización de la cateterización de la arteria pulmonar en las unidades de cuidados intensivos, el SIRPA fue subsecuentemente identificado como un edema pulmonar "no cardiogénico", caracterizado por aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. En la década de 1980 el entendimiento del SIRPA aumentó al identificarse las condiciones clínicas específicas que predisponían al paciente al desarrollo del síndrome.¹ La definición más reciente, así como los criterios para el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda se resumieron en la American-European Consensus Conference on ARDS en 1994. Este grupo definió la lesión pulmonar aguda (ALI) como un síndrome de inflamación y permeabilidad incrementada junto a una constelación de alteraciones clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden explicarse, pero que pueden coexistir con hipertensión auricular izquierda o pulmonar capilar. Este grupo también describió al SIRPA como la forma más grave de lesión pulmonar aguda, con los siguientes criterios: relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (IK) < 200 mmHg independientemente de la presión positiva espiratoria final (PEEP) empleada en el ventilador, los infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, la presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg sin datos clínicos de incremento en la presión auricular izquierda.²⁻³

Epidemiología

La incidencia de esta enfermedad en Estados Unidos es de 150,000 casos al año, con una mortalidad del 40 al 60%. Los factores de riesgo clínicos del SIRPA incluyen la lesión pulmonar directa, como la aspiración, la infección pulmonar, el ahogamiento, la inhalación de tóxicos y la lesión pulmonar indirecta debida a una respuesta inflamatoria sistémica elevada. Las causas relacionadas con la lesión pulmonar indirecta son: sepsis 43%, pancreatitis, transfusión masiva (> 15 unidades/24h) 40%, trauma multisistémico 25% y embolismo graso.⁴

Fisiopatología

Entre las causas precipitantes identificadas están: el trauma, el embolismo graso, la pancreatitis, la neumonía, la broncoaspiración y el consumo de drogas. Sin embargo, también se identificaron factores de riesgo definitivos, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la contusión pulmonar, la inhalación de sustancias tóxicas, el ahogamiento; las fracturas de los huesos largos, entre otros. Así mismo, existen otros factores de riesgo que tienen más

probabilidades de desarrollarse con el SIRPA, entre los que figuran la pancreatitis grave, la neumonía difusa, las transfusiones múltiples. Se ha observado que la presencia de un factor de riesgo se asocia con un 25% de la frecuencia para manifestar SIRPA; dos factores de riesgo con 42% y tres factores de riesgo hasta con 85%,⁵ lo que constituye una respuesta localizada a un proceso sistémico. El síndrome se desarrolla entre las primeras 24 a 72 horas después del suceso precipitante.

En cuanto a la fisiopatología se identifican tres fases: la exudativa, la proliferativa temprana y la proliferativa tardía. La fase exudativa, por lo común, abarca las primeras 24 a 48 horas, seguida de la fase fibroproliferativa, días dos a siete y la fase de fibrosis, después del día siete. Se desarrolla edema intersticial y alveolar a las 24 horas de la lesión inicial. Las células inflamatorias y los eritrocitos se introducen al intersticio y los alvéolos. Se observa que en esta fase el daño del epitelio alveolar es más importante que el del endotelio capilar. Inicialmente, los linfáticos pulmonares drenan el líquido, pero al exceder su capacidad, el líquido del edema se acumula alrededor de los bronquiolos terminales y los vasos largos. Si el proceso continúa el líquido se acumula en el espacio intersticial adyacente al alveolo y subsecuentemente entra. En esta etapa la membrana alveolo-capilar está rígida, se inicia la formación temprana de la membrana hialina, secundaria a la disminución del surfactante; así como al líquido proteináceo del alveolo.⁶

Posterior a este periodo se inicia la proliferación de las células alveolares tipo II, cubriendo la ya denudada membrana basal. En este momento los agregados de las proteínas plasmáticas, el detritus celular, la fibrina y los remanentes del surfactante se condensan y adhieren a la superficie alveolar denudada, formando la membrana hialina, que se observa revistiendo el interior de conductos alveolares y bronquiolos de manera característica. Los tabiques alveolares se engruesan marcadamente del tercer al décimo día cuando los fibroblastos en proliferación, las células plasmáticas, los leucocitos y los histiocitos los infiltran. La lesión capilar ya es aparente. Hay organización de las membranas hialinas y la formación de microatelectasias. Los cambios fibróticos se desarrollan al final de la primera semana y ocurren primero en los tabiques alveolares y en las membranas hialinas. La fase proliferativa tardía se inicia entre el séptimo y el décimo día y se caracteriza por fibrosis de la membrana hialina y de los tabiques alveolares. La fase exudativa, por lo general, se menciona como el SIRPA

temprano, y la fase de fibrosis se designa como SIRPA tardío; sin embargo, la evolución es considerablemente variable en cada paciente.⁷⁻⁸

En el SIRPA temprano hay un marcado aumento de los neutrófilos en el lavado broncoalveolar. Su porcentaje se correlaciona con la gravedad en el intercambio de gases, el grado de permeabilidad a las proteínas y la concentración de IL-8 en el lavado broncoalveolar. El incremento persistente de los neutrófilos en el lavado broncoalveolar es un mal pronóstico. En la resolución del SIRPA, por el contrario, hay un descenso muy importante en los neutrófilos y un aumento en el número de los macrófagos. Las primeras investigaciones sobre la fisiopatología del SIRPA aportaron pruebas de que durante el proceso patológico se activaban múltiples cascadas inflamatorias; estos datos permitieron plantear la hipótesis de que la inflamación constituía una causa y no una consecuencia del SIRPA. De los elementos desencadenantes, que al parecer intervienen en el inicio del SIRPA, las endotoxinas son las más estudiadas. Un mecanismo importante por el que una endotoxina activa las cascadas inflamatorias es su unión con una proteína portadora, llamada proteína ligadora de lipopolisacárido (LBP). Los complejos de endotoxina/LBP interactúan con CD 14, receptor en la superficie de los macrófagos. La unión con CD 14 activa los diversos procesos mediados por los macrófagos, que culminan con la liberación de los mediadores de la inflamación. La endotoxina, a pesar de tener una enorme importancia en el SIRPA, no basta para desencadenar el síndrome. El papel fundamental de los neutrófilos en la fisiopatología del SIRPA radica en que liberan al menos tres grupos de sustancias que destruyen el tejido pulmonar y alteran la función pulmonar.⁹⁻¹⁰ *a)* Sustancias granulares: los gránulos de los neutrófilos contienen proteasas, elastasa, colagenasa, catepsinas, proteínas catiónicas, lisosima, lactoferrina y mieloperoxidasa; sin embargo, son más importantes la elastasa y la colagenasa, que destruyen la membrana basal, el tejido elástico de las paredes arteriales y el tejido pulmonar. Las proteínas estructurales activan el complemento, así como el factor Hageman, *b)* Productos del metabolismo del ácido araquidónico: las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos con efectos sobre la permeabilidad vascular, el tono vascular y la reactividad de la vía aérea, principalmente; *c)* Radicales libres del oxígeno: inactivan alfa-1-antitripsina. Alteran los lípidos de las membranas, los fibroblastos pulmonares, las células del parénquima y las endoteliales.

Los mediadores inflamatorios liberados en la circulación sistémica y al microambiente alveolar son una cascada compleja de sucesos que llevan a la lesión pulmonar aguda. Tal estímulo inflamatorio persistente establece una respuesta inflamatoria inespecífica crónica caracterizada histológicamente por la infiltración de las células mononucleares, la proliferación de los fibroblastos y la fibrosis.^{11, 12}

Manifestaciones clínicas

De manera característica los pacientes con el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda, inicialmente manifiestan disnea de inicio agudo; el análisis de los gases en la sangre arterial muestra hipoxemia, que no se corrige con el aporte de oxígeno suplementario. Ante la sospecha inicial del SIRPA es importante considerar los factores de riesgo que se vinculen con su desarrollo. Sin embargo, un factor de riesgo no debe utilizarse para certificar el diagnóstico. La certeza diagnóstica del síndrome puede necesitar un periodo de evaluación de 12 a 24 horas. Durante ese tiempo pueden reunirse los criterios diagnósticos que sugirieron en la American-European Consensus Conference on ARDS en 1994: hipoxemia refractaria con incrementos en la fracción inspiratoria de oxígeno en el aire inspirado (FiO_2) y la presión positiva de espiración final (PEEP), $PCP < 18$, $IK < 200$, aparición de infiltrados nuevos y cambiantes en la radiografía de tórax y compliancia pulmonar menor de 40 cmH_2O .¹³

Complicaciones

El SIRPA se caracteriza, en general, por su curso insidioso con complicaciones frecuentes atribuibles, en algunos casos, a la enfermedad subyacente; en otros, a la hipoxemia y en el resto a las técnicas terapéuticas empleadas. La lesión pulmonar aguda por sí, como resultado de la liberación de mediadores inflamatorios, puede predisponer al paciente al contagio. La aparición de infecciones respiratorias secundarias es un reflejo de la alteración de los mecanismos de defensa normales del pulmón, que acompaña al síndrome y constituye una causa importante de mortalidad. El cultivo del esputo frecuente permite una evaluación adecuada de la flora bacteriana existente y evitar el uso indiscriminado de los antibióticos de amplio espectro. Además, las intervenciones terapéuticas pueden afectar en forma adversa los aspectos específicos de las defensas pulmonares. El uso de volúmenes ventilatorios bajos va encaminado a la disminución de la lesión pulmonar y el empleo de la ventilación

mecánica (barotrauma, volutrauma, biotrauma y atelectrauma). A pesar del avance en el tratamiento del SIRPA en la última década la mortalidad sigue siendo superior al 40%.¹⁴⁻¹⁶

Tratamiento

El tratamiento de soporte habitual de estos enfermos consiste en la ventilación artificial con fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) elevadas y presión positiva espiratoria final (PEEP),³⁹ con el objetivo de corregir la hipoxemia arterial. A pesar de estas medidas de soporte, un porcentaje importante de los pacientes con el SIRPA no mejora lo suficiente como para permitir una disminución tanto de las FiO_2 como de la PEEP.⁴⁰ No existen medidas específicas para corregir la anomalía de la permeabilidad o la reacción inflamatoria dañina en el SIRPA; por lo tanto, el tratamiento clínico abarca de manera fundamental las medidas de apoyo para conservar las funciones celulares y fisiológicas, mientras se resuelve el daño pulmonar agudo. Estas medidas se pueden dividir en terapéutica no farmacológica y farmacológica. La primera incluye la ventilación mecánica, el apoyo respiratorio extracorpóreo así como los cambios de posición del paciente, entre otros.

Los objetivos del tratamiento con ventilación mecánica consisten, en primer lugar, en conservar la saturación del oxígeno en la sangre arterial ($\text{SaO}_2 >90\%$) así como evitar complicaciones por el incremento de las presiones de las vías respiratorias (es decir, la presión máxima de la vía aérea $<40-45 \text{ cmH}_2\text{O}$, las presiones transalveolares $<35 \text{ cmH}_2\text{O}$). Algunos autores piensan lo anterior como una estrategia de protección del pulmón (protective ventilation). Los elementos fundamentales de dicha estrategia son: 1) reclutar el mayor número posible de unidades pulmonares funcionales; 2) conservar el libre tránsito de dichas unidades en todo el ciclo respiratorio y 3) evitar la sobredistensión alveolar.

En la actualidad, la mayoría de los autores concuerdan con la tendencia de usar volúmenes ventilatorios menores (6-10 mL/kg), estrategia que tiene como finalidad producir el mínimo daño pulmonar secundario por la atelectasia o la sobredistensión alveolar. La estrategia de protección pulmonar es la primera en reducir sustancialmente la mortalidad en la historia del SIRPA.¹⁷⁻¹⁹

El cambio de posición a decúbito prono constituye una alternativa en el tratamiento de los pacientes con el SIRPA, facilitando el drenaje de secreciones y mejorando la oxigenación arterial; se ha reportado mejoría en la oxigenación en

50 al 70% de los enfermos con esta técnica.²⁰⁻²¹

En la actualidad, se emplean una diversidad de fármacos para el manejo del SIRPA debido a su efecto inmunomodulador; sin embargo, hasta el momento no han mostrado mejorar la supervivencia de los pacientes ni disminuir la incidencia de la enfermedad. De los medicamentos más usados son los anticuerpos monoclonales para CD 18, la prostaglandina E1 (PGE 1), los antioxidantes como la N-acetilcisteína, la vitamina E y C, además del ketoconazol y la pentoxifilina. En el manejo con agentes inhalados resalta el óxido nítrico (ON), vasodilatador endógeno que se liga en forma rápida a la hemoglobina y se inactiva *in vivo*.

El óxido nítrico inhalado a una concentración de 20 partículas por millón (ppm) mejora, en forma significativa, la oxigenación arterial por la dilatación de los vasos en unidades alveolares ventiladas, disminuye los shunts y la resistencia vascular pulmonar.²²⁻²³

Administrado por inhalación se distribuye de forma homogénea por todas las unidades alveolares bien ventiladas, pudiendo realizar su función vasodilatadora. Los alvéolos colapsados o llenos de secreciones no recibirán el ON y, por lo tanto, en los capilares no habrá vasodilatación.^{24,25} Esto conduce a un robo del flujo sanguíneo desde los capilares de los alvéolos colapsados o mal ventilados hacia los capilares de los alvéolos bien ventilados. El resultado es una disminución del corto circuito intrapulmonar y mejoría en la oxigenación sin que se produzcan cambios sistémicos y, por lo tanto, sin modificación en el gasto cardíaco. El efecto selectivo de la vasodilatación pulmonar del óxido nítrico proviene, al menos, de su metabolismo inmediato en el torrente sanguíneo donde se liga a la hemoglobina formando metahemoglobina. La metahemoglobinemia resultante es mínima ($<5\%$) y carece de importancia clínica.²⁶ La rápida depuración/metabolismo del óxido nítrico elimina finalmente los efectos adversos sistémicos.²⁷⁻²⁹

Pronóstico

La tasa de mortalidad por el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda en los diferentes estudios permanece entre 40 y 60%. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de estos pacientes desde la década de 1990, a pesar de los avances en la tecnología médica. La mortalidad está relacionada con el desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple más que con la disfunción pulmonar (20%). Los pacientes que sobreviven manifiestan a largo plazo alteraciones mínimas en la función

pulmonar, fundamentalmente de tipo restrictivo, y en ocasiones, obstrucción parcial de la vía aérea reversible.^{18,30}

Conclusión

En los últimos años, el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda no se limita exclusivamente a la aplicación de las fracciones inspiradas de oxígeno elevadas y la presión positiva espiratoria final, sino también a los cambios de posición de decúbito supino a decúbito prono, la inhalación de óxido nítrico, así como el empleo de la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar, los que ya son soporte habitual en muchos centros hospitalarios.

REFERENCIAS

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;12:319-23.
- Bernard GR, *et al.* The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- Mare-Moss, *et al.* Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999;354 (9177):497-501.
- Sinclair DG, Braude S, *et al.* Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury: clinical correlations and natural history. *Chest* 1994;106:535-9.
- Tomasheski J. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1990;11:593-619.
- Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Resenti A. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;271: 1772-79.
- Meduri GU. Late adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1993;1(4):563-74.
- Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidalo MA, Payer DM. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:985-990.
- Laurent T, Markert M, Von Fliedner V, Feihl F, Perret C. CD11b/CD18 expression, adherence and chemotaxis of granulocytes in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1534-38.
- Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Dayer JM. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1016-22.
- John M, Luce. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:369-76.
- Varon J, Wenker OC. The acute respiratory distress syndrome: myths and controversies. *Internal J Emerg Intensive Care Med* 1997;11(1):1670-6.
- Roger S. Lung cytokines and ARDS. *Chest* 1999;116(1):2S-8S.
- Edward A, Terada L. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116(1):9S-15S.
- Abel SJ, Finney SJ, *et al.* Improved survival in association with ARDS. *Thorax* 1998;53:292-4.
- Humphrey H, Hall J, *et al.* Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97:1176-80.
- Milberg JA, Davis DR, *et al.* Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1993;273:306-9.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998;338:347-54.
- Pappert D, Rossaint R, López F, Grunning T, Falke F. Prone position in severe ARDS: influences ventilation/perfusion relationship of the lung. *Intensive Care Med* 1992;18(Suppl 12): A16.
- Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:1977-85.
- Hirvela ER. Advances in the management of acute respiratory distress syndrome: protective ventilation. *Arch Surg* 2000;135(2):126-35.
- Bulger EM, Jurkovich Gregory J, Gentilello Larry M, Ronald V. Current clinical options for the treatment and management of acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2000;48(3):562-72.
- Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:3.375-3.378
- Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5.193-5.197.
- Rossaint R, *et al.* Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995;107:1107-115.
- Gillart T, Bazin JE, *et al.* Combined nitric oxide, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth* 1998;45:402-9.
- Dellinger RP, Zimmerman JL, *et al.* Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
- Cuthbertson BH, Dellinger RP, *et al.* UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. American-European consensus conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Medicine* 1997;23:1212-18.
- Utsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1721-25.

