

# MEDICINA INTERNA de México



ISSN 0166-4050

1

Volumen 22  
enero-febrero, 2006



- EDITORIAL**
- 1 **¿Es necesario un código de ética más?**  
*Manuel Muñoz Hernández*
- ARTÍCULOS ORIGINALES**
- 3 **Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide**  
*Carlos Gerardo Esquivel Molina, Victor Manuel Velasco Rodríguez, Sergio Guzmán Salino, Juan de Dios Luna Berdejo, Rolando Borbón Rosas, Antonio Jacobo Ariza*
- 10 **Switch de un inhibidor de la proteasa a efavirenz: eficacia y tolerancia**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Salvador Bruto Verdovinos Chidez, Pablo Mario González Martínez*
- 16 **Análisis de la variabilidad cardíaca en un grupo de pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis crónica**  
*Mano Gastón Melo Sánchez, María Dolores del Rosque Saucedo, Carlos Guzmán Rodríguez, Carlos Ramea Martínez, Luis Ramón Pineda Pompa, Ernesto Chavle Zavala, Araceli Wázquez Acevedo*
- 23 **Eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña**  
*David Blumenfeld, Cristina Rivera, Carlos Cuevas*
- ARTÍCULOS DE REVISIÓN**
- 32 **ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica**  
*Guillermo J. Ruiz Delgado, Luz del Carmen Torri Arzaga*
- 36 **Cáncer en México: correlación entre los factores socioeconómicos y la alimentación**  
*Susana Torres Perera, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González*
- CONSENSO**
- 40 **Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial**  
*Grupo Mexicano de Hipertensión*
- 79 **RINCÓN DEL INTERNISTA**

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Indizada en: Anemsa (CENIDS) • Periódica • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • Nivel 1, Institutos Nacionales de Salud • EBSCO  
www.revistamexicanamedicinas.com.mx • www.medinet.net.mx



# Medicina Interna

## de México



### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo  
2005-2006

#### Presidente

Dr. José Halabe Cherem

#### Vicepresidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

#### Primer Secretario Propietario

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

#### Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

#### Tesorero

Dr. Carlos Lijtszain Sklar

#### Primer Secretario Suplente

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

#### Segundo Secretario Suplente

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes

#### Subtesorero

Dr. German Vargas Ayala

#### Vocal de Capítulos y Filiales Estatales

Dr. Carlos S. Ramos del Bosque

#### Vocal de Admisión

Dr. Carlos Fadl Adib

#### Vocal de Prensa y Difusión

Dra. Claudia Monreal Alcantar

#### Vocal de Actividades Socioculturales

Dra. Sandra Alvarado Romero

#### Editores

Dr. Manuel Ramiro H.

Dr. Asisclio de Jesús Villagómez

#### Coeditores

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

#### Consejo Editorial

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

#### Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)

Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)

Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)

Dr. Stefan Lindgren (Suecia)

Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

#### COMISIONES ESPECIALES

##### Planificación

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Dr. Heriberto A. Martínez Camacho

##### Asuntos Internacionales

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Dr. Antonio González Chávez

##### Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

##### Asesoría

Dr. Asisclio de Jesús Villagómez Ortiz

##### Servicio Social Profesional

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Dr. Carlos Lijtszain Sklar

##### Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

##### Educación Médica

Dr. Enrique Romero Romero

Dr. Jaime Camacho Aguilera

##### Ética y Bioética Médica

Dra. María Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

##### Investigación

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Haiko Nellen Hummel

##### Gestión de Calidad

Dr. José Antonio García García

Dr. Asisclio de Jesús Villagómez Ortiz

# 1

Volumen 22  
enero-febrero, 2006

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2001-112110545900-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-0884. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Av. Las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5679-6591. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Blanco y Negro Agencia de Diseño Gráfico, SA de CV. Centeno 625-A, col. Granjas México, CP 08400, México, DF.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

**Fotografía de portada:** El frontispicio de Andreas Cellarius, *Harmonia Macrocosmica* (1661) representa los gigantes de la Era de la Revolución Científica, de izquierda a derecha, Tycho Brahe, Ptolomeo, posiblemente, San Agustín, Copérnico, Galileo (con indicador) y (sentado a la derecha) el autor mismo. Library of Congress, Washington, DC.

HEMOS INICIADO, EN TODO EL PAÍS, LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA CREAR UN DIRECTORIO ACTUALIZADO. LES SOLICITAMOS A TODOS LOS SOCIOS NOS ENVÍEN ESTE FORMATO CON LA ACTUALIZACIÓN DE SUS DATOS AL FAX: 5543-1265

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

APELLIDO PATERNO: \_\_\_\_\_ APELLIDO MATERNO: \_\_\_\_\_

NOMBRE(S): \_\_\_\_\_ CURP: \_\_\_\_\_

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: \_\_\_\_\_

COLONIA: \_\_\_\_\_

CIUDAD O MUNICIPIO: \_\_\_\_\_

ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: \_\_\_\_\_

COLONIA: \_\_\_\_\_

CIUDAD O MUNICIPIO: \_\_\_\_\_

ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_ EXTENSIÓN: \_\_\_\_\_

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: \_\_\_\_\_

FAX: \_\_\_\_\_

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

\_\_\_\_\_

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

\_\_\_\_\_

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

\_\_\_\_\_

GÉNERO: HOMBRE

MUJER



ÍNDICE

INDEX

EDITORIAL

EDITORIAL

- 1 ¿Es necesario un código de ética más?**  
*Manuel Ramiro Hernández*

- 1 Is it necessary one more code of ethics?**  
*Manuel Ramiro Hernández*

ARTÍCULOS ORIGINALES

ORIGINAL ARTICLES

- 3 Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide**  
*Carlos Gerardo Esquivel Molina, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Sergio Guzmán Solano, Juan de Dios Luna Burciaga, Rolando Borbón Rosas, Antonio Jacobo Ávila*

- 3 Latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis**  
*Carlos Gerardo Esquivel Molina, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Sergio Guzmán Solano, Juan de Dios Luna Burciaga, Rolando Borbón Rosas, Antonio Jacobo Ávila*