Artículo de revisión

Disfunción miocárdica en el choque séptico

Juan Gabriel Posadas Calleja,* Alejandra Ugarte Torres**

Resumen

La depresión miocárdica es una de las manifestaciones más importantes de la disfunción orgánica asociada a la sepsis-choque séptico. Gracias a la aparición del catéter de flotación pulmonar y a la determinación del gasto cardiaco por termodilución fue posible caracterizar las alteraciones hemodinámicas en el paciente séptico y hasta entonces se reconoció el patrón que hoy describe a la sepsis: gasto cardiaco alto y resistencias vasculares sistémicas disminuidas. En este artículo se revisan los aspectos de la disfunción miocárdica en el choque séptico, como la función ventricular en estos enfermos, la causa de la depresión miocárdica en sepsis, así como sus factores pronósticos.

Palabras clave: depresión miocárdica, sepsis-choque séptico.

Introducción

La sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. El factor generador de esta respuesta puede ser un elemento estructural (endotoxinas) o, bien, una exotoxina secretada de microorganismos invasores. Estas sustancias desencadenan una cascada de reacciones proinflamatorias y anti-inflamatorias con el efecto neto de producir las alteraciones orgánicas asociadas con la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. La depresión miocárdica es una de las manifestaciones más importantes de la disfunción orgánica asociada con la sepsis-choque séptico.

El estudio de las alteraciones cardiovasculares durante las últimas cuatro décadas ha sido sustancialmente mejorado con la aparición del catéter de flotación pulmonar y la determinación del gasto cardiaco por termodilución, con el cual se pudieron caracterizar las alteraciones hemodinámicas en el paciente séptico y, curiosamente, hasta entonces (cua-

Abstract

Myocardial depression is one of the most important manifestations of organic dysfunction associated to sepsis-septic shock. Due to the appearance of pulmonary-flotation catheter and cardiac output by thermodilution, it was possible to characterize hemodynamic disorders in septic patients and, since then, pattern describing sepsis was recognized: high cardiac output and reduced systemic vascular resistances. This article reviews some aspects about myocardial depression in septic shock, such as ventricular function in these patients, causes of myocardial depression in sepsis, as well as their prognostic factors.

Key words: myocardial depression, sepsis-septic shock.

tro décadas después del inicio del estudio del síndrome) se reconoció el patrón que hoy describe a la sepsis: gasto cardiaco alto y resistencias vasculares sistémicas disminuidas).^{1,2,3}

Función ventricular en el enfermo con sepsis-choque séptico

Los primeros trabajos con catéter de flotación pulmonar en el enfermo séptico¹ mostraron que el máximo índice de trabajo ventricular izquierdo se presentaba después de la resucitación con volumen, alcanzando valores de presión en cuña de la arteria pulmonar entre 10-12 mmHg. El aumento observado en el índice de trabajo ventricular izquierdo sobrevino ante igual presión en cuña de la arteria pulmonar entre los sobrevivientes vs los que no sobrevivieron, lo cual sugiere que, en estos últimos, se exhibió un patrón de depresión miocárdica; sin embargo, el estudio fue criticado por la falta de controles no sépticos. Un nuevo estudio que incluyó controles no sépticos⁴ demostró que los enfermos con choque séptico tienen una respuesta ventricular izquierda anormalmente disminuida a la resucitación con líquidos, situación que implicaba la disminución de la contractilidad y no la alteración de la *compliance* ventricular. Estudios efectuados con radionúclidos pusieron de manifiesto que los enfermos normotensos con sepsis, no incrementan la contractilidad ventricular en la misma medida que los pa-

* Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

** Residente de Medicina Interna.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja. Departamento de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, col. Sección XVI, CP 14000, México, DF. E-mail: juangposadas@yahoo.com

cientes traumatizados sin sepsis, con rendimiento miocárdico global similar. Además, los enfermos sépticos mostraron dilatación ventricular bilateral y fracción de expulsión disminuida.⁵

Parker y col.⁶ demostraron que los sobrevivientes de choque séptico mostraban mayor tendencia a la dilatación del ventrículo izquierdo y fracción de expulsión disminuida que los que no sobrevivieron y que mantuvieron el volumen cardíaco y la fracción de expulsión normales. Este cambio en el volumen ventricular se mantuvo durante cuatro días y regresó a niveles normales en 7 a 10 días, demostrando que la depresión miocárdica en choque séptico es reversible.

Ellrodt, et al⁷ iniciaron el estudio de la disfunción diastólica en sepsis, y demostraron la disminución de la *compliance* ventricular, este hallazgo se comprobó mediante estudios con ecocardiografía doppler.⁸

Los estudios para documentar la disfunción ventricular derecha y determinar el valor pronóstico de esta alteración no son concluyentes. Kimchi, et al⁹ concluyeron que la disfunción ventricular derecha es común en el choque séptico y, tanto el aumento de la poscarga como la depresión miocárdica intrínseca, juegan un papel importante en su génesis. Hoffman y col.¹⁰ descubrieron que el perfil cardiovascular de los enfermos que no sobreviven al choque séptico se distingue por la persistencia de la disfunción ventricular derecha más allá de los 7 a 10 días.

Así pues, la evidencia disponible sugiere que, aún en el contexto de circulación hiperdinámica, la depresión miocárdica en el enfermo normotenso con sepsis está representada por la reducción en la fracción de eyección, la dilatación ventricular y por alteraciones en las relaciones que dan forma a la curva de Frank-Starling. La disminución de la contractilidad es el mecanismo responsable de la depresión miocárdica en sepsis, incluso en presencia de alteraciones concomitantes en la *compliance* ventricular. A pesar de las diferencias entre ambos ventrículos en estructura y función, la disfunción ventricular derecha se asemeja en mucho a la izquierda. La disminución de la fracción de eyección y la dilatación ventricular dura sólo unos días y se resuelve en 7 a 10 días.

Etiología de la depresión miocárdica en sepsis

En 1986 Cunnion y sus colaboradores¹¹ realizaron mediciones seriadas del flujo sanguíneo y del metabolismo coronario

mediante la colocación de catéteres de termodilución en el seno coronario. Se demostró la existencia de flujo coronario preservado o aumentado, extracción de lactato adecuado e incremento en el aporte de oxígeno en el miocardio, lo cual descartó la teoría de la hipoperfusión ventricular generalizada como causa de la depresión miocárdica en sepsis, incluso cuando no se puede eliminar por completo la participación de la hipoperfusión tisular en la fisiopatología de la disfunción orgánica. Por el contrario, existe buena cantidad de evidencia en favor de la presencia de un factor depresor del miocardio circulante en enfermos con sepsis. Desde el estudio clásico de Brand y Lefer en 1966,¹² durante más de 25 años, se han realizado numerosos esfuerzos encaminados a la caracterización de esta sustancia. Parrillo y colaboradores,¹³ en 1985, realizaron un estudio donde se utilizó una subpoblación de enfermos con choque séptico y depresión miocárdica reversible, determinada por estudio con radionúclidos. Se observó una relación temporal y cuantitativa entre la disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo *in vivo* y la depresión miocárdica *in vitro*. Lo anterior fortalece la teoría del papel fisiopatológico de la depresión miocárdica en sepsis durante el choque séptico en humanos. Un nuevo estudio realizado por los mismos autores mostró una tendencia de mayor mortalidad en los enfermos con mayor actividad depresora comparada con quienes mostraban disminución o ausencia de la actividad.¹⁴ Una vez más, estos estudios indicaron la posibilidad de la existencia de una depresión miocárdica en sepsis.

Aún cuando se ha establecido la existencia de la depresión miocárdica en sepsis, la identificación ha sido problemática. Las características de la depresión miocárdica en sepsis demostradas son: >10 Kd, lábil al calor, soluble en agua, insoluble en etilacetato.^{13,14} En pacientes con choque séptico y cultivos sanguíneos positivos, la endotoxemia está significativamente asociada con la disminución en la frecuencia de expulsión del ventrículo izquierdo, aumento en los requerimientos de aminos, SDRA, insuficiencia renal y alta mortalidad. Se ha demostrado que la administración intravenosa de endotoxina produce alteraciones hemodinámicas idénticas a las manifestadas en enfermos con choque séptico.¹⁵ Danner y colaboradores demostraron que los pacientes con endotoxemia detectable, presentan disminución de la frecuencia de expulsión del ventrículo izquierdo, RVS disminuidas y un nivel elevado de lactato sérico, además de correlacionar con disfunción orgánica.¹⁶

El papel exacto de la endotoxemia no se ha dilucidado,

aunque, dado que las endotoxinas generan efectos depresores significativos cuando se infunden *in vivo* o cuando se co-incuban con macrófagos activados, sugiere la presencia de un mediador que regula la respuesta a la endotoxemia *in vivo*. Las sustancias que se relacionan con esta respuesta mediadora son muchas, de las caracterizadas, las citocinas son, con mucho, las más estudiadas. Al momento se sabe del papel fundamental de dos de este grupo de proteínas: IL-1b y el FNT- α . De este último se reconoce ampliamente su papel en la generación y perpetuación de la respuesta inflamatoria a la infección y quizá también juega un papel importante en la génesis de la depresión miocárdica. Un estudio interesante dado a conocer recientemente demostró la importancia del FNT- α al producir miocardiopatía dilatada con dilatación ventricular importante y disminución de la fracción de eyección en ratas transgénicas diseñadas para producir FNT.¹⁷

Otro estudio demostró exactamente lo contrario cuando se retiró el contenido de FNT- α del suero de enfermos con choque séptico, logrando disminuir significativamente la actividad depresora del miocardio.¹⁸

La infusión intravenosa de IL-1b puede provocar manifestaciones cardiovasculares idénticas a las observadas en enfermos con choque séptico.¹⁹ Como en el caso del FNT, se ha demostrado la existencia de depresión dosis-dependiente inducida por IL-1 α en el tejido miocárdico *in vitro* o *ex vivo*.²⁰

Una característica importante del papel de las citocinas en la actividad depresora es su sinergismo. Diversos estudios demuestran que la aplicación simultánea de FNT e IL-1 en dosis significativamente menores a las aplicadas de manera individual reproducen las alteraciones hemodinámicas depresoras que se observan en varios modelos experimentales.^{20,21,22}

Por último, se han descrito dos fases en la depresión miocárdica inducida por estas sustancias: una respuesta temprana, en la cual la serie de fenómenos hemodinámicos ocurre alrededor de los primeros 10 minutos después de la exposición al FNT, IL-1 o ambas, suero humano con sepsis y preparados con macrófagos activados.²¹ Esta respuesta temprana parece estar ligada con la generación de óxido nítrico constitucional en el miocardio, el cual posteriormente estimula la producción de GMPc, situación que favorece la relajación cardíaca.^{23,24} Un factor asociado con esta respuesta depresora temprana es el desacoplamiento adrenérgico, relacionado con la incapacidad para la produc-

ción de AMPc, de manera independiente con la inhibición producida por el óxido nítrico constitucional.²⁵ Además, la evidencia de una respuesta depresora tardía revela la existencia de un mecanismo independiente de la generada por el óxido nítrico constitucional inicial. Se ha descrito la presencia de inhibidores de subunidades de la proteína G que tienen como resultado la disfunción adrenérgica que produce la resistencia a las catecolaminas en algunos enfermos con choque séptico. La generación de óxido nítrico constitucional, óxido nítrico constitucional inicial y GMPc varias horas después de la exposición a la depresión miocárdica en sepsis se ha relacionado con este fenómeno de reacción tardía que, por otro lado, representa la de mayor valor pronóstico, debido a que, como se ha comentado con anterioridad, la persistencia de la depresión miocárdica se vincula con la evolución hacia la muerte.^{25,26}

Así pues, el corazón se ve afectado por la generación de óxido nítrico en dos formas fundamentales. La primera, en donde el óxido nítrico constitucional es el factor regulador de la actividad parasimpática de la contractilidad miocárdica; la generación de óxido nítrico constitucional es potencialmente estimulada a través de FNT, IL-1, IL-2 e IL-6, lo cual produce depresión miocárdica en cuestión de pocos minutos después de la exposición.

También se ha caracterizado un defecto en la transducción de la señal adrenérgica, independiente de la generación de óxido nítrico constitucional. Por otro lado, cuando el estímulo que genera la respuesta inflamatoria en la sepsis es sostenido, se favorece la síntesis de óxido nítrico inicial en el miocardio, estímulo suficiente para generar la respuesta depresora tardía en estos enfermos, a través de mecanismos directos e indirectos.

Factores pronósticos en la depresión miocárdica

Existen pocos estudios que revelan con certeza los factores asociados con mal pronóstico en enfermos con depresión miocárdica por sepsis; sin embargo, algunos de ellos concluyen que la supervivencia en el choque séptico se relaciona con la dilatación ventricular aguda y reversible y la disminución concomitante de la fracción de expulsión. Los no supervivientes, generalmente, no son capaces de dilatar el ventrículo y declinan con rapidez.⁶ También se ha observado dilatación del ventrículo derecho; sin embargo, su significado es incierto. La frecuencia cardíaca es la única variable hemodinámica ligada con supervivencia al inicio (fre-

cuencia cardiaca menor de 106 por minuto),²⁷ con frecuencias elevadas ligadas con mayor mortalidad. Tanto la persistencia o la disminución de las resistencias vasculares sistémicas,⁶ como la falta de respuesta inotrópica a la prueba con dobutamina,²⁸ se relacionan con un peor pronóstico.

Conclusión

La depresión miocárdica secundaria a sepsis se distingue por la dilatación reversible de ambos ventrículos, disminución de la fracción de eyección, disminución de la respuesta a la carga de volumen y a la estimulación con catecolaminas (en presencia de circulación hiperdinámica). Se ha identificado a una sustancia depresora del miocardio como la responsable del fenómeno y no a la hipoperfusión miocárdica. El FNT- α y la IL-1b, parecen ser las sustancias responsables de la depresión miocárdica de manera sinérgica en el enfermo con sepsis y tal vez el mecanismo involucre al óxido nítrico y a la generación de GMPc.

REFERENCIAS

- Weisel RD, Vito L, Oennis RC, et al. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg* 1977; 133: 512-21.
- Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT, et al. Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 1520-25.
- Krausz MM, Perel A, Eirmerl O, et al. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients with septic shock. *Ann Surg* 1977; 185: 429-34.
- Ognibene F, Parker MM, Natanson, et al. Depressed left ventricular performance to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93: 903-10.
- Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ, et al. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest* 1981; 80: 579-586.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-90.
- Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985; 110: 402-9.
- Jafri SM, Lavine S, Field BE, et al. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 1991; 18: 709-14.
- Kimchi A, Ellrodt GA, Berman DS, et al. Right ventricular performance in septic shock: A combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:945-51.
- Hoffman MJ, Greenfield JC, Sugerman HJ, et al. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg* 1983; 198: 307-19.
- Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637-44.
- Brand ED, Lefer AM. Myocardial depressant factor in plasma from cats in irreversible post-oligemic shock. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122:200-3.
- Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76:1539-53.
- Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, et al. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 1989; 95: 1072-80.
- Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 280-7.
- Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 169-75.
- Bryant D, Becker L, Richardson J, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1998; 97: 1375-81.
- Kumar A, Haery C, Parrillo JA. Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 251-87.
- Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al. Interleukin-1 induces a shock like state in rabbits. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-72.
- Gulick T, Chung MK, Pieper SJ, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6753-57.
- Kumar A, Kosuri R, Ginsburg B, et al. Myocardial cell contractility is depressed by supernatants of endotoxin stimulated THP-1 cells. *Crit Care Med* 1994; 22: A 118 (abstract).
- Balligand JL, Ungurean-Longrois D, Kelly RA, et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *J Clin Invest* 1993; 91: 2314-19.
- Hare JM, Keane JF, Balligand JL, et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest* 1995; 95: 360-66.
- Hare JM, Loh E, Creager MA, et al. Nitric oxide inhibits the positive inotropic response to beta-adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 92: 2198-203.
- Kumar A, Brar R, Sun E, et al. Tumor necrosis factor (TNF) impairs isoproterenol-stimulated cardiac myocyte contractility and cyclic AMP production via a nitric oxide-independent mechanism. *Crit Care Med* 1996; 24: A95 (abstract).
- Tsujino M, Hirata Y, Imai T, et al. Induction of nitric oxide synthetase gene by interleukin-1 beta in cultured rat cardiocytes. *Circulation* 1994;90:375-83.
- Parker SM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-29.
- Shupp E, Kumar A, Bunnell E, et al. The cardiovascular response to incremental doses of dobutamine in septic shock: Prediction of survival. *Crit Care Med* 1994; 22: A109 (abstract).

Artículo de opinión

Los caminos del médico*

Francisco Esquivel Rodríguez

“La vida no se corre sin riesgos.” Una plática afectuosa y amable con un amigo (para invitarme a Irapuato a participar en el VII Congreso Regional de Medicina Interna, Región Occidente) generó, como es frecuente, conflictos en mi persona. Acostumbrado a la vida tranquila y a las respuestas lentas, me dijeron que hablara nada menos que de “La Crisis Humana” de nuestros tiempos. Y contesté que lo iba a meditar, pero cometí el error de pensar en voz alta, y este anteproyecto pocos días después se convirtió en el título definitivo de mi plática. Pronto llegó a Morelia el programa de la Reunión y como si no fuera suficiente lo que estaba pasando, había sido elevada a la categoría de “Conferencia Magistral”.

¿Qué hacer?

A estas alturas, ya nada. Se dudaría en aceptar si no se antepusieron a las naturales vacilaciones de la responsabilidad, el imperativo del deber, la amistad y los afectos; es éste uno de aquellos rincones de la conciencia que sólo nos pertenece en absoluto y podemos mantenerlo oculto y callado, hasta que alguien solicite que se lo abramos. Cualquiera que sea la calidad de su contenido, desde ese instante se convierte en bien de la comunidad.

Si lograran tener algún interés mis palabras, ello se debería, precisamente, a su espontaneidad. Si de algo puede servir lo que yo diga, es justamente porque lo digo a los 50 años de obstinada lucha por aprender a ser médico y querer compartirlo con quienes me han acompañado en el camino.

Si ahora me fuera concedido solicitar una dádiva, yo pediría la claridad al servicio de la concisión, y para el pensamiento más nítido, la palabra más eficaz. En mis juicios habrá, sin duda, inexactitud, exceso o defecto en mis apreciaciones, lo cual no sólo se debe a mi impericia, sino también a la desbordante pasión que tengo por mi profesión.

Parpadean a lo lejos los recuerdos y llegan hasta aquí convertidos en reflexiones...

... Hablemos un poco de:

* Texto de la conferencia presentada durante el Congreso Regional de Medicina Interna de Occidente. Abril, 2002.

Los caminos del médico

Para marcar el principio, una frase con perfil poético:

Caminante no hay camino, se hace camino al andar...

La vida es un camino y el hombre por vocación un caminante. Y como todo camino, habrá que descubrirlo, construirlo y dejarlo con una huella indeleble en el tiempo y el espacio. Recorrer un camino es tener un fin concreto, definido, saber hacia dónde vamos; estar convencidos de que la vida y el destino hay que identificarlos en cada momento, circunstancia incluso en los recodos más ocultos, complejos e inesperados. Debemos aprender a estar vigilantes siempre.

La filosofía del caminante es una búsqueda de metas superiores, sin dejar la acción, sin condolerse por el pasado, saber que nuestra condición es la del peregrino, siempre de paso. No perder de vista que lo importante es el camino, pues en él se escribe la historia, la trascendencia del sueño, del fin de la vida, aunque el fin verdadero es nunca llegar, pero jamás dejar de caminar.

El camino del médico no es diferente al de los otros, por el contrario, su vasta misión le imprime rasgos especiales, lo hace interminable, continuo, sin pausas ni descansos. Lo vuelve un reto, un deber. Lo hace avanzar hacia el conocimiento más profundo de la ciencia y de las personas, de los enfermos y de las enfermedades. Es un camino con más cuevas que valles en las que las esperanzas de llegar a la cura se alcanzan o se alejan según sea el caso, y los años van quedando a un lado del camino para luego rezagarse por tanto tiempo que no los volvemos a ver.

La vida adquiere su valor total cuando somos capaces de mirar al pasado con su enseñanza, al presente con su vigor y al futuro con esperanza.

¿Cómo se descubre el camino?

Descubrir la vocación y las habilidades con las que estamos dotados, por lo general se da en la juventud; época difícil del hombre, ya que si difícilmente en la madurez nos conocemos, en la juventud somos una maraña de emociones y dudas; pero es justamente cuando un suceso fortuito

nos llama a elegir una u otra profesión. En unos es la abogacía, otros la mecánica y en otros, como en nuestro caso: la medicina.

Para ser médico se requiere una vocación de categoría superior: espíritu de sacrificio y aptitudes específicas; capacidad y dedicación para el estudio, mente analítica, observación sagaz, juicio sereno, que interpreta y valora; gran capacidad de trabajo, pues hay que poner en juego la constancia, la pasión y la fe; es necesaria la generosidad sin límites, para sentirse plenamente realizado haciendo el bien a los demás. Innata o creada, es esencial la vocación.

La medicina es una ciencia que no se alcanzará jamás, su estudio nunca acaba. El hallazgo cotidiano será el dolor y el tiempo siempre estará hipotecado.

Si al llegar hasta ahí se identifica, con razonable seguridad, que es el camino, se debe seguir. Con cuidado y esmero, con el mejor material posible. Deberá ser, si no eterno, duradero. Su trazo recto, lo más posible, salvo las flexibilidades del terreno. Deberá ser amplio para favorecer la seguridad del recorrido, bello y cómodo, pues ha de durar toda la vida y ahí se va a realizar nada menos que la vida profesional. Cuidar el entorno y sembrar desde el inicio, a la vera del camino, la semilla de los afectos de la amistad, que abonada con gratitud y buenas relaciones humanas hará crecer árboles frondosos que formarán un bosque. El más deseado de los árboles ha de ser el de la sabiduría, a cuya sombra viviremos en paz, y felices. Será el generador de energía que nos impulsará para continuar en el sendero.

El constructor conoce el valor de las ilusiones y de los ideales, de las rutas imaginarias que el esfuerzo hace realidad. Sólo viven aquellos que luchan. La vida conserva su sentido mientras tenemos ilusiones. Lo importante es estar dispuesto a dejar lo que sea para ser mejor. Palabra, corazón y acción son ingredientes en cada obra que realicemos para vivir por un ideal.

Construir un camino lleva toda la vida, ... **Se hace camino al andar...**

Recorrerlo...

Requiere energía que en la vida del médico se obtiene de dos fuentes principales: pasión por aprender y vocación de servir. Hay que recorrerlo en dos carriles paralelos: el de "aprender medicina y el de aprender a ser médico". Más accesible el primero y más complicado el segundo porque se necesita un acompañante que se llama Maestro. Él es quien enciende la luz para iniciar el recorrido, el que es guía,

ejemplo y amigo, el que da seguridad en el camino.

No se puede caminar en dos direcciones, sólo adelante y al frente, hacia donde están la verdad y la excelencia. Es posible que la vida no dé para alcanzarlas, ello no importa, será suficiente con disfrutar el esfuerzo y la lucha para perseguirlas, siempre con honor y lealtad con uno mismo.

El recorrido será más bello y productivo, si desde el inicio llenamos las alforjas de ciencia, cultura y humanismo. El médico se forma no sólo para ejercer su sabiduría en provecho de la sociedad y en el suyo propio, sino para ejercerla con dignidad y pulcritud moral, sin éstas, el profesionista mejor es siempre malo. El éxito del médico no está sólo en relación directa con la cantidad pura de ciencia, se requiere una cultura amplia para hacer marco agradable a sus acciones y profundo sentido humano en ese difícil arte de entender al hombre, con capacidad ilimitada para transmitir fe y dar esperanza.

¿Qué cosa es la medicina, sino un anhelo de comprender al hombre?

Comprensión significa empatía.

La ciencia y la cultura no son opuestas ni menos excluyentes, se hermana y se complementan armoniosamente cuando el hombre reúne el talento y la sensibilidad.

El humanismo no es un lujo, en el médico debe ser una actitud natural que le permita la comprensión del enfermo. Debe valorar lo que es bueno, lo que es bello y justo, fijarse normas interiores que mantengan de manera permanente el afán de superación, para forjar "algo digno por qué vivir".

En el camino se van uniendo las acciones inherentes a la profesión; es decir, se van uniendo por su esencia: tener enfermos y tener alumnos y con ellos ejercer plenamente la capacidad de dar. La generosidad que se opone al egoísmo humano es la que dignifica nuestra profesión, engrandece nuestro oficio, la que permite unir a los hombres y cosechar gratitud que ennoblece las relaciones. Ya lo ha dicho un escritor: "en la vida no hay más que un lujo verdadero: el de las relaciones humanas."

Este camino no permite desviaciones, se generan compromisos muy fuertes con los pacientes, los alumnos, la familia, los compañeros, la sociedad y con uno mismo. Se acumula experiencia y hasta "buena fama", ingredientes que a la vez que apuntalan la calidad "de buen médico" (es la versión ambiental), comprometen a una conducta intachable, la cual es una carga fuerte... se ha dicho: "portarse bien una vez no es difícil, portarse bien siempre requiere de asistencia superior".

Con esa infraestructura sólida, el médico debe ser un buen profesionalista, útil y servicial que deje...

Una huella en el camino

El médico es un personaje que no ha tenido que realizar algo único y espectacular para ser reconocido porque le ha bastado con su actividad diaria, permanente, siempre con el esfuerzo de quien da lo mejor de sí. Es defensor ejemplar de la honestidad, del trabajo y de la gratitud. Con visión de quien es capaz de advertir, prevenir y adaptarse a los cambios que generan los tiempos modernos. El médico tiene que transmitir el gusto por su profesión, por estudiar, por aprender, por vivir: debe hacer comprensible lo complejo, dejar una huella imborrable, de preferencia que sea copia de esa gran huella que ha sido su vida.

Pero el camino es ancho y largo, el médico tiene una formación multidisciplinaria con base ancha, puede desarrollar, además de su misión de médico, otras actividades de alto contenido humano. El tiempo y las circunstancias abren senderos laterales. Si la nueva actividad no implica alejarse demasiado del camino principal, no hay mucho riesgo pero éste existe y aumenta si la responsabilidad es grande y el médico ha de cumplirla. El ideal sería: nunca dejar de ser médico; o dicho de otra manera, nunca dejar de atender enfermos porque son esencia y sustento de nuestra pasión. Pero hay actividades poco o nada compatibles, salir del camino, frecuentemente, es tomar otro camino.

Sólo comentaré algunos de los otros caminos:

El médico maestro

Si acaso tendrá que usar a veces el “acotamiento”, es más, necesita siempre seguir atendiendo enfermos, fuente de aprendizaje diario, retroalimentación de la enseñanza, la gimnasia clínica indispensable para mantener ágiles las capacidades de análisis y síntesis, la sagacidad del viejo clínico de observar y de interpretar. Quien esto hace acumula conocimientos y experiencia y si tiene la oportunidad de transmitirlos a los que conviven con él y trabajan, se eleva a la categoría de maestro que alcanza un nivel superior si la técnica de su enseñanza es el ejemplo.

El médico funcionario

Las acciones en una institución y, con frecuencia, otras circunstancias, lo reubican ahí mismo en lo que ha sido su casa. Por lo tanto, deja su labor cotidiana de médico, como recorrer el hospital, convivir con sus enfermos, compañe-

ros médicos y todo el personal. Ahí su espacio es amplio y su mundo no tiene límites. Pero al convertirse en funcionario, llega a una oficina de espacio limitado y ahora tiene visión panorámica, cambio de actividades y acciones, puede desarrollar “oficinofilia”. Ahí vive, el espacio tiene que ser agradable. Ahí pasa buena parte del tiempo y su aislamiento relativo lo puede hacer generar “oficinomanía”. Se comunica, sobre todo, por medio de oficios y memoranda que imponen límites y enfrían la comunicación. Tiene que formar Comités y asistir a numerosas juntas; se requiere apuntalar la autoridad y compartir o diluir la responsabilidad. Muchas horas usadas, muchas opiniones, pocos acuerdos. Descubre que el máximo de personas que pueden ponerse de acuerdo, es una, y ahora le toca ser a él. Hay un desgaste natural en las relaciones, todo lo que se había ganado puede irse deteriorando. No siempre es así pero esto puede suceder.

Conocer y entender la conducta humana lleva tiempo y no siempre se logra. Se requiere disposición natural, sabiduría y luces brillantes que vienen de arriba.

Hay poca comprensión de los superiores y menos de los subordinados en el juego de “pedir y dar”, que en buena parte es el centro de estas relaciones. No siempre se identifican necesidades y posibilidades; a veces se pide lo que no se puede dar y se da lo que no se necesita. El principio de autoridad está en el “ojo del huracán” de la “crisis humana”.

El médico funcionario puede dejar de sentirse libre y correr el riesgo de actuar como un burócrata, apático y sumiso que puede menguar el interés por los enfermos y en lugar de cultivar el afán de superación, va a caer en la monotonía de la rutina y a llegar pronto a la mediocridad.

El médico debe conservar el mismo aliento generoso que lo ha sostenido siempre. Debe cumplir con la variante de su misión que le toque desempeñar, pero ¡No dejar de ser médico! El riesgo de abandonar el camino es no regresar a él.

El médico en los negocios

La mayoría de los médicos no amasan fortunas con su trabajo honesto, sólo consiguen un vida decorosa, en ocasiones holgada, pero no fastuosa. Nadie lleva cuenta del número considerable de pacientes a quienes atiende con gran eficiencia y gratuitamente. Para el enriquecimiento excesivo e ilícito hay muchas otras actividades que son más productivas y que no están amasadas con el dolor humano.

Preocupa ahora que en todas las actividades y en los distintos niveles sociales, se advierte un afán que no pare-

ce satisfacerse nunca, de ganar más, de disfrutar más, de enriquecerse más y más. ¿Acaso es pérdida de los valores espirituales, que antes compensaban al hombre?

Hoy el dinero, valiendo menos que antes, en realidad para muchas personas, vale más que lo que valió siempre.

Osler comenta: “La práctica de la medicina es un arte, no un comercio; una vocación, no un negocio; un llamado en el cual tu corazón se ejercitará al igual que la mente”.

“La vida es una misión”, cada uno debemos intentar cumplir con la que nos fijó la vida.

La vida debe ser de constante siembra y abundante en generosidad. Pero ha ocurrido un desventajoso trueque, de los trascendentales valores del espíritu por la frivolidad y la mediocridad; y al final de todo, el peligroso dinero, disolvente poderoso de las relaciones humanas y elemento deslumbrante que da, además, poder y placeres.

El médico adiestrado para resolver urgencias y casos graves habrá de manejar con sabiduría las situaciones relacionadas con la invasión neoplásica del dinero. ¡Que el médico viva bien, pero que no deje de ser médico!