- 10 Switch de un inhibidor de la proteasa a efavirenz: eficacia y tolerancia**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Pedro Mario González Martínez*

- 10 Switch from protease inhibitor to efavirenz. Efficacy and tolerance**  
*Juan Jacobo Ayala Gaytán, Eduardo Roger Zapata de la Garza, Salvador Bruno Valdovinos Chávez, Pedro Mario González Martínez*

- 16 Análisis de la variabilidad cardiaca en un grupo de pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis crónica**  
*Mario Gastón Melo Sánchez, María Dolores del Bosque Saucedo, Carlos Guzmán Rodríguez, Carlos Barrera Ramírez, Luis Ramón Pineda Pompa, Ernesto Ovalle Zavala, Araceli Vázquez Acevedo*

- 16 Analysis of heart rate variability in a group of patients with renal failure treated with chronic hemodialysis**  
*Mario Gastón Melo Sánchez, María Dolores del Bosque Saucedo, Carlos Guzmán Rodríguez, Carlos Barrera Ramírez, Luis Ramón Pineda Pompa, Ernesto Ovalle Zavala, Araceli Vázquez Acevedo*

- 25 Eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña**  
*David Blumenkron, Cristina Rivera, Carlos Cuevas*

- 25 Efficacy of botulinum toxin type A in patients with migraine**  
*David Blumenkron, Cristina Rivera, Carlos Cuevas*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLES

- 32 ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica**  
*Guillermo J. Ruiz Delgado, Luz del Carmen Tarín Arzaga*

- 32 ZAP-70: a new prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia**  
*Guillermo J. Ruiz Delgado, Luz del Carmen Tarín Arzaga*

- 36 Cáncer en México: correlación entre los factores socioeconómicos y la alimentación**  
*Susana Torres Perera, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González*

- 36 Cancer in Mexico: correlation between socioeconomic factors and diet**  
*Susana Torres Perera, José Gutiérrez Salinas, José Antonio Morales González*

CONSENSO

CONSENSUS

- 44 Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial**  
*Grupo Mexicano de Hipertensión*

- 44 Up-to-date of National Consensus of High Blood Pressure**  
*Grupo Mexicano de Hipertensión*

- 79 RINCÓN DEL INTERNISTA**

- 79 THE INTERNISTS' CORNER**

Noviembre del 2005

Doctor

**JOSÉ HALABE CHEREM**

Presidente 2006-2007

Colegio de Medicina Interna de México

Presente

El paso del huracán Wilma por el estado de Quintana Roo causó daños y pérdidas que todos los mexicanos lamentamos profundamente. El gobierno de la República, al igual que muchas organizaciones civiles de nuestro país, ha actuado en apoyo al pueblo de Quintana Roo.

Con las acciones emprendidas y la coordinación de esfuerzos de todos los participantes en la renovación de los sitios e instalaciones turísticas de este estado –Cancún, Cozumel, Isla Mujeres y Playa del Carmen–, en 2006 estaremos listos para retomar el lugar privilegiado que la Riviera Maya ocupa entre los principales destinos turísticos del mundo.

Estoy enterado que la organización que usted preside ha programado, en fecha próxima, la realización de un importante evento para cuya sede ha considerado al estado de Quintana Roo.

Quiero comentarle que, con toda certeza, la infraestructura y los servicios turísticos estarán operando al cien por ciento para la fecha de celebración de su evento, por lo que éste podrá desarrollarse con absoluta normalidad; el estado de Quintana Roo estará listo, como siempre, para recibir a todos sus visitantes y satisfacer sus expectativas.

Por eso, en este momento es de fundamental importancia para la recuperación de la economía estatal que el XXIX Congreso Nacional de Medicina Interna, que se ha previsto llevar a cabo, se realice en la ciudad de Cancún.

He instruido al C. Secretario de Turismo, licenciado Rodolfo Elizondo, que establezca comunicación con usted, a fin de ampliar la información que requiera.

El gobierno de la República agradece y reconoce altamente a usted y su organización, este encomiable gesto de apoyo hacia los quintanarroenses.

Atentamente

VICENTE FOX QUESADA

Presidente de los Estados Unidos Mexicanos



## ¿Es necesario un código de ética más?

A raíz de la invitación al Congreso Nacional para hablar de los códigos de ética,<sup>1</sup> y de una reciente cita al examen profesional de la Facultad de Medicina en donde los alumnos juraron los reglamentos de Ginebra y el Juramento Hipocrático,<sup>2</sup> me he estado preguntando si los muchos Códigos de Ética que se han emitido a lo largo de la historia son necesariamente válidos en la actualidad, sin importar su tradición histórica y su representatividad.

Hace unos años el *American College of Physicians* y la Federación Europea de Medicina Interna encabezaron un esfuerzo por realizar un nuevo código, que tuviera vigencia. Resultado de ello fue *Profesionalismo Médico*, que apareció en muchas revistas médicas; la *Revista Medicina Interna de México* lo publicó<sup>3,4</sup> y después promovió que los médicos emitieran comentarios.<sup>5,6,7</sup> En términos generales no fue muy bien recibido e incluso se hicieron algunos comentarios negativos, proponiendo que siguieran vigentes algunos códigos anteriores, incluido el Juramento Hipocrático. *Profesionalismo Médico* es un código que me parece adecuado porque enfrenta las nuevas formas de ejercicio de la medicina, sus características, sus problemas y limitaciones. Se divide en tres principios y varios compromisos:

### **Principio de la primacía del bienestar del paciente**

- Interés primordial en el bienestar del paciente. Se evitan las fuerzas del mercado, las presiones sociales y las necesidades administrativas