El médico en la política

Preparado para servir, en ocasiones el facultativo encuentra atractivo tomar el camino del servicio público y, por lo general, lo hace bien. Pero no le va tan bien si continúa ejerciendo simultáneamente su profesión. Señal de su alto sentido de responsabilidad que lo lleve, también, a desempeñar con igual dedicación su nuevo oficio. Dos actividades de tiempo completo difícilmente se cumplen porque se genera angustia, se hacen mal las cosas, se queda mal con el enfermo y con el pueblo; y acaba por intentar cumplir mejor con su nueva actividad; se aleja de la medicina, que se siente descuidada, de sus enfermos que siente abandonados; trabaja en su labor social, lo hace bien, pero lo habitual es que por este camino “no se vaya lejos”, la vida media de un político es corta y al final no es fácil reencontrar el camino del cual se desvió, lo acompañan la soledad, la nostalgia. La ciencia ya va muy adelante, el poder quedó atrás, pero hace “señas llamativas” y el recuerdo arranca suspiros que no permiten

recobrar la calma y el recuerdo a aquel bello camino, descubierto con dificultad, construido con cuidadoso esmero, recorrido con tanta dignidad del que se cosecharon tantas satisfacciones y dejó huella imborrable que sigue señalando la dirección del camino. ¡Que el médico tenga oportunidad de servir a los demás en otros campos, pero ojalá que regrese al sendero original, que lo reconozca y lo siga, que al final su misión primaria sea servir y sólo habrá que hacer ajustes para cumplir con excelencia y con gusto las variables que su destino haya puesto por delante!

En el camino, el médico habrá de cumplir sus muchos deberes, lo hará con elegancia y alegría para poder reconocer sus derechos, que son impulso y estímulo. El optimismo ilumina el camino, la frustración y el desaliento deben ser abandonados en las primeras jornadas, nada debe interferir con la felicidad. Las penas y los malos ratos no faltan en la vida, pero no deben truncar el camino, hay que integrarlos como las sombras a la luz, para disfrutarla mejor.

Muchos siglos después, sigue vigente la ética de nuestra profesión. Hipócrates nos señaló el camino: “Cuidar con devoción al hombre enfermo para devolverle la salud o cuando menos mitigar el sufrimiento...” Cuidar al enfermo y proteger al hombre sano son dos aspectos de un mismo deber profesional.

En el recorrido del camino, al médico lo acompañan, a ratos, la soledad y el silencio, que le permiten oír una voz interior que tiene derecho a formularle demandas y exigirle cumplimientos: debe ser un amante de su profesión, limpio y laborioso, merecedor de la confianza de sus enfermos y del respeto general; no caer en la mediocridad, no prostituir su profesión con el negocio. Tiene la obligación de ser culto, aceptar sus responsabilidades y caminar siempre adelante con la frente en alto, las manos limpias y un corazón generoso al servicio de un cerebro inteligente, capaz, por lo menos de querer y perdonar.

Y al final decir, la frase del poeta: **¡Qué hermosa fue la vida amigos míos!**

Y a lo lejos escuchar el eco del camino:

“Caminante ya hay camino, se hace camino al andar”.

Tendencias de la práctica de la medicina interna

El médico y la muerte*

Ruy Pérez Tamayo**

Introducción

La muerte es, finalmente, inevitable. Todos los seres humanos somos mortales y, a partir de cierta edad, todos lo sabemos, aunque muchos prefieren ignorarlo. La muerte individual aparece en el mundo biológico al mismo tiempo que la reproducción sexual y desde un punto de vista evolutivo parece ser consecuencia de ella, porque cuando un ser vivo pierde la capacidad de dejar descendencia también cesa de tener relevancia en el proceso de la evolución. La universalidad de la muerte nos irrita y hasta nos confunde, pero sólo cuando la contemplamos sin los anteojos darwinianos y desde las alturas de nuestros deseos y aspiraciones de inmortalidad, apoyados en la mitología y en las promesas de casi todas las religiones, tanto politeístas como monoteístas. Para Darwin y sus seguidores, la muerte es simplemente el resultado de multiplicar la probabilidad por la suerte en función del tiempo: en esta ecuación, lo que primero es apenas posible poco a poco se hace probable, y tarde o temprano se transforma en inevitable. El concepto popular de que la función del médico se limita a «luchar contra la muerte», aparte de no ser correcto, lo coloca en la incómoda posición de perdedor obligado, porque en última instancia la muerte siempre saldrá ganando. Las relaciones del médico con la muerte son bastante más complejas que lo sugerido por su imagen romántica de Caballero Andante combatiendo y derrotando a la Muerte.

En lo que sigue intento un análisis de tales relaciones dentro del marco de la ética médica laica. El texto está dividido en dos partes: en la primera, hago un resumen del concepto de ética médica laica, basado en los objetivos de la medicina, y presento un esquema de código ético médico derivado de esos objetivos; en la segunda, examino cuatro facetas de la relación del médico con la muerte: el concepto médico actual de muerte, los problemas del uso de medidas

de terapia intensiva en pacientes terminales conscientes e inconscientes, el suicidio asistido y la eutanasia.

PARTE I

Ética médica laica

Conviene iniciar los comentarios que siguen con una serie de definiciones sobre el uso de ciertos términos. Váy a entender por ética médica laica los principios morales y las reglas de comportamiento que controlan y regulan las acciones de los médicos cuando actúan como tales, derivados sólo de los objetivos de la medicina, sin participación o influencia de otros elementos no relacionados con esos objetivos. Estos otros elementos son de dos tipos: los englobados dentro de la ética general o normativa, que son válidos no sólo para los médicos sino para todos los sujetos humanos, y los incluidos en la ética trascendental o religiosa, que son válidos sólo para los que comparten las creencias propias de las distintas ideologías religiosas (católica, protestante, judía, musulmana, budista, otras). La mayor parte de los textos de ética médica son mezclas de principios y normas derivadas de estas tres esferas de la ética: la laica, la general y la trascendental. Las dos primeras pretenden apoyarse en la razón y están abiertas al análisis y a la discusión basada en argumentos históricos o actuales, pero siempre objetivos, mientras que la tercera emana del dogma y se basa en la fe, por lo que no está sujeta a discusión.

Otro término que está de moda es bioética, que con frecuencia se usa como sinónimo de ética médica, aunque desde luego no lo es. La bioética describe los principios morales y las normas de comportamiento de los seres humanos ante todo el mundo biológico; desde luego, esto incluye a la ética médica pero la rebasa ampliamente, pues no se limita a los médicos sino a todos los hombres, ni se restringe a los enfermos sino que abarca a toda la naturaleza. La ética médica es, pues, la rama de la bioética que tiene que ver únicamente con los aspectos específicos de la práctica de la pro-

* Texto de la conferencia inaugural del Curso Internacional de Medicina Interna. Julio, 2002.

** Profesor Emérito de la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de El Colegio Nacional y de la Academia Mexicana de la Lengua.

fesión, y es a la que se limita este texto.

Los objetivos de la medicina

Es tradicional que al hablar de ética médica se haga referencia a diferentes códigos, tanto antiguos como recientes, como el Juramento Hipocrático (en sus versiones clásica, árabe o cristiana), el Código de Asaf, la Plegaria del Médico, atribuida en forma apócrifa a Maimónides, la Ética Médica de Percival, la Declaración de Ginebra, el Código de la Organización Mundial de la Salud, etc. Todos estos códigos son híbridos formados por tradiciones antiguas, por costumbres regionales más o menos limitadas, y por distintos mandamientos religiosos. Su valor es mucho más histórico que actual, o bien son tan generales que equivalen a la expresión de muy nobles sentimientos, pero nada más.

Yo pienso que el mejor punto de partida para elaborar un código ético médico no es un documento antiguo o una serie de mandamientos no razonados, sino la naturaleza específica de la medicina, definida en función de sus objetivos, que sólo son los tres siguientes: 1) *preservar la salud*; 2) *curar, o aliviar, cuando no se puede curar, y siempre apoyar y acompañar al paciente*; y 3) *evitar las muertes prematuras e innecesarias*. La medicina es tan antigua como la humanidad, y a lo largo de su historia ha cambiado mucho, pero desde siempre ha conservado esos mismos tres objetivos y por ahora no concibo que en el futuro pueda transformarse tanto como para modificarlos o abandonarlos. De hecho, los tres objetivos mencionados de la medicina pueden resumirse en uno solo, que sería el siguiente:

Lograr que hombres y mujeres vivan jóvenes y sanos y mueran sin sufrimientos y con dignidad, lo más tarde que sea posible.

Un código de ética médica laica

No me cuesta trabajo aceptar que la medicina surgió antes de que el *Homo sapiens sapiens* pisara la faz de la tierra. Puedo imaginarme cuando alguno de los homínidos que lo precedieron en la evolución, al sentirse enfermo e incapaz de valerse por sí mismo, se acercó a otro miembro de su misma especie y le pidió que le ayudara (los homínidos no hablaban, pero hay otras formas de comunicación diferentes al lenguaje); cuando el homínido interpelado aceptó proporcionarle la ayuda solicitada, nació la medicina. En ese momento se creó la situación social que constituye el centro mismo de la profesión, la esencia y la razón de ser de la medicina: la relación médico-paciente. A lo largo de la historia, el acto médico ha sido siempre el mismo: un ser humano

que solicita ayuda para resolver su problema médico y otro ser humano que acepta dársela y lo hace, con más o menos éxito. Los ambientes y las circunstancias en las que ocurre este acto médico han cambiado a través del tiempo, y en nuestra generación se han hecho tan complejas que la relación médico-paciente original se encuentra gravemente amenazada con transformarse en algo muy distinto. Pero a pesar de la amenaza, todavía es válido decir que la esencia y la naturaleza de la medicina se definen en función de la relación médico-paciente.

En vista de lo anterior, es posible construir un código de ética médica laica basado en los objetivos de la medicina y con referencia a la relación médico-paciente. En principio, puede aceptarse que los objetivos de la profesión podrán alcanzarse mejor cuando la relación médico-paciente se dé en las condiciones óptimas. Este principio es razonable, se refiere en forma específica a la práctica de la medicina y no está influido por reglas de ética general o por ideologías religiosas. De este enunciado se desprende que todo aquello que se oponga o interfiera con la instalación y la conservación de una relación médico-paciente óptima será éticamente malo, deberá considerarse como una falta de ética médica. En cambio, todo lo que favorezca al establecimiento y la persistencia de una relación médico-paciente óptima será éticamente bueno, deberá calificarse como positivo desde un punto de vista ético médico.

He usado varias veces la expresión “relación médico-paciente óptima”, por lo que conviene caracterizarla. Desde luego, se trata de una relación interpersonal, que puede contar con testigos pero no con interferencias, entre el paciente y su médico, y entre el médico y su paciente. Como todas las relaciones humanas, esta también tiene una historia natural, un principio en el que el miedo y la incertidumbre iniciales, por parte del enfermo, y la apertura y el trato amable y respetuoso (pero la ignorancia, también inicial), por parte del médico, se irán transformando poco a poco en la tranquilidad y la confianza del enfermo, y el trato amable y respetuoso, pero cada vez con más conocimiento del problema de su paciente, del médico. De esta “confianza ante una conciencia”, como acostumbraba caracterizarla el Maestro Chávez, citando al clínico francés Poitier, termina por establecerse una relación positiva médico-paciente, la mejor posible para alcanzar los objetivos ya mencionados de la medicina.

A partir de estas consideraciones ya es posible ofrecer un código de ética médica laica basado en la naturaleza de la

medicina misma. Este código consta de los siguientes cuatro principios, que el médico debe observar para que su actuación profesional pueda considerarse como ética:

1) *Estudio continuo*. El médico tiene la obligación de mantenerse al día en los conocimientos y las habilidades técnicas de su especialidad, con objeto de ofrecerle a su paciente la mejor atención posible en cada momento, por medio del estudio continuo de la literatura médica científica, la asistencia a cursos especializados, a congresos y otras reuniones profesionales, así como a las sesiones académicas pertinentes. No hacerlo, abandonar la actitud del estudiante ávido de saber siempre más y la costumbre de aprender algo nuevo todos los días, es una falta grave de ética médica que no sólo impide que la relación médico-paciente se de en forma óptima sino que puede llegar hasta los delitos de negligencia o de incompetencia médicas.

2) *Docencia*. La palabra “doctor” se deriva de la voz latina *docere*, que significa “enseñar”. El hecho de que el sinónimo más usado del término “médico” en nuestro medio sea la voz “doctor” no es casual ni está ausente de razones históricas. Para que la relación médico-paciente sea óptima el doctor debe instruir a su enfermo, a sus familiares y a sus amigos, sobre todos los detalles de su padecimiento, de sus causas, de sus síntomas, de su tratamiento y sus resultados (positivos y negativos), de su pronóstico; debe instruirlos una y otra vez, tantas como sea necesario para sembrar y reforzar la confianza del paciente. Pero la obligación ética docente del médico no se limita al círculo restringido de sus enfermos, sus familiares y amigos, sino que abarca a todos aquellos que puedan beneficiarse con sus conocimientos especializados: colegas, enfermeras y otro personal de salud, funcionarios, estudiantes y el público en general. Esto significa que el médico debe dar conferencias, seminarios, clases y pláticas informales sobre su ciencia, y además escribir artículos de divulgación y hasta libros dirigidos al público en general. No hacerlo es una falta de ética médica, porque de manera directa o indirecta interfiere con el desarrollo de una relación óptima médico-paciente.

3) *Investigación*. El médico tiene la obligación moral de contribuir (en la medida de sus posibilidades) a aumentar el conocimiento científico en que se basa su propia práctica profesional y la de sus colegas. En otras palabras, la investigación es una de las obligaciones éticas del médico. Esto se deriva del siguiente razonamiento: la medicina científica (la mal llamada hoy “medicina basada en la evidencia”) que es la que todos ejercemos, se basa en el conocimiento obte-

nido científicamente, o sea en observaciones reproducibles, adecuadamente documentadas y estadísticamente significativas. Lo apoyado en la tradición y lo puramente anecdótico no tienen valor científico (aunque sí un gran impacto cultural) y, por lo tanto, no forma parte de la medicina científica, pero en cambio constituye la base de las medicinas “alternativas” o “tradicionales”. Existe un acuerdo generalizado en la sociedad contemporánea en que las mejores y más prestigiadas instituciones médicas son aquellas en las que se practica y se enseña la medicina científica. El médico debe realizar el ejercicio de su profesión con un espíritu inquisitivo, basado en la duda metódica y en el examen riguroso de todas las posibilidades, actuando en todo momento con sentido crítico y pensamiento racional, o sea dentro de un marco científico, sin dejarse llevar por corazonadas o datos anecdóticos. No se trata de que abandone la práctica de la medicina para convertirse en un investigador de tiempo completo, sino que ejerza su profesión con el mismo cuidado y el mismo interés en generar nuevos conocimientos, siempre que esté a su alcance, porque de eso dependerá que la medicina progrese, contribuyendo a que la relación médico-paciente sea cada vez mejor y más eficiente.

4) *Manejo integral*. El médico debe tener siempre presente que el enfermo acude a solicitarle ayuda para que lo cure o lo alivie de su padecimiento, lo que es algo distinto de su enfermedad, aunque el primer término incluye al segundo. Para poner un ejemplo, el enfermo puede tener una tuberculosis pulmonar, pero lo que lo lleva a ver al médico son la astenia, la falta de apetito, la palidez, el insomnio, la febrícula, la tos, la disnea, y además el miedo de lo que pueda pasarle, de que lo tengan que operar, la angustia por su familia, por dejar de trabajar, por interrumpir su vida habitual, y naturalmente el terror ante la muerte. Todo esto es lo que el enfermo padece, y es lo que espera que el médico le quite al curarlo. Es claro que si la enfermedad se diagnostica y se trata en forma adecuada buena parte o todo el padecimiento se irá aliviando, pero así como la tuberculosis requirió diagnóstico correcto y el uso de drogas eficientes, el resto de la carga que agobia al paciente también necesita ser identificada, examinada y manejada por el médico con delicadeza, discreción y respeto, porque el enfermo acudió a solicitar ayuda para que le resolvieran su problema, porque él no podía hacerlo solo. El médico que no se involucra en su atención con el padecimiento integral del paciente, sino que se conforma con diagnosticar y tratar la enfermedad, o que lo abandona cuando ya ha agotado sus recursos

terapéuticos curativos o paliativos, está cometiendo una grave falta de ética médica al no cumplir con los objetivos de la medicina, está ignorando su obligación profesional de curar, o aliviar, cuando no se puede curar, de siempre apoyar y consolar al enfermo, y de evitar las muertes prematuras e innecesarias.