### **Principio de la autonomía del paciente**

- Respeto, información y sinceridad

### **Principio de justicia social**

- Justicia en el servicio sanitario, distribución correcta, acceso equitativo

### **Compromiso de competencia profesional**

- Personal y gremial

### **Compromiso de honestidad con los pacientes**

- Información precisa, verdadera y entendible

### **Compromiso de confidencialidad del paciente**

### **• Primordial excepto ante el interés público** **Compromiso con la mejoría de la calidad de la atención**

- Competencia personal, gremial y búsqueda de la capacidad asistencial ideal

### **Compromiso de la mejoría del acceso a la atención médica**

- Disponibilidad de acceso y atención uniforme y adecuada

### **Compromiso para una justa distribución de los recursos finitos**

- Práctica basada en el manejo razonable de los recursos; se evitan las pruebas, los procedimientos y los tratamientos superfluos

### **Compromiso del conocimiento científico**

- Uso apropiado del conocimiento y la tecnología; se basa en las pruebas científicas y en la experiencia profesional. Promoción de la investigación

### **Compromiso de solucionar los conflictos de interés**

- Evitar las ligas con compañías farmacéuticas, de seguros y equipo médico que puedan comprometer su ejercicio profesional, sobre todo en el desarrollo de investigaciones clínicas y su comunicación, en la emisión de normas terapéuticas o en el ejercicio como editor o miembro de comités de revistas científicas

### **Compromiso de responsabilidades profesionales**

- Interrelación respetuosa con sus compañeros y otros miembros del sistema de salud. Promoción de la autorregulación y del escrutinio externo, así como de la creación de normas técnicas y éticas para el ejercicio

Como se puede ver, prácticamente abarca todos los problemas del ejercicio actual de la medicina al enfrentar todas las dificultades de la medicina moderna. En mi opinión, creo que incluye algunos aspectos en los que el médico no es responsable y su posibilidad e influencia no es la fundamental. Me refiero al Principio de justicia social, donde el responsable primordial no es el médico sino el Estado o el responsable de

los servicios médicos; lo mismo puede decirse del **Compromiso de la mejoría del acceso a la atención médica**. A cambio, trata dificultades muy actuales e importantes, como el **Compromiso para una justa distribución de los recursos finitos y el Compromiso con la mejoría de la calidad de la atención**. Me parece que la promoción de la investigación no es responsabilidad, cuando menos exclusiva o primordial del médico, sino también del Estado o de la organización.

Los compromisos fundamentales se encuentran en los dos primeros principios: **Principio de la primacía del bienestar del paciente y Principio de la autonomía del paciente**. Así como en el **Compromiso de honestidad con los pacientes, Compromiso de confidencialidad del paciente, Compromiso con la mejoría de la calidad de la atención, Compromiso del conocimiento científico y en el Compromiso de solucionar los conflictos de interés**.

Me parece que apegarse al Juramento Hipocrático es muy clásico, muy serio, pero es justo decir que se trata de un enfoque no actualizado de la medicina. Puede ser que algunos de sus enunciados continúen vigentes pero otros no pertenecen a la actualidad,<sup>8</sup> me refiero a:

*Considerar al que me ha enseñado este arte igual que a mis padres ..., y si se encuentra necesitado de dinero darle parte del mío. ... dar una parte de mis preceptos e instrucción oral y otras formas de enseñanza a mis hijos y a los hijos del que me ha instruido y a los alumnos que han firmado el convenio y hecho el juramento..., pero a nadie más.*

*No usaré el bisturí, ni siquiera en los que sufran de la piedra, sino que me retiraré a favor de aquellos que se dedican a este trabajo.*

*Si cumplo con este juramento y no lo violo, que pueda gozar de mi vida y de mi arte, honrado por la fama entre todos los hombres por todo el porvenir....*

Quizá otros de sus enunciados sean vigentes, cuando menos en lo general:

*Usaré medidas dietéticas para el beneficio de los enfermos de acuerdo con mi capacidad y juicio; los protegeré del daño y la injusticia.*

*Cualquiera que sea la casa que visite, lo haré para el beneficio del enfermo, manteniéndome alejado de toda injusticia intencional y de toda mala acción, y en especial de tener relaciones sexuales con hombres o mujeres, sean libres o esclavos.*

*Lo que vea o escuche en el curso del tratamiento, o aun al margen de éste, en relación con la vida de los hombres,*

*que de ninguna manera debiera difundirse, lo mantendré en secreto y consideraré vergonzoso hablar de ello.*

Otras se encuentran al borde de la polémica actual y son tajantes, por lo que de seguro son actualmente erróneas como regla o concepto ético vigente.

*No le daré una droga letal a nadie aunque la pida, ni le haré una sugerencia de este tipo. De manera semejante, no le proporcionaré un remedio abortivo a ninguna mujer. Guardaré mi arte y mi vida con pureza y santidad.*

El más reciente de los códigos es el que ha emitido como propuesta la UNESCO, Normas Universales de Bioética.<sup>9</sup> Tiene el problema de ser, quizá, demasiado general y mezclar un código de ética con obligaciones de los Estados y apuntar obligaciones que son de toda la humanidad, como el respeto a la biosfera.

Todo esto es para poder decir que nos hace falta un código de ética médica, actual, preciso y con un enfoque universal; que no debemos anclarnos en el pasado, para parecer clásicos y tradicionales.

Me parece que los médicos mexicanos deberíamos pugnar por un código de ética, que la Facultad de Medicina, la Academia Nacional de Medicina y, probablemente, otras organizaciones académicas, sociedades, consejos, etc., deberían promover y encabezar para buscar un consenso, cuando menos nacional.

**Manuel Ramiro Hernández**  
Editor

#### REFERENCIAS

1. Martínez-Palomo A, Sánchez-Cabrera R, Ramiro M. Es necesario un nuevo código de ética. XXXVIII Congreso Nacional de Medicina Interna. León, Guanajuato, 2005.
2. Gac Fac Med Examen Profesional 2006;540(10-II-06):12-17.
3. Sox HC. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med* 2002;136:243-6.
4. Profesionalidad médica en el nuevo milenio. Un fuero médico. *Med Int Mex* 2003;19:42-45.
5. Ramiro M. Profesionalismo. En: Ramiro M, Halabe J, Lifshitz A, López-Bárcena J, editores. *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. México: McGraw-Hill, 2002;pp:20-22.
6. Ramiro M. Profesionalismo médico. *Compromiso del médico*. *Med Int Mex* 2003;19:41-42.
7. Ramiro M. Un nuevo código de ética. *Med Int Mex* 2003;19:129-30.
8. Pérez-Tamayo R. *Ética médica laica*. México: El Colegio Nacional, 2003;pp:24-34.
9. Martínez-Palomo A. *Hacia una declaración de normas universales de bioética*. México: El Colegio Nacional, 2005.



## Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide

Carlos Gerardo Esquivel Molina,\* Víctor Manuel Velasco Rodríguez,\*\* Sergio Guzmán Solano,\*\*\* Juan de Dios Luna Burciaga,\*\*\*\* Rolando Borbón Rosas,<sup>1</sup> Antonio Jacobo Ávila<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la tuberculosis puede aparecer como una enfermedad con manifestaciones a órganos blanco, principalmente al pulmón (82.2%), y como una infección latente tuberculosa. Los enfermos con artritis reumatoide, con inflamación crónica articular y los que reciben tratamiento inmunosupresor e inhibidores del factor de necrosis tumoral son susceptibles de contraer la enfermedad. La prueba de la tuberculina es parte importante del tratamiento profiláctico.

**Objetivo:** determinar la prevalencia del derivado proteico purificado (PPD) en la artritis reumatoide, el efecto amplificado y los factores de riesgo para PPD positivo.

**Pacientes y método:** se incluyeron 112 pacientes con artritis reumatoide. El estudio fue transversal y se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 134 del IMSS de Torreón, Coahuila, México. Se les aplicó la prueba de la tuberculina con el método de Mantoux. La lectura se hizo entre 48 y 72 horas después de la aplicación. Se consideró positiva una induración  $\geq 5$  mm.

**Resultados:** la prevalencia de la infección latente tuberculosa y del PPD positivo en la artritis reumatoide fue de 16.96 x 100,000 habitantes, mientras que la del efecto de amplificación o *booster* fue de 10.7 x 100,000 habitantes. Asimismo, la prevalencia del PPD positivo inicial y del *booster* fue de 25.89 x 100,000 habitantes. Las variables significativas fueron el alcoholismo (RM = 2.37; p = 0.026) y la hemoglobina < 10 g/dL (RM = 1.9; p = 0.066).

**Conclusiones:** la prevalencia de la medición de la reacción cutánea al PPD es similar a la de la enfermedad tuberculosa.

**Palabras clave:** tuberculosis, prueba de la tuberculina, artritis reumatoide.

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis can appear as a disease with manifestations to target organs, mainly the lung (82.2%), and as a latent tuberculosis infection. Rheumatoid arthritis patients, those with an articular chronic inflammation, and those with immunosuppressive treatments and with tumor necrosis factor inhibitors are susceptible to catch the disease. Tuberculin test is an important part in the prophylactic treatment of it.

**Objective:** To determine the prevalence of the purified protein derivative (PPD) in rheumatoid arthritis, the amplified effect, and the risk factors for a positive PPD skin test.

**Patients and method:** We included 112 patients with rheumatoid arthritis. A crossover study was done at the Unidad Médica de Alta Especialidad número 134 del IMSS from Torreón, Coahuila, Mexico. We applied them the tuberculin test with the Mantoux method. The reading was done between 48 and 72 hours after the application. We considered positive an induration  $\geq 5$  mm.

**Results:** The latent tuberculosis infection prevalence, as well as that of the positive PPD in rheumatoid arthritis was of 16.96 per 100,000 inhabitants, whereas the prevalence of the amplification or booster effect was of 10.7 per 100,000 inhabitants. The prevalence of the initial positive PPD and that of the booster was of 25.89 per 100,000 inhabitants. Significant variables were: alcoholism (OR = 2.37 p = 0.026), and hemoglobin < 10 g/dL (OR = 1.9; p = 0.066).

**Conclusions:** The prevalence of the measurement of skin tuberculin reaction is similar to that of the tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, tuberculin test, rheumatoid arthritis.

\* Médico internista, Maestro en Ciencias, adscrito al servicio de medicina interna, Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades número 71, IMSS. CMN Torreón, Coahuila, México.

\*\* Médico internista, Maestro en Ciencias, coordinador de investigación y postgrado. Delegación Coahuila.

\*\*\* Residente de cuarto año de medicina interna.

\*\*\*\* Médico reumatólogo adscrito al servicio de reumatología.

<sup>1</sup> Médico reumatólogo, Jefe del Departamento de Reumatología.

<sup>2</sup> Médico neumólogo adscrito al servicio de neumología. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades número 71, IMSS, CMN Torreón, Coahuila, México.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Avenida Dr. Fleming 526 Sur, colonia Centro, CP 35000, Gómez Palacio, Durango, México. Tel.: (01-871) 715-26-74.

Recibido: febrero, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**H**ace 12 años, la OMS declaró a la tuberculosis un problema de emergencia mundial sustentada en factores precipitantes, como: la epidemia de la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), la inmigración de poblaciones de países pobres con alta prevalencia de tuberculosis a países de baja prevalencia, el aumento de la resistencia, primaria y secundaria, de la tuberculosis a medicamentos anti-férmicos, y la declinación de los programas de control sanitario de la enfermedad. La tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*; hay 10.2 millones de casos nuevos por año y 3.5 millones de muertes se deben a ésta. El 90% de dichas muertes ocurrieron en los países subdesarrollados y 82.2% correspondieron a la tuberculosis pulmonar. La tuberculosis es la segunda causa de muerte y sólo la supera la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Constituye la primera causa de muerte por un solo patógeno.<sup>1-5</sup> En México, la tasa de mortalidad es de 1.3 por 100 mil habitantes y es la causa de muerte que ocupa el lugar 17 en una población de 32,988,357 habitantes, que corresponde a cerca del 30% de la población mexicana.<sup>6</sup> La tuberculosis puede manifestarse de dos formas:

1. Como enfermedad tuberculosa propiamente dicha, infecto-contagiosa, producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*) y por otras bacterias atípicas (*M. avium intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* y *M. xenopi*), que causan síntomas clínicos indistinguibles de la tuberculosis y que se diagnostica mediante microbiología.<sup>3,7,8</sup>