PARTE II

Definición legal y médica de muerte

Durante muchos años el concepto médico de muerte era el mismo que el del público en general, o sea la suspensión permanente de las funciones cardiorrespiratorias; el miedo a ser enterrado vivo hizo que en el pasado el lapso considerado prudente para afirmar la irreversibilidad del proceso se prolongara hasta por 72 o más horas, antes de certificar la muerte. Sin embargo, a partir de la década de 1950 los avances en terapia intensiva permitieron mantener las funciones cardíaca y respiratoria durante tiempos prácticamente indefinidos en sujetos que obviamente ya estaban muertos. Al mismo tiempo, el progreso en el uso clínico de trasplantes de órganos y tejidos para el tratamiento de distintas enfermedades graves renales, hepáticas, cardíacas y de otros órganos, cuyos resultados son mejores si se usan órganos obtenidos de sujetos recién fallecidos, aumentó la presión para reconsiderar el diagnóstico de muerte. En 1966, un grupo de médicos de la Universidad de Harvard, propuso el concepto de muerte cerebral, que se fue modificando a lo largo de los años y que en la actualidad ya se acepta internacionalmente. En México, la Ley General de Salud (reformada el 26 de mayo de 2000) define la muerte de la manera siguiente:

Art. 344. *La muerte cerebral se presenta cuando existen los siguientes signos:*

I. Pérdida permanente e irreversible de conciencia y de respuesta a estímulos sensoriales.

II. Ausencia de automatismo respiratorio, y

III. *Evidencia de daño irreversible del tallo cerebral, manifestado por arreflexia pupilar; ausencia de movimientos oculares en pruebas vestibulares y ausencia de respuesta a estímulos noiceptivos.*

Se deberá descartar que dichos signos sean producto de intoxicación aguda por narcóticos, sedantes, barbitúricos o sustancias neurotrópicas. Los signos señalados en las fracciones anteriores deberán corroborarse por cualquiera de las siguientes pruebas:

I. Angiografía cerebral bilateral que demuestra ausencia de circulación cerebral, o

II. *Electroencefalograma que demuestre ausencia total de actividad eléctrica cerebral en dos ocasiones diferentes con espacio de cinco horas.*

De acuerdo con esta definición, el diagnóstico de muerte cerebral requiere ausencia de funciones de la corteza y del tallo, junto con falta de circulación cerebral; sin embargo, se ha propuesto que sólo se tome en cuenta la falta permanente e irreversible de las funciones de la corteza, como ocurre en sujetos descerebrados que conservan el automatismo cardiorrespiratorio. Por otro lado, también se han presentado casos (no en nuestro país) de pacientes con inconciencia irreversible y sin automatismo cardiorrespiratorio, pero que se mantienen “vivos” gracias a técnicas de terapia intensiva. De acuerdo con la ley mexicana, los primeros están vivos mientras los segundos ya están muertos, pero en otros países (Estados Unidos, Inglaterra, Alemania) los dos tipos de casos están vivos. Esto se menciona para ilustrar que el concepto legal de muerte ha cambiado con el tiempo y también que no es uniforme, por lo menos en el mundo occidental. La situación del concepto médico de muerte es todavía más compleja desde un punto de vista ético, porque agrega otras dos dimensiones que no existen en la ley: su oportunidad y su necesidad. Estas aseveraciones se aclaran en los párrafos siguientes.

Iniciar y suspender medidas de terapia intensiva en pacientes terminales

Ocasionalmente (la frecuencia real se desconoce, pero debe ser rara) el personal de salud que trabaja en Unidades de Terapia Intensiva se enfrenta a dos tipos de casos: 1) el enfermo conciente en estado terminal de un padecimiento que no tiene remedio posible, que rechaza cualquier tipo de tratamiento porque prefiere morir a seguir sufriendo; 2) el enfermo en las mismas condiciones pero inconsciente, acompañado por familiares cercanos que conocen sus deseos de terminar con su existencia. Esto no es un ejercicio teórico: yo tuve la trágica experiencia de mi amigo Álvaro Gómez Leal, enfisematoso crónico a quien, durante un episodio neumónico, en una Unidad de Terapia Intensiva le salvaron la vida intubándolo y dándole antibióticos; cuando Álvaro regresó a su casa les dijo a su esposa y a sus hijos: “Si vuelvo a tener un problema de este tipo, por ningún motivo dejen que me vuelvan a intubar...” Meses después, en su siguiente hospitalización, Álvaro murió de insuficiencia res-

piratoria porque, siguiendo sus instrucciones, no se le intubó. Cuando el paciente ya no puede expresar su rechazo de todo tipo de terapia porque está inconsciente, pero sus familiares saben (por haberlo discutido con él cuando podía hacerlo) que ese era su deseo, el médico debe aceptarlo y no iniciar maniobras heroicas para prolongarle una vida indeseada. En estos casos, lo que prevalece es la voluntad autónoma del paciente, que debe respetarse por encima de cualquier otra consideración; el médico debe asegurarse de que el enfermo posee toda la información sobre las consecuencias de su decisión, pero ahí termina su responsabilidad. Sin embargo, hay otros casos en los que la voluntad del paciente terminal se desconoce y los familiares cercanos (si los hay) no se ponen de acuerdo sobre ella. Aquí la pregunta es, ¿quién decide si se instalan o no medidas terapéuticas de emergencia para prolongarle la vida? La respuesta es, obviamente, el médico. De acuerdo con el código ético médico definido en párrafos anteriores, basado en los objetivos de la medicina, un deber del médico es evitar las muertes prematuras e innecesarias. Pero ese código no dice nada de las muertes oportunas o inevitables, y menos de las deseables y benéficas. En pacientes con enfermedades terminales, o de edad muy avanzada, o las dos cosas, que han caído en coma varias veces y en los que tanto la medicina terapéutica como la paliativa ya no tienen nada más que ofrecer, en los que nuevos esfuerzos de terapia intensiva no van a prolongarles la vida sino sólo la inconciencia, además de mantener la espera angustiada de la familia, y no pocas veces a sumar a esta tragedia la de la ruina económica, la muerte se transforma en deseable y benéfica para todos, y en especial para el enfermo. Aquí el médico que suspende las maniobras para mantener las funciones cardiorrespiratorias actúa dentro de la ética médica porque está resolviendo el problema de su paciente de acuerdo con los objetivos de la medicina.

El suicidio asistido y la eutanasia

En términos generales, se distinguen dos formas de eutanasia, la activa y la pasiva; el suicidio asistido es una variedad de la eutanasia activa. La diferencia entre las dos formas estriba en que en la eutanasia activa el paciente terminal fallece como consecuencia directa de una acción intencionada del médico, mientras que en la eutanasia pasiva la muerte del enfermo se debe a la omisión o suspensión por el médico del uso de medidas que podrían prolongarle la vida (como comenté antes). Naturalmente, no es necesario ser médico para practicar eutanasia, pero con frecuencia el mé-

dico está involucrado en situaciones en las que debe hacer una decisión al respecto.

Desde el punto de vista de la ética médica (o por lo menos, enunciados en su nombre) los pronunciamientos en contra de la eutanasia en nuestro medio son los más comunes; dos ejemplos de ellos son los siguientes:

“Nuestra institución (un hospital privado) considera no ética la práctica de la eutanasia, bajo ninguna circunstancia o presión, solicitud del paciente, de la familia o allegados, ni aún en casos de enfermedad avanzada incapacitante total o en pacientes en extrema gravedad.”

“(El médico) invariablemente está comprometido a salvaguardar la vida y, por lo tanto, no le está permitido atender contra ella. Favorecer una muerte digna implica ayudar al enfermo a sufrir lo menos posible; ofrecerle la mayor atención médica disponible; estar a su lado con un verdadero acompañamiento humano y espiritual y ayudarlo a encontrar un sentido plenamente humano a los sufrimientos que no se pueden evitar.”

Respecto al primer pronunciamiento no puede decirse nada porque no se dan razones para justificarlo; simplemente, se trata del enunciado de una política institucional, como también podría serlo “No se aceptan tarjetas de crédito”. El segundo texto presupone tres principios, dos de ellos no documentados y discutibles y el otro simplemente falso.

1) Se dice, en primer lugar, que el médico “siempre” está comprometido a conservar la vida y tiene prohibido “atentar” en su contra, pero esta es una opinión no basada en la ética médica sino en un código propuesto en el siglo V aC (el Juramento Hipocrático) y cuya vigencia sólo se reclama cuando coincide con la ética trascendental. En mi opinión, el médico no está “siempre” comprometido éticamente a conservar la vida, cualquiera que ésta sea, sino sólo aquella que el paciente considere tolerable por sus sufrimientos y digna para su persona; la obligación ética del médico es evitar las muertes prematuras e innecesarias, pero no las deseables y benéficas (como comenté antes).

2) Además, me parece perverso y definitivamente sectario seguir sosteniendo en el siglo XXI el mito judeo-cristiano primitivo que le asigna al dolor físico intolerable y a otras formas horribles de sufrimiento terminal, como la asfixia progresiva y consciente del enfisematoso, o el terror a la desintegración mental del paciente con Alzheimer, un “sentido plenamente humano”. La frase está vacía de contenido objetivo y sólo es aceptable para los que comparten ese tipo de creencias religiosas.

3) Es falso que haya sufrimientos “que no se pueden evitar”. Esa es precisamente la función del suicidio asistido y la eutanasia, evitarle al paciente terminal los sufrimientos inútiles que le impiden morir con dignidad, cuando la vida ya ha dejado de ser, para él, peor que la muerte.

Ocasionalmente se señalan algunas objeciones médicas racionales a la eutanasia: solicitud de un paciente para que el médico termine con su vida puede ser el resultado de una depresión transitoria, que puede desaparecer cuando el enfermo mejora o se alivian su dolor y sus otras molestias. Es muy difícil para el médico estar completamente seguro de que un enfermo en estado terminal no puede salir adelante, aunque sea por poco tiempo, en condiciones que le permitan disfrutar de sus seres queridos o actuar y hacer decisiones relacionadas con su propia vida y sus intereses. Ambas objeciones son reales y deben tomarse mucho en cuenta, porque plantean la necesidad de que el médico conozca muy bien a sus enfermos, de que tenga los diagnósticos correctos y de que haya realizado todos los esfuerzos terapéuticos a su alcance para evitarles sus sufrimientos, y también porque subrayan la incertidumbre que acecha todos los actos médicos, del peligro de confundir un juicio del médico sobre la realidad, con la realidad misma. Pero aún tomando muy en cuenta las objeciones médicas señaladas, tarde o temprano se llega a situaciones en las que el suicidio asistido o la eutanasia son las únicas formas de ayudar al paciente a acabar con sus sufrimientos y a morir en forma digna y de acuerdo con sus deseos. En tales circunstancias, el médico puede hacer dos cosas: desatender los deseos del paciente y de sus familiares y continuar intentando disminuir sus sufrimientos en contra de la voluntad expresa de ellos (pero quizá actuando de acuerdo con su conciencia, lo que no tiene nada que ver con la ética médica), o bien ayudar al enfermo a morir con dignidad (pero cometiendo un delito). La siguiente experiencia personal, que me obligó a reflexionar más sobre ética médica y eutanasia, ilustra el dilema mencionado: uno de mis maestros y muy querido amigo durante casi 50 años, el famoso Dr. Lauren Ackerman, quien fuera profesor de patología en la Escuela de Medicina de la Universidad Washington, en San Louis Missouri, y después en la Escuela de Medicina de la Universidad del Norte de Nueva York, en Stomy Brook, en Estados Unidos, a quien a los 88 años de edad se le diagnosticó un adenocarcinoma del colon, se preparó para una laparotomía exploradora y, en su caso, extirpación del tumor. Conocedor como pocos de la historia natural de las enfermedades

neoplásicas, antes de la operación le pidió al anestesiólogo (que era su amigo y compañero de golf): “Si tengo metástasis hepáticas ya no me despiertes... El Dr. Ackerman murió en la mesa de operaciones de un paro cardíaco para el que no se hicieron maniobras de rescate.

Considerando los objetivos de la medicina, el dilema ético médico planteado entre el suicidio asistido y la eutanasia, por un lado, y su rechazo, por el otro, en casos que cumplen con las características de irreversibilidad y de solicitud conciente y reiterada de terminar la vida, sea por sufrimientos insoportables o por la anticipación de una muerte indigna precedida por la destrucción progresiva del individuo, en mi opinión debe resolverse en favor del suicidio asistido y la eutanasia. De esa manera se cumple con la función de apoyar y consolar al paciente, ya que no se le puede ni curar ni aliviar. No hay ninguna razón ética para que el médico se rehúse a contribuir con sus conocimientos a terminar con la vida de un paciente cuando este ya no desea seguir viviendo por las causas mencionadas, o cuando su inconciencia no le permite solicitarlo pero los familiares cercanos conocen sus deseos. El rechazo de la eutanasia no se hace por razones de una ética médica basada en los objetivos de la medicina (aunque a veces así se señale) sino por otras que no tienen nada que ver con la medicina.

Por otro lado, existe una sólida tradición en favor de la eutanasia, iniciada en 1935 en Inglaterra con un grupo llamado The Voluntary Euthanasia Society, a la que pertenecieron personajes como H.G. Wells, Julian Huxley y George Bernard Shaw, y uno de los documentos más elocuentes en favor de la eutanasia apareció en 1974, firmado por 40 personajes eminentes, entre ellos tres Premios Nobel, Linus Pauling, George Thomson y Jacques Monod, que en parte dice lo siguiente:

“Los abajo firmantes declaramos nuestro apoyo, basado en motivos éticos, a la eutanasia benéfica. Creemos que la reflexión de la conciencia ética ha llegado al punto que hace posible que las sociedades elaboren una política humana en relación con la muerte y el morir. Apelamos a la opinión pública ilustrada para que supere los tabúes tradicionales y para que se mueva en la dirección de una visión compasiva hacia el sufrimiento innecesario en el proceso de la muerte... Por razones éticas nos declaramos en favor de la eutanasia... Mantenemos que es inmoral tolerar, aceptar e imponer sufrimientos innecesarios... Creemos en el valor y en la dignidad del individuo. Ello exige que sea tratado con respeto y, en consecuencia, que sea libre para decidir sobre su pro-

pia muerte... Ninguna moral racional puede prohibir categóricamente la terminación de la vida si ha sido ensombrecida por una enfermedad horrible para la que son inútiles todos los remedios y medidas disponibles... Es cruel y bárbaro exigir que una persona sea mantenida en vida en contra de su voluntad, rehusándole la liberación que desea, cuando su vida ha perdido toda dignidad, belleza, sentido y perspectiva de porvenir. El sufrimiento inútil es un mal que debería evitarse en las sociedades civilizadas... Desde el punto de vista ético, la muerte debería ser considerada como parte integrante de la vida. Puesto que todo individuo tiene derecho a vivir con dignidad... también tiene el derecho de morir con dignidad... Para una ética humanista, la preocupación primaria del médico en los estadios terminales de una

enfermedad incurable debería ser el alivio del sufrimiento.

Si el médico que atiende al enfermo rechaza tal actitud, debería llamarse a otro que se haga cargo del caso... La práctica de la eutanasia voluntaria humanitaria, pedida por el enfermo, mejorará la condición general de los seres humanos y, una vez que se establezcan las medidas de protección legal, animará a los hombres a actuar en ese sentido por bondad y en función de lo que es justo. Creemos que la sociedad no tiene ni interés ni necesidad verdaderas en hacer sobrevivir a un enfermo condenado en contra de su voluntad, y que el derecho a la eutanasia benéfica, mediante procedimientos adecuados de vigilancia, puede ser protegido de los abusos.”

Caso clínico

Criptococosis intestinal primaria en un paciente inmunocompetente

Socorro Cabello,* César Rivera**

Resumen

Se reporta un caso de criptococosis intestinal primaria en un paciente masculino de 21 años de edad, con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativo. El padecimiento tiene cinco años de evolución y se distingue por la presencia de ganglios cervicales y axilares, la coexistencia de síntomas como: náusea, vómito y evacuaciones diarreicas. El paciente resultó con un absceso en la fosa iliaca del lado derecho, con fístula, y recibió tratamiento para tuberculosis intestinal y coccidioidomicosis. La revisión de las laminillas reportó la existencia de criptococosis intestinal.

Palabras clave: criptococosis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Introducción

La criptococosis es una micosis sistémica producida por un hongo levaduriforme encapsulado, con trofismo por el sistema nervioso central, que principalmente afecta a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, trasplantados renales y a otros inmunocomprometidos.¹ En un estudio efectuado en Estados Unidos de 1990 a 1996 se reportaron 306 casos de pacientes con criptococosis sin VIH, 157 con afección cerebral, 109 con pulmonar y 40 en otros sitios (riñón, corazón, hígado, hueso y piel); no se reportaron casos de criptococosis intestinal primaria.² La afección localizada como caso primario es infrecuente, sobre todo en pacientes no inmunocomprometidos; aunque recientemente se describieron en lesiones cutáneas, glándula tiroideas, glándula adrenal, próstata, testículos, laringe, faringe, miocardio, mama, rodillas, páncreas, bazo, médula ósea, etc.³⁻⁶ En algunos casos con afección gastrointestinal se han reportado como mimetismo de metástasis de carcinoma de la cabeza

Abstract

A case of primary intestinal cryptococcosis is reported in a male 21 years patient with human immunodeficiency virus (HIV)-negative. 5 year-old suffering characterized by ganglion at cervical and axillary level, accompanied by nausea, vomit and diarrhea; later on patient developed abscess in right lower quadrant, which made a fistulae. The patient received treatment for intestinal tuberculosis and coccidioidomycosis. Revision of thin smears reported intestinal cryptococcosis.

Key words: cryptococcosis, human immunodeficiency virus (HIV).

del páncreas y pólipo adenomatoso.^{7,8} Sin embargo, en la literatura médica internacional sólo se ha reportado un caso de criptococosis intestinal primaria en un paciente inmunocompetente.⁸

Reporte del caso

Paciente masculino de 21 años de edad, originario y residente en el Estado de México. Radicó durante 10 años en San Luis Potosí (de los 3 a los 13 años). COMBE negativo. Sin contacto con aves. Sin actividad sexual. El padecimiento actual tiene cinco años de evolución, con ganglios en la región retroauricular bilateral de 2 x 2 centímetros, cadena yugular anterior, submaxilares y axilares menores de un centímetro, móviles, no dolorosos. No manifiesta otros síntomas acompañantes y ha permanecido sin cambios durante seis meses, hasta que comenzaron a aumentar de tamaño los ganglios retroauriculares, aproximadamente a 4 x 4 cm. Padece: náusea, vómito posprandial inmediato y dolor abdominal generalizado de tipo cólico, acompañado de evacuaciones diarreicas, líquidas, en número de dos a tres veces al día, aproximadamente de 400 mL, fétidas, sin moco ni sangre, con pujo y tenesmo sin fiebre. Permaneció durante un año con diarrea intermitente y dolor abdominal. Se descarta la existencia de enfermedad linfoproliferativa. Luego del transcurso de tres años posteriores al inicio del padeci-

* Servicio de infectología.

** Servicio de terapia intensiva.
Hospital General de México.

Correspondencia: Dra. Socorro Cabello. Primera privada de 5 de mayo núm. 28, colonia Tepepan, CP 16020, México DF. E-mail: adrianacabello@msn.com, criub@aol.com

miento presentó síndrome febril y tumoración en la fosa iliaca del lado derecho y se le diagnosticó abdomen agudo, motivo por el que fue intervenido quirúrgicamente. Se le diagnosticó coccidioidomicosis intestinal y para ello fue tratado con itraconazol y ketoconazol durante seis meses, sin mejoría. Después de cuatro meses de recibir tratamiento con antimicóticos le aparecieron unas fístulas en el lado derecho de la fosa iliaca y en la región glútea, de donde le drenaba abundante material verdoso fétido; para esto, recibió tratamiento con dieta enteral y antimicrobianos. Como la fístula ubicada en el lado derecho de la fosa iliaca persistió, se decidió darle tratamiento empírico con un antifímico, el cual se mantuvo durante 18 meses sin que se registrara mejoría del cuadro clínico. Debido a esta última situación, se decidió internarlo en el servicio de infectología del Hospital General de México.

Durante su evolución de cinco años resultó con una pérdida de peso de 13 kg. En la exploración física se encontró que su tensión arterial era de 120/80, la frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria de 18 por minuto y la temperatura de 37 °C. En el cuello se apreciaron ganglios cervicales y en la cadena yugular ganglios de menos de un centímetro, móviles, no dolorosos, de consistencia blanda, renitentes. Su estado cardiopulmonar se encontró normal. Se apreció la existencia de una fístula en la fosa iliaca del lado derecho, con drenaje de material verdoso no fétido, en cantidad escasa, sin visceromegalias, ni líquido de ascitis libre. La peristalsis se encontró normal.

Se realizaron los siguientes estudios: prueba de ELISA para VIH negativa, PPD, coccidioidina, histoplasmina y reacción cutánea para blastomicosis, que resultó negativa, así como las pruebas de precipitinas y ELISA para dichos agentes. Se cultivaron las secreciones y los fluidos corporales para la búsqueda de bacterias y hongos sin que se hubiera registrado desarrollo. Los BAAR de orina y esputo resultaron negativos al igual que las reacciones febriles. El LCR citoquímico salió normal. Los exámenes con tinta china, tinción de Gram, y los cultivos para hongos y bacterias, no mostraron desarrollo, BAAR negativo. El antígeno capsular sérico para criptococo resultó negativo.

En el tránsito intestinal se observó engrosamiento de los pliegues de la mucosa del duodeno, yeyuno e íleo terminal, con pérdida de las vellosidades (figuras 1 A y B). La tomografía axial computada del abdomen reportó datos sugerentes de colitis inespecífica; el duodeno, el yeyuno y el

íleo proximal y el medio estaban dilatados, con engrosamiento de la pared, que sugirieron la existencia de un proceso inflamatorio.



Figura 1. (A,B) Datos de colitis inespecífica. La flecha señala el engrosamiento de los pliegues de la mucosa con pérdida de las vellosidades.



Figura 2. Fistulografía; comunicación enterocutánea hasta la tercera porción del duodeno. La flecha indica el paso del medio de contraste a la cámara gástrica.

En la fistulografía se encontró una comunicación derecha con la última porción del duodeno (figura 2). La biopsia del sigmoides y del íleo reportó una gran reacción granulomatosa severa, células gigantes multinucleadas y linfocitos, entre las que había numerosas esporas que medían entre 3 y

20 micras. Se realizó la tinción de mucicarmin con refuerzo del contorno de la pared capsular, compatible con criptococosis intestinal (figura 3). El diagnóstico final fue de criptococosis intestinal primaria. El paciente recibió tratamiento con anfotericina B a la dosis de 1 mg/kg de peso/día, flucitosina a razón de 100 mg/kg de peso/día y fluconazol 200 mg/día. Como resultado de esta terapéutica el paciente evolucionó en forma satisfactoria: se le cerró la fístula enterocutánea que se ubicaba en el lado derecho de la fosa iliaca.

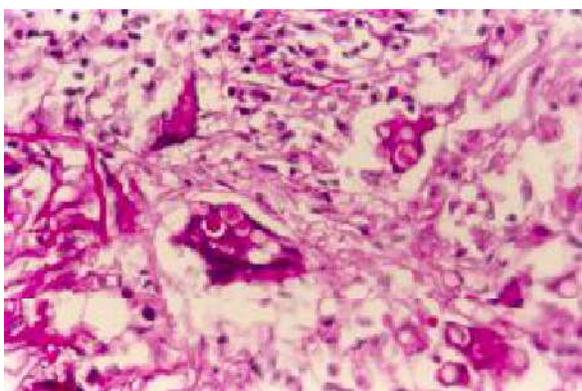


Figura 3. Tinción de mucicarmin. Puede apreciarse el reforzamiento de la pared capsular y del citoplasma del microorganismo, con apariencia concéntrica y coloración rojiza intensa.

Discusión

La criptococosis es una micosis profunda oportunista. Existen dos variedades de *C. neoformans* y cuatro serotipos basados en los epítopes capsulares. El género *Cryptococcus* cuenta con 19 especies. El más estudiado es la especie de *C. neoformans* con dos variedades *C. neoformans* variedad *neoformans* y *C. neoformans*, variedad *gattii* (cuadro 1). La

variedad *neoformans* puede tener serotipos A-D y la variedad *gattii* tiene los serotipos B-C.¹³ En los pacientes con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida) el agente etiológico en 99% de los casos es *C. neoformans* variedad *neoformans*. Debido a esto, en los pacientes inmunocompetentes es más frecuente la presentación de *C. neoformans* variedad *gattii*.

La criptococosis afecta, principalmente, a pacientes inmunodeprimidos y tiene mayor prevalencia en pacientes con VIH hasta 5 al 10%. La enfermedad pulmonar ocurre en 30 al 40%,¹¹ y es la principal vía de entrada. La afección a las partes blandas en forma localizada es infrecuente y en otras localizaciones es rara, sin enfermedad sistémica.¹⁹ La infección por criptococosis extrapulmonar ocurre en 2.3% de los pacientes VIH positivos y en 14.3% de los pacientes VIH negativos.⁹

Diferentes autores han descrito casos de criptococosis diseminada y localizada en pacientes sin VIH. Moosa y sus colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 1991 a 1994 en donde se reportó el caso de 65 pacientes con meningitis criptocócica, 44 VIH positivo y 21 VIH negativo lo que demostró la misma prevalencia en pacientes inmunocomprometidos y en inmunocompetentes.⁹

En el intestino resulta muy rara la forma localizada, sobre todo en pacientes VIH negativo. Washington K y su grupo reportaron un caso de criptococosis gástrica por biopsia endoscópica en un paciente VIH positivo con criptococosis pulmonar; además, realizaron una revisión de 23 autopsias en pacientes VIH con criptococosis diseminada y pulmonar, con manifestaciones gastrointestinales, reportando 10 diferentes sitios de afección en el aparato gastrointestinal: en el esófago (tres), en el colon (tres), en el íleo terminal (uno), en el estómago (uno), en la vesícula (uno) y en el intestino

Cuadro 1. Comparación de las variedades de *Cryptococcus neoformans*

Características	<i>C. neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> variedad <i>gattii</i>
Telemorfismo	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> variedad <i>bacillispora</i>
Ecología	Suelo y guano de aves	Árboles de eucalipto
Distribución geográfica	Cosmopolita	Tropical (sureste de California, Australia, Sureste de Asia y África)
Producción de fenil-oxidasa	Sí	Sí
Asimilación de malato	Sí	Sí
Cápsula	Sí	Sí
Susceptibilidad de canavanina	Sí	No
Asimilación de glicina	10 a 20	100
Serotipos	A, D y AD	B y C

Fuente: Clinical Microbiology Reviews, Oct., 1995.

delgado, además de sarcoma de Kaposi.¹⁴ Otro estudio realizado por Chalasani y sus colaboradores reporta tres casos de criptococosis gastroduodenal en pacientes VIH positivo.¹⁵ Refieren que en los pacientes VIH positivo la afección gastrointestinal puede ser la manifestación inicial de la criptococosis diseminada. Dalí JS y sus colaboradores reportaron otro caso de criptococosis gastrointestinal en un paciente de 63 años de edad que recibió prednisona como tratamiento para hepatitis crónica y cirrosis. Los estudios patológicos revelaron necrosis y numerosos criptococos en el colon, el mesenterio y la piel.¹⁶

Tal y como se menciona en estos estudios, se han descrito casos de criptococosis gastrointestinal como parte de una afección sistémica en pacientes VIH positivos o con algún tipo de inmunocompromiso. Nosotros reportamos un caso de criptococosis intestinal primaria en un paciente sin VIH y no inmunocomprometido. Hasta el momento no se ha establecido la forma de entrada al tracto intestinal: sólo se ha sugerido la vía portal y la vía linfática; sin embargo, ambas hipótesis no han sido suficientemente documentadas. Aunque la criptococosis puede ocurrir en animales y en humanos, la transmisión de animales a personas aún no ha sido documentada después de la ingestión de leche no pasteurizada, producida por ganado con mastitis criptocócica. Mauro M y su grupo reportaron un caso aislado de criptococosis en el sigmoides en un paciente inmunocompetente que simulaba un pólipo adenomatoso.⁷ Este tipo de lesión fue la primera en su clase reportada en la literatura médica.

La patogenicidad está determinada por la cápsula que impide la fagocitosis y la activación del complemento y por la enzima feniloxidasasa que contribuye al especial neurotropismo del hongo. Cuando el criptococo se disemina a los pulmones se desencadena una reacción de inmunidad celular y humoral del huésped, que en algunos pacientes inmunocompetentes es suficiente para controlar la infección. En modelos experimentales se ha demostrado que la resistencia a la infección parece depender de la activación de los macrófagos y neutrófilos por parte de los linfocitos T sensibilizados, además de una buena respuesta humoral con anticuerpos opsonizantes. Los pacientes más susceptibles a la infección por este hongo presentan una alteración de la inmunidad celular o humoral, por lo que el microorganismo no es eliminado por los mecanismos de defensa cuando penetra a las vías respiratorias, progresando hacia el pulmón y diseminándose por vía hematológica

hasta el sistema nervioso central. Esta localización es la más frecuente, produce cuadros de meningitis o meningoencefalitis.¹³

Al parecer, la criptococosis intestinal primaria del caso aquí reportado es de evolución crónica, con una fase inicial de primoinfección intestinal primaria con respuesta ganglionar e inflamatoria y persistencia de la reacción granulomatosa intestinal, que provoca perforación del duodeno y persistencia de la infección a través de la fístula.

Debido a las formas de presentación inespecíficas, el diagnóstico clínico es difícil, por lo que el diagnóstico definitivo es el histopatológico. Debe seleccionarse la muestra adecuada según el sitio de infección. La biopsia se obtuvo del íleo y del sigmoides. En este caso, se utilizó la tinción de mucicarmin que refuerza la cápsula de rojo rosáceo. El tratamiento de elección es la anfotericina B (0.5-1 mg/kg de peso/día) durante 6 a 10 semanas. Se utiliza fluconazol en pacientes inmunocompetentes con afección sistémica y localizada a dosis aproximadas de 200 a 400 mg/día durante 24 a 36 meses. En algunos casos se utiliza el tratamiento con anfotericina B (0.7-1 mg/kg de peso/día) más 5-fluocitosina (100 mg/kg de peso/día) durante 6 a 10 semanas seguidas de dosis de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día.¹⁷

Al paciente tratado se le administró anfotericina B a la dosis de 1 mg/kg de peso/día, más 5-fluocitosina en dosis de 100 mg/kg de peso/día durante 10 semanas con dosis de fluconazol de 200 mg/día como mantenimiento.

REFERENCIAS

1. Vilchez RA, Linden P, Lacomis J, et al. Acute respiratory failure associated with pulmonary cryptococcosis in non AIDS patients. *Chest* 2001; 119(6): 1865-69.
2. Pappas PG, Perfect RJ, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients in the era of Effective Azole Therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33:690-99.
3. Ribas AT, Matanzas GI, Salas VS y col. Criptococosis de partes blandas mediante punción por aspiración con aguja fina. Primer Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Comunicaciones libres. León, España 1997. <http://www.conganat.org/congreso/comunic/com011>
4. Bosch X, Robert R, Font J, et al. Bilateral Cryptococcosis on the Hip. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76-A(8):1234-38.
5. Mandreker RS, Pinto RGW, Rebello M, et al. Cryptococcosis of the spleen: Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1997;18:471-72.
6. Costello C, Thompson G, Sonato N, et al. Images in haematology. Overwhelming cryptococcal infection detected by bone marrow. *Br J Haematol* 1999;105(4):851.
7. Gopalan R, Simsir A. Disseminated Cryptococcosis Mimicking

- Metastatic Carcinoma: Diagnostic by fine Needle Aspiration Cytology. *Acta Cytol* 2001;45:279-80.
8. Melato M, Gorji N. Primary intestinal cryptococcosis mimicking adenomatous polyp in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9):1592-3.
 9. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal Meningitis in Durban, South Africa: A Comparison of Clinical Features Laboratory Findings, and Outcome for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV -Negative Patients. *Clin Infect Dis* 1996; 24: 131-4.
 10. Meyomas MC, Roux P, Bollen D, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infection in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21(3):628-33.
 11. Polan R, Gero B. Omental cryptococcosis related to HIV infection. *Applied Radiology* 1998; 27(11): 67-68.
 12. Mulanovich EV, Dismukes EW, Markowitz N. Cryptococcal Empyema: Case marrow. *Br J Heamatol* 1999;105(4):851
 - Report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1396-8.
 13. Thomas GM, Perfect JR. Cryptococcosis in the Era of AIDS 100 Years after the Discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 515-48.
 14. Washington K, Gottfried MR, Wilson ML. Gastrointestinal cryptococcosis. *Mod Pathol* 1992; 5(2): 211.
 15. Chalasani N, Wilcox CM, Hunter HT. Endoscopic features of gastroduodenal cryptococcosis in AIDS. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 315- 7.
 16. Daly JS, Porter KA, Chong FK, Robillard RJ. Disseminated, nonmeningeal gastrointestinal cryptococcal infection in an HIV-negative patient. *Am J Gastroenterol* 1990;85(10): 1421-4.
 17. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30(4): 710-8.