2. Como infección tuberculosa latente. Se detecta entre la segunda y décima segunda semanas de haberse producido la inoculación del germen (infección) en personas de alto riesgo (cuadro 1) de manifestar tuberculosis. Puede haber recuperación si se elimina el reservorio con tratamiento profiláctico adecuado, hasta por 20 años.<sup>9,6</sup> El mejor método para diagnosticar la infección por tuberculosis es mediante la aplicación intradérmica de 5 UT de derivado proteico purificado (PPD) en el área anterior del antebrazo izquierdo, con la técnica de Mantoux y con la lectura de ésta a las 48 a 72 horas. La base inmunológica pone de manifiesto el mecanismo de hipersensibilidad retardada a un

antígeno conocido, desencadenada por la llegada de linfocitos T. Hay liberación de IL-10 e interferón alfa, que produce vasodilatación local, formación de fibrina, edema y la llegada de macrófagos, que son las principales células efectoras. Esta respuesta se lleva a cabo entre 5 y 6 horas y es máxima a las 48 a 72 horas.<sup>2,3,10,11,12</sup> Según un estudio de seguimiento realizado en España de 1998 a 1999, en los sujetos con artritis reumatoide en algún sitio del organismo el índice de riesgo de contraer tuberculosis fue de 4.13 (IC 95%: 2.59-6.83) y el de contraer tuberculosis pulmonar de 3.68 (IC 95%: 2.36-5.92). En otro estudio, hecho en Estados Unidos en el 2001, el índice de riesgo en pacientes con artritis reumatoide fue de 6.8 por 100,000 habitantes. En México el riesgo anual de infección es del 0.5 al 1%, que en 1995 y 1996 correspondió a 50 ó 60 casos bacilíferos por 100,000 habitantes. El índice de riesgo anual permite conocer la fuerza de transmisión de la enfermedad; sin embargo, en México es difícil obtenerlo porque el PPD debe aplicarse a sujetos no vacunados con BCG (en la actualidad dicha vacuna se le pone a toda la población al nacer) y de nuevo años después para evaluar si se infectaron o no.<sup>8,13-16</sup>

En Estados Unidos la intradermorreacción en sujetos inmunocomprometidos, con induración de 5 mm, independientemente de tener o no antecedentes de aplicación de BCG, se considera positiva en los pacientes susceptibles a la misma para justificar tratamientos profilácticos. Algunas de ellas son las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, en la que se usa la prueba de PPD antes de iniciar los tratamientos de inducción hasta la remisión de la enfermedad con: metotrexato, azatioprina, y prednisona a razón de 15 mg diarios o más. En la actualidad se utilizan: el inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, infliximab, etanercept y adalimumab.<sup>17,18,19</sup> Estos fármacos se administran a pacientes con artritis reumatoide en los dos primeros años después de diagnosticar la enfermedad, para disminuir el daño articular. Se administran solos o en combinación con tratamiento de la infección latente tuberculosa, cuando hay criterios para hacerlo.<sup>20,21</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de PPD en la artritis reumatoide, el efecto amplificado (*booster*) y los factores de riesgo de tener PPD positivo.

**Cuadro 1.** Recomendaciones para interpretar la prueba de la tuberculina PPD (+), según la Sociedad Americana de Tórax<sup>1,2</sup>

- Insistencia en la prueba de PPD en personas con alto riesgo reciente de infección latente tuberculosa o enfermedades clínicas que incrementen el riesgo de tuberculosis. Descartar la prueba en las personas de bajo riesgo.
- En pacientes postrasplantados o inmunosuprimidos administrar 15 mg o más de prednisona durante un mes o dos, VIH (+), contacto reciente con tuberculosis, fibrosis pulmonar en radiografía de tórax por tuberculosis pulmonar. El punto de corte recomendado es de 5 mm de induración para PPD (+).
- Para prisioneros, alcohólicos, indigentes, inmigrantes de países pobres con alta prevalencia de tuberculosis, pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, leucemias, linfomas, carcinomas de cabeza, cuello y pulmón, con pérdida de 10 o más kg del peso ideal, con gastrectomía y *bypass* yeyuno-ileal el diagnóstico se hace con PPD positivo de 10 mm.
- La conversión de PPD (-) a PPD (+) se define como un incremento  $\geq 10$  mm de induración en dos años.
- En las personas con bajo riesgo de infección tuberculosa se hace el diagnóstico de infección latente tuberculosa con un PPD positivo  $\geq 15$  mm de induración.

**PPD:** derivado proteico purificado; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **IRC:** insuficiencia renal crónica.

## PACIENTES Y MÉTODO

En un estudio prospectivo, descriptivo, analítico y transversal, realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 134 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Torreón, Coahuila, México, se incluyeron 112 sujetos con artritis reumatoide. Durante seis meses se realizó un muestreo no probabilístico, de tipo consecutivo, en la consulta externa del servicio de reumatología, en los turnos matutino y vespertino. Los criterios de inclusión fueron: ser derechohabiente, tener diagnóstico de artritis reumatoide, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología propuestos en 1987, tener artritis reumatoide de clase funcional I, II, III o IV, y aceptar participar en el estudio bajo consentimiento informado por escrito. Los criterios de exclusión fueron: manifestar tuberculosis, haber sido tratados con antifímicos, tener reacciones ampulosas originadas por la aplicación previa del PPD, y tener quemaduras extensas y eccemas. Se eliminó del estudio a los pacientes que no manifestaron el efecto *booster*, a los sujetos con PPD negativo en la primera aplicación de intradermorreacción, y a los que no se les realizó la medición en las 48 a 72 horas de la reacción cutánea. Con la aprobación del comité local del hospital se realizó una prueba de confiabilidad de los sujetos,<sup>2</sup> previa estandarización de la técnica de la pluma para la lectura del PPD, con una unidad de asociación de 32 observaciones. Se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para las variables numéricas continuas, el cual se consideró y definió como casi perfecto, con CCI = 0.9979 (IC

95%: 0.9958-0.9990;  $p = 0.0000$ ). Se aplicó tuberculina intradérmica con la técnica de Mantoux, 5 UT de PPD (derivado estándar de proteína purificada con estabilizador 80, de lote primario de tuberculina Connaught [CT68] TUBERSOL®.) La lectura la realizaron dos sujetos, de forma independiente, con la técnica de la pluma (48 a 72 horas después de la aplicación), descrita por el fabricante del biológico. En los casos negativos se repitió la reacción cutánea tuberculínica entre 7 y 10 días después y se detectó el efecto *booster*. De igual forma, se aplicó al mismo tiempo la prueba cutánea de la coccidioidina, ya que es una zona endémica con prevalencia del 40.28% en la ciudad de Torreón, Coahuila, aunque no fuera el objetivo de este estudio.<sup>22,23</sup> Mediante un cuestionario se recolectó información de: datos sociodemográficos, comorbilidad, antecedentes de aplicación de la BCG, de tuberculosis pulmonar, signo de Combe, tratamientos antituberculosos confirmados y de los medicamentos inmunosupresores recibidos al momento de realizar la prueba de intradermorreacción. Asimismo, se hicieron los siguientes estudios: biometría hemática completa (BHc), química sanguínea (QS), velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide (FR) y pruebas de funcionamiento hepático (PFH).

Se usó estadística descriptiva y medidas de tendencia central y dispersión. El análisis multivariado por medio de regresión logística se utilizó para las variables binarias en el análisis de factores de riesgo para pacientes con PPD (+) y artritis reumatoide (IC 95%: 0.20-0.80). Se usó el paquete estadístico SPSS versión 10, Microsoft Office Xp.

**Cuadro 2.** Características sociodemográficas

Variables	PPD (+)	Amplificación de PPD (+) o booster	Coccidioidina (+)	Amplificación de coccidioidina (+) o booster
Edad				
< 30 años	1 (0.89%)	0	1 (0.89%)	1 (0.89%)
> 30 años	23 (20.5%)	12 (10.77%)	33 (29.46%)	12 (10.77%)
Género				
M	4 (3.57%)	0	4 (3.57%)	2 (1.7%)
F	20 (17.85%)	12 (10.77%)	30 (26.78%)	11 (9.8%)
Estado civil				
Con pareja	20 (17.85%)	8 (7.14%)	18 (16.06%)	11 (9.8%)
Sin pareja	4 (3.57%)	4 (3.57%)	16 (14.28%)	2 (1.7%)
Ocupación				
Profesional	0	0	0	0
No profesional	24 (21.42%)	13 (11.60%)	23 (20.5%)	13 (11.60%)
Lugar de trabajo				
Abierto	6 (5.3%)	2 (1.7%)	5 (4.46%)	4 (3.57%)
Cerrado	18 (16.06%)	10 (8.9%)	29 (25.89%)	9 (8.0%)
Escolaridad				
Profesionista	2 (1.7%)	0	0	2 (1.7%)
No profesionista	22 (19.6%)	12 (10.77%)	34 (30.35%)	11 (9.8%)
Ingresos familiares mensuales				
< 8,000 pesos mensuales	33 (29.46%)	12 (10.77%)	33 (29.46%)	10 (8.9%)
> 8,000 pesos mensuales	1 (0.89%)	0	1 (0.89%)	3 (2.6%)
Tabaquismo				
Positivo	4 (3.57%)	3 (2.67%)	6 (5.3%)	1 (0.89%)
Negativo	20 (17.85%)	10 (8.92%)	28 (25.0%)	12 (10.77%)
Alcoholismo				
Positivo	3 (2.6%)	1 (0.89%)	3 (2.6%)	1 (0.89%)
Negativo	21 (18.5%)	11 (9.8%)	31 (27.69%)	11 (9.82%)
Hábitos sexuales				
Heterosexual	23 (20.5%)	12 (10.77%)	32 (28.57%)	13 (11.60%)
Otros	1 (0.89%)	0	2 (1.7%)	0

PPD = derivado proteínico purificado de la prueba de tuberculina. Reacción cutánea de primera vez y efecto *booster* o amplificado a la segunda semana, además de la coccidioidina y su efecto amplificado a la segunda semana (7 a 10 días). M = masculino; F = femenino. Los porcentajes están basados en los 112 sujetos con artritis reumatoide.

## RESULTADOS

La prevalencia de la infección latente tuberculosa y del PPD positivo en la artritis reumatoide es de 16.96 x 100,000 habitantes, mientras que la del efecto *booster* es de 10.7 x 100,000 habitantes. La prevalencia del PPD positivo inicial y del efecto *booster* es de 25.89 x 100,000 habitantes, lo que concuerda con la población fuente de 360,000 habitantes para el punto de corte  $\geq 5$  mm. La prevalencia de la prueba de la coccidioidina inicial

fue del 30.35% y la del efecto amplificado del 11.60%, que en conjunto suman una prevalencia del 41.95%. Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para las variables implicadas (PPD inicial y PPD amplificado), con K-S = 0.420, p = 0.00 y K-S = 0.438, p = 0.000, respectivamente. En el cuadro 2 se muestran las variables sociodemográficas con el porcentaje de PPD, *booster* de PPD, coccidioidina inicial y efecto amplificado. De los sujetos estudiados, 21.4% tuvieron PPD positivo, 58.9% BCG confirmada