Caso clínico

Acidosis tubular renal distal primaria familiar: comunicación de dos casos y revisión de la literatura

Marco Antonio López Hernández*

Resumen

El término acidosis tubular renal (ATR) se aplica a un grupo de defectos tubulares del riñón en la reabsorción de bicarbonato, la excreción de hidrogeniones o ambos. Se distingue por la coexistencia de acidosis metabólica con brecha aniónica normal. Se clasifica según el nivel del defecto en el túbulo renal, de la siguiente manera: tipo 1 o distal, tipo 2 o proximal y tipo 4 o hipercalemía. La forma hereditaria de acidosis tubular renal tipo 1, aunque rara, ha recibido creciente interés a causa del avance en el entendimiento de sus bases genéticas, caracterizándose por un defecto en el gen SCL4A1, mismo que se localiza en el cromosoma 17 (17p21-22) y que codifica al transportador AE1 (Cl-/HCO₃⁻). Las mutaciones en este gen condicionan acidosis tubular renal tipo 1 autosómica dominante. Los defectos en el gen ATP6B1, localizado en el cromosoma 2 (2p13), codifican la unidad de B1 de la H⁺ATPasa vacuolar que condiciona una acidosis tubular renal tipo 1 autosómica recesiva, por lo general acompañada de sordera neurosensorial. Se comunican los casos de dos hermanos, un varón y una mujer de 50 y 30 años de edad, respectivamente, con talla baja, debido a fracturas múltiples en las extremidades pélvicas, acidosis metabólica con brecha aniónica normal, hipocaliemia, pH urinario alcalino y, en uno de ellos, nefrocalcinosis.

Palabras clave: acidosis tubular renal, hipocaliemia.

Introducción

La acidosis tubular renal es un síndrome que se distingue por la coexistencia de acidosis metabólica hiperpotasémica e hiperclorémica, asociada con una acidemia inferior a la acidez urinaria máxima (pH > 5.4). Esta afección la describieron por vez primera Lighthwood¹ y Butler en niños, y en adultos Baines y su grupo.³

Se pensó que los pacientes con acidosis tubular renal eran incapaces de establecer un gradiente normal para

Abstract

The term renal tubular acidosis (RTA) is applied to a group or kidney tubular defects in the bicarbonate reabsorption, hydrogenion excretion or both. This defect is characterized by metabolic acidosis with normal anion gap. This defects are classified according to the site in the kidney tubule where is located the defect, in this way: RTA type 1 in the distal tubule, RTA type 2 in the proximal tubule and type 4 or hyperkalemic. The hereditary type of RTA type 1 is rare, but has received a growing interest for the recent advances about its genetic bases, characterized by a defect in the SCL4A1 gene, located at the chromosome 17 (17p21-22) that codify the AE1 transporter (Cl-/HCO₃⁻). Mutations in this gene give origin to an autosomic dominant RTA type 1. Defects in the ATP6B1 gene, located in the chromosome 2 (2p13) that codify the B1 subunit of the vacuolar H⁺ATPase will condition an autosomic recessive RTA type 1, generally accompanied of neurosensory deafness. We presented two cases of brother and sister with 50 and 30 years old respectively, with low tall for multiple leg fracture, with metabolic acidosis, normal anion gap, hypokalemia, low urinary pH, osteomalacy and nephrocalcinosis in one of them.

Key words: renal tubular acidosis, hypokalemia.

hidrogeniones en la sangre y en la orina. Sin embargo, ahora se sabe que el trastorno consiste en un defecto en el túbulo renal para la reabsorción de bicarbonato, la excreción de hidrogeniones o ambos, más que una incapacidad para establecer un gradiente de pH normal. En la actualidad, se consideran tres tipos de acidosis tubular renal, según el sitio del túbulo renal afectado, la tipo 1 ó distal, la tipo 2 ó proximal y la tipo 4 ó hipercalemía.

Etiología

En los últimos años se ha experimentado un gran progreso en la comprensión de las bases moleculares de la acidosis tubular renal hereditaria. Estos avances han permitido comprender la importancia fisiológica de productos de múltiples genes que intervienen en la acidificación urinaria. Desde el punto de vista genético, la acidosis tubular renal es

* Servicio de Medicina Interna, Unidad 308, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio López Hernández. Servicio de Medicina Interna, Unidad 308, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, col. Doctores, CP 06720, México, DF.
Recibido: junio, 2002. Aceptado: julio, 2002.

hereditaria heterogénea. La acidosis tubular renal distal hereditaria de patrón autosómico dominante se ha relacionado con un pequeño número de mutaciones en el intercambiador de aniones tipo 1 (AE1, por sus siglas en inglés) de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, aunque los mecanismos fisiopatológicos siguen sin esclarecerse. Este intercambiador de aniones es codificado por el gen *SCL4A1*. Pocas veces la acidosis tubular renal tipo 1 autosómica recesiva es ocasionada por homocigocidad o componentes heterocigotos, con mutación de AE1 G701D. Una mayor proporción, con frecuencia acompañada de sordera, se relaciona con mutaciones del gen *ATP6B1*, el cual codifica a la subunidad de 58 kDa B1 de la $\text{H}^+\text{-ATPasa}$ vacuolar. Recientemente se describieron mutaciones en el gen que codifica al cotransportador de $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, denominado NBC1, en pacientes con acidosis tubular renal distal con calcificación corneal.⁴

Cuando la acidosis tubular renal distal se manifiesta en niños, casi siempre adopta un carácter primario. Con frecuencia, la forma aislada es esporádica, aunque en algunos casos parece responder a una herencia autosómica dominante. La forma dominante depende de mutaciones del gen *SLC4A1*, mismo que codifica al recambiador de aniones basolateral de las células intercaladas del túbulo colector cortical, la llamada proteína banda 3 o AE1, por sus siglas en inglés. En un artículo reciente, Tanner y sus colaboradores hicieron un revisión de esta proteína banda 3, tanto en la esferocitosis hereditaria, como en la acidosis tubular renal distal dominante.⁵ Las anomalías en este gen también se han relacionado con la aparición de acidosis tubular renal distal en pacientes heterocigotos con ovalocitosis del sureste asiático.⁶ El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro, de intercambio de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ que está facilitado por dicho recambiador.

Los miembros de la familia de genes intercambiadores de aniones (AE) están ampliamente distribuidos en los tejidos; su función es la conservación del pH intracelular, el volumen celular y el intercambio de ácidos y bases a través de las membranas epiteliales. Existen, al menos, tres miembros de esta familia de intercambiadores de aniones, de los cuales el tipo 1 (AE1), que se localiza en los eritrocitos y en las células intercaladas del túbulo colector cortical, que se han estudiado con todo detalle.⁷

Existe una forma de acidosis tubular renal distal que se relaciona con la sordera nerviosa, misma que presenta un ca-

rácter familiar y se trasmite por herencia autosómica recesiva. Estudios recientes han demostrado que esta tubulopatía depende de mutaciones del gen *ATP6B1*, situado en 2p13 y que codifica la subunidad B1 de la $\text{H}^+\text{-ATPasa}$ vacuolar, que coexiste en la membrana luminal de las células intercaladas tipo A de la nefrona distal. Es interesante señalar que este gen también se expresa en la cóclea y en el saco endolinfático, por lo que puede deducirse que la homeostasia del pH del líquido endolinfático es muy importante para alcanzar una audición normal.^{8,9} Hace poco, Karet y sus colaboradores publicaron un artículo sobre la localización del gen para la acidosis tubular renal distal autosómica recesiva con audición normal en el 7q33-34.¹⁰

Existe otra correlación interesante que se describe con la osteopetrosis autosómica recesiva. Ésta se observa en niños que, además, cursan con acidosis tubular renal distal, calcificaciones cerebrales y, a veces, retraso mental y un defecto genético en el gen codificador de la anhidrasa carbónica tipo II, situado en el 8q22.

La acidosis metabólica crónica ocasiona disminución de la resorción de calcio y condiciona hipercalcemia e hiperparatiroidismo secundario. La hipercalcemia, la orina alcalina y las bajas concentraciones de citrato en la orina ocasionan la formación de cálculos de fosfato de calcio y nefrocalcinosis medular.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con acidosis tubular renal distal manifiestan retardo en el crecimiento y osteomalacia debidas a una densidad ósea disminuida ocasionada por la acidosis metabólica crónica, la cual resulta en supresión de la formación ósea y mayor reabsorción, misma que contribuye a una menor masa ósea;¹¹ se ha observado que la acidosis metabólica disminuye el crecimiento del hueso.¹² La disminución de la densidad ósea repercute en la talla durante el desarrollo, tratándose de pacientes con un riesgo importante de fracturas de repetición, quienes presentan talla baja y osteomalacia. Se pueden observar nefrocalcinosis y litiasis renal por el depósito de calcio debidas a la hipercalcemia ocasionada por el hiperparatiroidismo secundario. Además, se aprecia que la talla baja depende del segmento inferior, por las fracturas en las extremidades pélvicas debidas a una mayor carga mecánica en los huesos de dichas extremidades.

Diagnóstico

El diagnóstico de la acidosis tubular renal distal se realiza

mediante la detección de la osteomalacia, acidosis metabólica hiperclorémica, con brecha aniónica normal, pH urinario alcalino, nefrocalcinosis o nefrolitiasis.

La prueba para demostrar el diagnóstico de acidosis tubular renal distal se efectúa mediante una carga de cloruro de amonio por vía oral, lo cual permite la demostración de la incapacidad del riñón para excretar el amonio y acidificar la orina a un pH menor de 5.5 luego de seis horas después de la administración de cloruro de amonio a la dosis de 0.1 g (1.9 mmol) por kilogramo de peso corporal. Se considera que la prueba es innecesaria cuando la orina es alcalina y existe acidosis hiperclorémica importante.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de álcalis, para amortiguar el pH sérico y así evitar el deterioro óseo ocasionado por la acidosis. Se puede utilizar bicarbonato de sodio por vía oral a la dosis de 600 mg (7.2 mEq) o la solución de Shohl (1 mEq de base por mililitro, como citrato de sodio o de potasio); la dosis será de 0.5 a 2.0 mEq de álcali en cuatro a cinco dosis divididas. La dosis del álcali deberá incrementarse hasta que se elimine la acidosis y la hipercalcemia. Durante las enfermedades intercurrentes se recomienda incrementar la dosis del álcali.

Comunicación de los casos

Se comunica el caso de dos hermanos, un varón y una mujer de 50 y 30 años, respectivamente, mismos que presentan talla baja dependiente del segmento inferior, ocasionada por fracturas múltiples en las extremidades pélvicas desde la infancia, con acidosis metabólica con brecha aniónica normal, pH urinario alcalino y en el varón nefrocalcinosis. El árbol genealógico se aprecia en la figura 1.

El primer paciente sufrió fractura del fémur izquierdo a los ocho años de edad, de la tibia derecha a los 12 años y de la cadera izquierda a los 18 años, sin ningún otro antecedente de relevancia. A la exploración física se encontró que la talla era de 104 cm, con un segmento superior de 64 cm y un segmento inferior de 40 cm, el peso fue de 27 kg, la tensión arterial de 100/70 mmHg, la frecuencia cardiaca de 85, la frecuencia respiratoria de 19, la temperatura de 36.5°C. En la exploración física sólo se encontró deformidad en las extremidades pélvicas ocasionada por las fracturas previas, esto hacía que el paciente requiriera el uso de bastones para deambular, y una talla baja dependiente del segmento inferior.

Se solicitaron estudios de laboratorio, que reportaron a

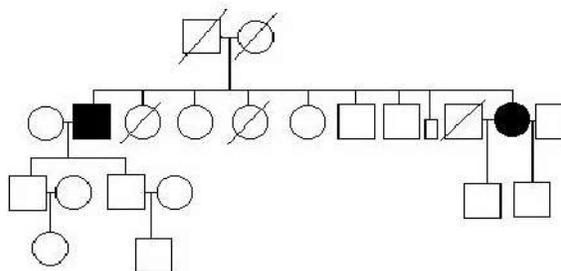


Figura 1. Árbol genealógico de la familia de los dos pacientes con acidosis tubular renal.

Los cuadrados representan a los varones, los círculos a las mujeres, las figuras sombreadas se refieren a los casos afectados en este caso por la acidosis tubular renal. Las figuras cruzadas por líneas diagonales representan los fallecimientos, y se ordenan de izquierda a derecha, de acuerdo con el orden de nacimiento. Las figuras unidas por líneas horizontales representan a las parejas y las verticales a los hijos. El cuadrado más pequeño indica un aborto y, como se ve, no hay ningún otro miembro de la familia afectado por acidosis tubular renal.

la gasometría arterial con un pH de 7.31, con $p\text{CO}_2$ de 14 mmHg, $p\text{O}_2$ de 90 mmHg, HCO_3 de 15.2 mmol/L, saturación parcial de oxígeno de 99.5%, sodio de 144 mmol/L, potasio de 3.17 mmol/L, cloro de 120 mmol/L, fósforo de 4.1 mmol/L, calcio de 8.8 mmol/L, albúmina de 3.5, glucemia y azoados normales, se calculó una brecha aniónica de 8.8 mEq/L. El examen general de orina se reportó con pH de 7.5, densidad de 1.015, color ámbar, con un leucocito por campo, el resto fue normal, el filtrado glomerular fue de 71 mL/min.

Se le administró cloruro amónico (NH_4Cl) por vía oral a razón de 0.1 g por kg de peso, a las seis horas se obtuvo un pH sérico de 7.29, con HCO_3 de 16.2 y pH urinario de 7.5.

La segunda paciente es la última hermana en orden de nacimiento del paciente antes mencionado, la cual como antecedente de importancia tuvo fractura del fémur derecho a los ocho años, una nueva fractura del fémur derecho a los 12 años, y del izquierdo a los 14 años, con osteosíntesis quirúrgica, y nueva fractura del fémur izquierdo a los 22 años, seropositividad para HIV detectada por ELISA y Western Blot.

A la exploración se encontró una talla de 111 cm, peso de 28 kg, tensión arterial de 90/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 70, respiratoria de 10 y temperatura de 37°C. La paciente mostró talla baja a expensas del segmento inferior, se le apreció con asimetría de las extremidades pélvicas por deformidad de las mismas, ocasionada por las fracturas antes comentadas. El resto de la exploración física fue normal (figura 2).



Figura 2. Paciente con talla baja a expensas del segmento inferior.

Los estudios de laboratorio reportaron una gasometría arterial con pH de 7.3, con $p\text{CO}_2$ de 15 mmHg, $p\text{O}_2$ de 87 mmHg, HCO_3 de 16.5 mmol/L, saturación parcial de oxígeno de 97.1%, se reportó sodio de 141 mmol/L, potasio de 3.17 mmol/L, cloro de 113 mmol/L, fósforo de 2.4 mmol/L, calcio de 7.8 mmol/L, albúmina de 3.8, glucemia y azoados normales, se calculó una brecha aniónica de 11.5 mEq/L. El examen general de orina se reportó con pH de 8, densidad de 1.015, color ámbar, con 2 leucocitos por campo, el resto resultó normal, el filtrado glomerular fue de 85 mL/min.