por cicatriz y 6.3% antecedente de Combe positivo. La regresión logística se hizo con el modelo de *Step Backward Conditional*, con una variable dependiente de pacientes con artritis reumatoide con PPD positivo o no y 28 variables independientes de tipo sociodemográfico, de laboratorio y de la administración de medicamentos inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept, infliximab, metotrexato, azatioprina, prednisona) y otros. Los resultados sólo indican dos variables significativas estadísticamente y una con significado clínico: 1) pacientes sin pareja (RM = 1.409; error estándar = 0.690; Wald = 4.174; p = .041); 2) alcoholismo (RM = 2.37; error estándar = 1.062; Wald = 4.980; p = 0.026); 3) hemoglobina < 10 g/dL (RM = 1.9; error estándar = 1.033; Wald = 3.379; p = 0.066). No se detectó enfermedad tuberculosa como caso nuevo en los sujetos con PPD positivo.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Se tomó como marco de referencia epidemiológica a la Comarca Lagunera de Coahuila, en la que se reportó una tasa de incidencia de tuberculosis del 16.44 por cada 100,000 habitantes y una tasa de resistencia primaria del 32% en el año 2000.<sup>24</sup> En este estudio la prevalencia de la infección latente tuberculosa y del PPD positivo en la artritis reumatoide fue de 16.96 x 100,000 habitantes, similar a la enfermedad tuberculosa (17 x 100,000). La prevalencia del efecto de amplificación o *booster* fue de 10.7 x 100,000 habitantes, mientras que la del PPD positivo inicial y del efecto booster en conjunto fue de 25.89 x 100,000 habitantes, lo que concuerda con la población fuente que maneja el IMSS de la Comarca Lagunera de Coahuila, de 360,000 derechohabientes<sup>25</sup> para el punto de corte de PPD  $\geq$  5 mm. La prueba de la coccidioidina fue del 41.95%, similar a lo reportado en la Comarca Lagunera.<sup>23</sup> La aplicación previa de BCG influye en el resultado del PPD positivo. En un estudio reciente hecho en México, que incluyó a 80 pacientes con artritis reumatoide, la prevalencia del PPD positivo fue del 33.75% (27 sujetos) de 90% que se habían vacunado con BCG. La prevalencia del efecto *booster* fue del 10% más,<sup>26</sup> similar a los resultados de este estudio. En un estudio suizo se analizaron 5,117 pacientes y se reportó que la

BCG tiene gran influencia en la hiperreactividad a la tuberculina en pacientes previamente inmunizados. Se observó que en los sujetos con BCG positiva, con un punto de corte  $\leq$  18 mm y menores de 40 años la reactividad se manifestó en 51% de los sujetos vacunados con BCG (RM ajustada = 12.2) y en 12% de las personas no vacunadas.<sup>27</sup> Para el análisis de regresión logística sólo hay dos variables importantes: el alcoholismo y la hemoglobina < 10 g/dL. El alcoholismo es un factor de riesgo bien conocido en pacientes previamente sanos y en adictos que pueden manifestar RM = 7.25. Lo anterior según un estudio cubano (casos y controles), país donde la prevalencia de farmacoresistencia a la tuberculosis es baja, con tasa = 0.<sup>28</sup> La hemoglobina baja y la anemia de las enfermedades crónicas, infecciosas o de otra índole se relacionan con la liberación de la IL-6, que estimula a la hepcidina. Ésta se produce en el hígado y se ha demostrado que en animales y humanos interviene para regular la absorción intestinal del hierro. No es factible sustituir la deficiencia de hierro en pacientes con artritis reumatoide, aunque éste sea un factor que predispone a las infecciones. Lo ideal sería tener un inhibidor de la hepcidina, que funcionaría como un parámetro de buena evolución clínica con el uso de inhibidores de FNT- $\alpha$ .<sup>29</sup> Las guías para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con artritis reumatoide e infección latente tuberculosa ya están establecidas.<sup>20</sup> En un paciente con artritis reumatoide y PPD positivo hay dos opciones de manejo: 1) investigar la actividad tuberculosa por radiología, y localizar o aislar al germen por baciloscopia. El lavado bronquial se hace mediante broncoscopia y BAAR en orina; por último se hace un cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); 2) en caso de que el estudio para detectar la enfermedad tuberculosa sea negativo y el PPD positivo debe iniciarse tratamiento inmunosupresor con metotrexato y azatioprina, pero en particular con los nuevos medicamentos conocidos como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (INF $\alpha$ ), como: infliximab, etanercept y adalimumab. Es recomendable iniciar tratamiento para la infección tuberculosa latente,<sup>17,18,24</sup> ya que la base fisiopatogénica de los experimentos en animales demuestra que los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa contra la replicación bacteriana, además de ser las células efectoras en la respuesta micobactericida para

limitar la replicación de *M. tuberculosis* en la periferia del granuloma. La fagocitosis de *M. tuberculosis* es mediada por los receptores CR4, CR1 y CR3. Los macrófagos alveolares muestran mayor capacidad para inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis*, a diferencia de los monocitos periféricos de la sangre. Esto se relaciona con mayor producción del factor de necrosis tumoral alfa por los macrófagos alveolares.<sup>30,31,32</sup> Recibir los nuevos fármacos en la artritis reumatoide y los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (INF $\alpha$ ), para disminuir los efectos destructores articulares, puede ocasionar que un sujeto con PPD positivo o con infección tuberculosa latente inicie con enfermedad tuberculosa activa en los primeros 12 meses.<sup>21</sup> Se concluye que los pacientes con artritis reumatoide y que toman tratamientos inmunosupresores e inhibidores de la inflamación crónica tienen gran riesgo de contraer tuberculosis, ya sea pulmonar o en otro lugar. El antecedente importante de la aplicación de la BCG por decretos normativos gubernamentales<sup>33</sup> y la medición de PPD debería evaluarse de nuevo en su punto de corte para la población mexicana, ya que la mayor parte de los criterios provienen de consensos de expertos en artritis reumatoide y tuberculosis y de países donde no se aplica medicina preventiva con BCG.