Se le administró cloruro amónico (NH_4Cl) por vía oral a razón de 0.1 g por kg de peso, a las 6 horas se obtuvo un pH sérico de 7.29, con HCO_3 de 15.2 y pH urinario de 7.0. El ultrasonido renal reveló datos de nefrocalcinosis (figura 3).

Discusión

En estos pacientes existen antecedentes de retardo en el crecimiento y de fracturas en las extremidades pélvicas de repetición; no refirieron algún traumatismo importante durante la infancia, lo que les ocasionó talla baja a expensas del segmento inferior. Ambos pacientes presentaron una acidosis metabólica con brecha aniónica normal, pH urinario alcalino sin evidencia de infección urinaria, y ambos, en una prueba con cloruro amónico, mantuvieron pH urinario alcalino y acidosis metabólica, en ambos se realizó una prueba con cloruro amónico para valorar la capacidad de excreción renal de amonio apreciándose en los dos una incapacidad para acidificar la orina y una disminución del pH sérico,

lo que nos corroboró el diagnóstico de acidosis tubular renal distal.

En estos pacientes, la talla baja consecutiva a las fracturas en las extremidades pélvicas de repetición en la infancia, la acidosis metabólica con brecha aniónica normal, el pH urinario alcalino en ausencia de otras alteraciones, como glucosuria o infecciones, y nefrocalcinosis, nos indican una acidosis tubular renal distal hereditaria. La prueba con cloruro de amonio se considera diagnóstica para este trastorno, que ante su presentación en la infancia coincidente en dos hermanos y sin que hubiera sordera neurosensorial indica la coexistencia de acidosis tubular renal distal, autosómica dominante. No se detectaron anomalías en las gasometrías ni en los exámenes de orina de los demás familiares, no fue posible realizar estudios de genética en estos pacientes.

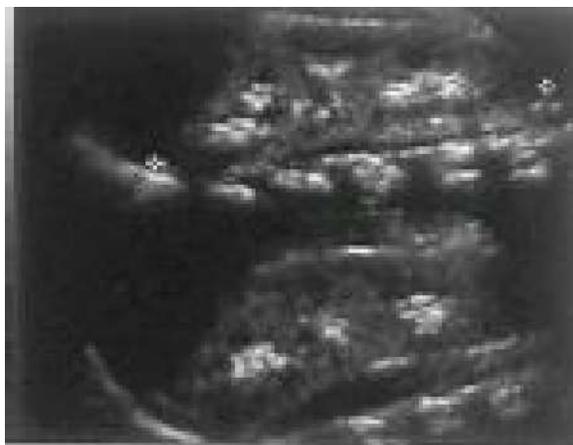


Figura 3. Nefrocalcinosis medular en la segunda paciente. En esta imagen se aprecian claramente zonas hiperecogénicas en la parte medular de ambos riñones, lo que desde el punto de vista ecográfico es compatible con nefrocalcinosis.

REFERENCIAS

1. Lightwood R. Calcium infarction kidney in infants. *Arch Dis Child* 1935; 10: 25.
2. Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification of renal tubules. *J Pediatr* 1936; 8:489.
3. Baines GH, Barclay JA, Cooke WT. Nephrocalcinosis associated with hyperchloremia and low plasma bicarbonate. *QJ Med* 1959; 28: 259-62.
4. Shayakul C, Alper SL, Rodríguez-Soriano J, Kurtzman NA, Battle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A, Sabatini S. Inherited renal tubular acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9(5): 541-6.

5. Tanner MJA. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. *Current Opinion in Hematology* 2002; 9 (2):133-39.
6. Vasuvattakul Somkiat, et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney International* 1999; 56(5):1674-82.
7. Tanner MJA. Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). *Semin Hematol* 1993; 30: 34-57.
8. Karet FE, Finberg KE., Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nature Genet* 1999; 21: 84-90.
9. Vant Hoff, William G. Consultant Paediatric Nephrologist. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child* 2000; 83(3):189-91.
10. Karet FE, Finberg KE, Nayir A, et al. Localization of a gene for autosomal recessive distal renal tubular acidosis with normal hearing (*rd* RTA2) to 7q33-34. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1656-65.
11. Domrongkitchaiporn S, Pongsakul Ch, Stitchantrakul W, et al. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney International* 2001; 59(3):1086-93.
12. Lemann J, Adams ND, Wilz DR, Brenes LG. Acid and mineral balances and bone in familial proximal renal tubular acidosis. *Kidney International* 2000; 58(3): 1267-77.

Caso clínico

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en trasplante renal y de córnea

Juan Jacobo Ayala Gaytán,* Eduardo Zapata De la Garza,** Héctor Eloy Tamez-Pérez,** Salvador Bruno Valdovinos-Chávez**

Resumen

A partir de 1985, todo donador de sangre, órganos, tejidos y semen se estudia de forma rutinaria para la detección de anticuerpos anti-VIH. En este trabajo se informa la evolución de cuatro pacientes sin factores de riesgo y con serodiagnóstico negativo para VIH que recibieron aloinjerto renal y de córneas de un mismo donador cadavérico VIH+. También se hace una revisión de la literatura.

Palabras clave: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante renal, trasplante de córneas.

Desde 1985 se recomienda que todo donador de sangre, órganos, tejidos y semen se estudie de manera rutinaria para la detección de anticuerpos anti-VIH; por ello, a partir de esa fecha los casos de transmisión por trasplante son consecuencia de donadores con prueba sérica falsamente negativa, seroconversión tardía, urgencia para el trasplante, etcétera. Se informa la evolución de cuatro pacientes sin factores de riesgo y con serología negativa para VIH que recibieron aloinjerto renal y de córneas de un mismo donador cadavérico VIH+ y se hizo una revisión de los casos publicados.

Presentación de los casos

Caso 1

Hombre de 25 años de edad con insuficiencia renal crónica de causa no precisada, que en enero de 1999 recibió un

Abstract

Since 1985 all blood-, organ-, tissue- and semen-donor is routinely studied for detecting anti-HIV antibodies. This article presents the evolution of four patients without risk factors and negative serology for HIV who received renal allograft and corneas from a same cadaver donor HIV+. A literature review is also presented.

Key words: human immunodeficiency virus-infection, renal transplantation, corneas' transplantation.

aloinjerto renal, terapia inmunosupresora con ciclosporina, azatioprina y prednisona, cuya evolución fue satisfactoria, lo que permitió darlo de alta del hospital para vigilancia ambulatoria. A los quince días postrasplante se reportan anticuerpos anti-VIH positivos por medio del método de ELISA; western blot indeterminado; detección sérica de VIH-1 positiva por reacción en cadena de polimerasa; determinación de linfocitos CD4+ por el método de citometría de flujo 47 cels/mL; carga viral con 570,000 copias/mL log 5.7. A los diecinueve días postrasplante se inició el suministro de medicamentos antirretrovirales (zidovudina, lamivudina e indinavir).

A los 24 días postrasplante reingresa por fiebre, ataque al estado general, pirosis y tensión arterial baja. Su hemoglobina estaba en 9.3 g/dL; 1,100 leucocitos/mL, segmentados 88% y linfocitos 8% y las plaquetas en 54,000/mL. Se suspendió la azatioprina y la zidovudina y se inició con el suministro de estavudina, además de factores de crecimiento de granulocitos y macrófagos. Durante las siguientes dos semanas su estado evolucionó a la resolución clínica y de las pruebas de laboratorio, por lo que se dio de alta con buena función renal.

Durante el primer año de seguimiento el paciente mostró datos de rechazo crónico, su estado ha sido asintomático, la cuenta de linfocitos CD4+ de 725 cel/mL y su carga viral no detectable.

* Servicio de infectología.

** División de medicina interna II.

Hospital de Especialidades Núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala-Gaytán. Hospital de Especialidades Núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Lincoln y Fidel Velásquez, 64320, Monterrey NL, México. Tel: (81) 8346-3860. Fax: (81) 8347-5217. E-mail: jjag50@hotmail.com

Caso 2

Mujer de 50 años de edad con insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis tipo II y síndrome de hipercoagulabilidad. En enero de 1999 recibió un aloinjerto renal. Al undécimo día tuvo obstrucción intestinal que respondió al tratamiento médico, por lo que pudo ser dada de alta. Se prescribió la misma terapia inmunosupresora que recibió el paciente del caso anterior al inicio. A los 15 días postrasplante se obtuvieron los datos de laboratorio iguales que en el caso 1 con respecto al diagnóstico de infección por VIH. Cuenta de linfocitos CD4+ con 16 cel/mL y carga viral de 630,000 copias/mL. Al decimonoveno día postrasplante se inició el suministro de zidovudina, lamivudina e indinavir.

Al tercer día del comienzo del esquema antirretroviral reingresó con un cuadro abdominal agudo que ameritó laparotomía exploradora, el hallazgo quirúrgico principal fue el de necrosis en el colon sigmoides con múltiples perforaciones del mismo.

A su ingreso, la determinación de hemoglobina fue de 7.1 g/dL; leucocitos 900 cels/mL, segmentados 70%, linfocitos 20% y cuenta de plaquetas de 18,000/mL. El informe histopatológico fue: cuerpos de inclusión compatibles con citomegalovirus. La paciente falleció a pesar de que se le suministró ganciclovir.

Ninguno de los dos receptores de córnea tuvieron datos de infección por VIH después de un año de seguimiento.

Ercie y sus colaboradores¹ informaron ocho casos de receptores de riñón VIH negativos a quienes se les realizó trasplante a partir de donadores VIH+, entre 1985 y 1990; de éstos, tres tuvieron primoinfección por el VIH.

De 1991 a la fecha existen pocos informes en la literatura (cuadro 1); uno de ellos se hizo en nuestro país en 1993. En nueve de los doce casos, la primoinfección sobrevino entre

la primera y la séptima semana postrasplante (75%), periodo en que predominó fiebre, leucopenia y trombocitopenia. Se han informado casos en los que la seroconversión ha aparecido desde los 48 días a varios meses postrasplante,¹⁻³ debido a que los exámenes se efectuaban a partir de sueros almacenados; en nuestro país se detectó que ésta ocurrió entre las dos a cuatro semanas postrasplante, similar a lo reportado para otras diferentes formas de transmisión.

La supervivencia de los receptores prácticamente sin tratamiento antirretroviral varió desde los 7 a 78 meses. En este estudio, el paciente superviviente recibe tratamiento combinado con inhibidores de proteasa y ha tenido una respuesta semejante a la esperada. De acuerdo con lo publicado⁵ no existió transmisión del VIH en los casos de trasplante de córnea.

REFERENCIAS

1. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: Report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:537-47.
2. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, *et al.* Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992;326:726-32.
3. Schwarz A, Offermann G, Keller F, Bennhold I, L'age-Stehr J, Krause PH, *et al.* The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation data on four cases and review of the literature. *Transplantation* 1993;55:95-103.
4. Gracida-Juárez C, Melchor-Ortiz JL, Moreno-Aranda J. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes con trasplante renal. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Nefrología Mexicana* 1993;14:21-7.
5. Simonds RJ. HIV transmission by organ and tissue transplantation. *AIDS* 1993;suppl 2:S35-8.

Cuadro 1. Receptores renales con infección por VIH a partir de un trasplante de donador VIH+ (1991-1999)

Autor (año de reporte)	Caso	Primoinfección	Tiempo	ELISA+
Ercie y col (1991) ¹	M 52 a	Sí	30 d	33 m
Simonds y col (1992) ²	H 45 a	Sí	7 d	17 m
	H 34 a	No	—	7 m
Schwartz y col (1993)	³ H 28 a	Sí	17 a 47 d	56 d
	M 50 a	Sí	17 a 47 d	48 d
	M 30 a	Sí	17 a 47 d	49 d
	H 39 a	Sí	17 a 47 d	49 d
Gracida-Juárez y col (1993) ⁴	H 46 a	Sí	13 d	28 d
	M 39 a	No	—	28 d
Actual (1999)	H 25 a	Sí	22 d	15 d
	M 50 a	Sí	22 d	15 d

Rincón del internista

Eca de Queiroz. *El crimen del padre Amaro*. Buenos Aires: EDAF, 1961. (Traducción de Ramón del Valle Inclán)

José María Eca de Queiroz (1845, Pavao del Varzim, Portugal) es un brillante escritor, su vida está plagada de sucesos interesantes que sin duda son vertidos en su amplísima obra. Lo registraron en Lisboa sin que se sepa el nombre de su madre. Sus padres contrajeron matrimonio cuando el niño tenía cuatro años y conoció a su madre y a sus hermanos poco antes de cumplir los 10 años, edad en la que lo internaron para que continuara sus estudios. Sin gran entusiasmo culminó su preparación como abogado y ejerció pronto la diplomacia, fue cónsul por muchos años en La Habana y en diferentes ciudades de Inglaterra, y por más de 15 años en París. Su abuelo huyó durante una crisis política y su padre nació en Brasil. Es, pues, por muchas razones, que Eca de Queiroz fue un cosmopolita y hombre mundano en una época en la que no era fácil lograrlo; sin embargo, a pesar de su tarea diplomática era un personaje retraído y tímido, dedicado; escritor de la vida agitada que lo rodeaba. Gran amigo de los intelectuales portugueses contemporáneos: Antero de Quintal, Ramlho Ortigao, Oliveira Marthus y Gaerra Junqueiro; escritores prolíficos, dos de ellos se suicidaron. Fue amigo y admirador de Zolá. Murió el 16 de agosto de 1900 en Neuilly.

Su obra es muy atrevida y sus precedentes tienen grandes coincidencias con los textos de Benito Pérez Galdós y Emilia Pardo Bazán.

El crimen del padre Amaro aparece por primera vez en 1875 (Eca de Queiroz tenía 30 años) en *Revista de Occidente* cuando acababa de regresar de La Habana. En 1878, luego de algunas enmiendas, se publicó en un libro junto con la novela *Primo Benito*; cuando el autor era cónsul en Newcastle.

Con gran habilidad, Eca de Queiroz relata la tragedia de Amelia, y con lujo de detalles describe la vida de Amaro Vieira, el padre; llena de tragedias y privaciones. Hijo de la

serviente de una marquesa. Huérfano a temprana edad. Recibió a la muerte de la marquesa una escasa herencia, con un requisito: hacer la carrera eclesiástica; sin otra posibilidad y ninguna vocación termina los estudios. Habiendo agotado su economía lo envían a las zonas rurales y pobres. Tiempo después, utilizando sus antiguas relaciones con la nobleza, consigue ser el párroco de Leira, población menos alejada y con mejor economía, pero con una gran pobreza espiritual. Ahí se desarrolla la historia, fundamentada en la brillante descripción social, psicológica y sociológica que hace Eca de Queiroz de Amaro Vieira.

El padre Amaro relata cómo sin ninguna culpa ni reparo, algunos de los miembros de su iglesia sostienen complicadas relaciones sexuales sin nexos amorosos. De manera reiterada describe cómo logra los favores de Amelia al obligarla a romper con su novio; quien comete la torpeza de oponerse a la curia, a través de la denuncia anónima en un periódico, de las tormentosas vidas de aquellos miembros de la iglesia que comenten esa serie de lujurias. Cuando lo descubren, sufre la cruel venganza de los denunciados, lo despojan de su novia, su casa y del trabajo. Amelia, la novia, cae en manos del padre Amaro, que sostiene con ella una relación. Relación carente de sentimientos pero fructífera en resultados con un embarazo que complica todo y obliga a Amelia a recluirse hasta que nace su hijo, ella muere en el posparto y su hijo, días después, en forma por demás sospechosa, lo que "milagrosamente" exime al padre Amaro de cualquier compromiso, sospecha y culpa.

Eca analiza con toda la crudeza de la realidad la vida licenciosa e hipócrita de su época en cada uno de los personajes de su novela, y por su parte, Vicente Leñero supo aprovechar la fuerza de la novela para hacer un guión brillante, lo que hace del texto una película de moda. Una obra que no pierde actualidad en la pantalla, pero que no supera la elocuencia, crueldad y crudeza de la obra de Eca de Queiroz.

Manuel Ramiro H.
Editor