## REFERENCIAS

- World Health Organization Global Tuberculosis control WHO Report 2001. WHO/CDC/TB/2001. 287 Geneva, Switzerland WHO, 2001.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
- Nolte FS, Metckek B. *Mycobacterium*. Manual of clinical microbiology. 6<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 1995;pp:400-37.
- Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Quiñones-Falconi, Villarreal-Velarde H, et al. Tuberculosis drogoresistente. Algunas consideraciones clínicas. *Rev Int Nal Enf Resp Mex* 1999;12:143-7.
- Raviglione MC, Zinder DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
- División técnica de información estadística en salud. El IMSS en cifras en la población derechohabiente. 2003. *Rev Med IMSS* 2004;42(4):353-64.
- Torres-Cosme JL. Panorama de la tuberculosis. *Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema único de información* 1995;12:1-2.
- Tapia-Conyer R, Ruiz-Mata C, Ferreira-Guerrero E, Sada-Díaz, Sifuentes-Osornio J. Temas de medicina interna. Tuberculosis: epidemiología de la tuberculosis en México. Asociación de Medicina Interna de México. México: Interamericana McGraw-Hill, 1995;pp:762-6.
- Mandel GL, Petri WA Jr. Chemotherapy in microbial disease. In: Hardam JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996;pp:1225-46.
- Pinna D. Algunas consideraciones respecto al test de tuberculina (PP). Servicio de clínica médica. Hospital privado de comunidad. Córdoba 4545(B7602CBM) Mar del Plata argentina. [www.boletinepidemiologico.gov.ar](http://www.boletinepidemiologico.gov.ar)
- Lee E, Holzman R. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002;34:365-70.
- Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis* latent bacilli. *Eur Respir J* 2004;24:1044-51.
- Gardam M, Iverson K. Rheumatoid arthritis and tuberculosis: time to take notice. *J Rheumatol* 2003;30(7):1397-9.
- Carmona L, Hernandez-Garcia, Vadillo C. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1736-9.
- Wolfe F, Flowers N, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis rates are not increased in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001;44:S105.
- Terrazas Estrada JJ. Tuberculosis pulmonar. En: Arredondo JL, Figueroa Damián R. *Temas actuales en infectología*. México, Intersistemas Editores, 2000;pp:47-56.
- Williams EA, Fye KH. Rheumatoid arthritis. Targeted interventions can minimize joint destruction. *Postgraduate Med* 2003;114(5):19-28.
- Haraqui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004;31(12):2356-9.
- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347(23):1860-6.
- Furst DE, Cush J, Kaufman S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):ii62-63.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory disease (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II):ii2-ii9.
- TUBERSOL® derivado proteínico de tuberculina (Mantoux). Información para prescribir amplia. [file:///C:/documents%20Settings/Propietari...escribir/aventis/Aventis\\_prescribir/TUBERSOL.htm](file:///C:/documents%20Settings/Propietari...escribir/aventis/Aventis_prescribir/TUBERSOL.htm)
- Velasco RVM, Martínez OVA, Padua GA, Lazo-Sáenz JG, Cicero-Sabido R. Utilidad de la prueba cutánea a la coccidiodina en personas con diabetes mellitus tipo 2 en una zona endémica. *Rev Invest Clin* 2001;53(3):223-7.
- Velasco RVM, Padua GA, Esquivel MC, Sánchez CO, et al. Epidemiología y resistencia primaria a fármacos en casos incidentes de tuberculosis pulmonar. *Rev Med IMSS* 2004;42(4):303-8.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno 18. México: INEGI, 2001.

26. Rivera-Márquez V, Chávez-Pérez N, Hernández-Vásquez R, Partela-Hernández M, et al. PPD en pacientes con artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). *Revista de Dermatología* 2004;19(1):25.
27. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger J-P, Zisset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40:211-9.
28. Santisteban Sánchez C, Urquiza Álvarez J, Núñez Ramírez M, Hernández Mariño LA, Díaz Motas MM. Factores asociados a la tuberculosis en el Municipio Manzanillo período 1997-2000 <http://www.monografias.com/trabajos14/tuberculosis/tuberculosis.shtml#RESUM>
29. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-2.
30. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:511.
31. Dannenberg AM Jr. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991;12:7.
32. Rich EA, Panuska JR, Wallis RS, et al. Dyscrodinat expression of tumor necrosis factor alpha by human blood monocytes and alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1010.
33. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana: modificación NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria de la salud. *Diario Oficial de la Federación* 2000;18:9-33.

## AVISO IMPORTANTE A NUESTROS COLEGIADOS

Para el XXXI Curso Internacional de Medicina Interna que se celebrará en la Ciudad de México del 22 al 24 de junio, y para el XXIX Congreso Nacional de 2006 que tendrá lugar en Cancún, Quintana Roo, del 18 al 20 de noviembre, los interesados deberán asegurar individualmente su hospedaje y transportación; esta vez no habrá intermediarios. Para obtener un 10% de descuento en las tarifas aéreas con Mexicana de Aviación para el Congreso Nacional que se realizará en Cancún, mencionen la clave EMEX00CM, con validez del 14 al 24 de noviembre de 2006. Para obtener estas tarifas es necesario que los interesados reserven y compren directamente al teléfono de E-Conventions asignado para la atención del congreso.

Ciudad de México y área metropolitana: 5130-2423

Otros estados de la República Mexicana 01 800 7191956

Estados Unidos 1 800 531 9343

Canadá 1 866 281049

Horario de atención: de lunes a domingo de 9:00 a 22:00 hrs. (hora del centro)



## Switch de un inhibidor de la proteasa a efavirenz: eficacia y tolerancia

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

### RESUMEN

**Objetivo:** comparar la reacción a dos años de un grupo de pacientes con tratamiento antirretroviral a quienes se cambió de indinavir a efavirenz con los que continuaron el régimen original.

**Pacientes y método:** se estudió una cohorte de 53 adultos que mantuvieron una carga viral no detectable durante más de un año, con tratamiento antirretroviral basado en indinavir. A 33 de estos pacientes se les cambió (*switch*) a efavirenz como base y los restantes con el esquema basado en el inhibidor de la proteasa continuaron como grupo control.

**Resultados:** no hubo diferencias en lo referente a la carga viral inicial ni en el tiempo promedio que habían recibido el esquema previo a la sustitución (28.75 meses en el grupo con inhibidor de la proteasa y 30.64 meses en el grupo de *switch*). Durante el primer año un paciente con inhibidor de la proteasa abandonó el control (IT = 95%), y ninguno del grupo de *switch* (IT = 100%). Al terminar el seguimiento dos pacientes más del grupo del inhibidor de la proteasa lo abandonaron (IT = 85%), al igual que uno del grupo de *switch* (IT = 97%), sin diferencia significativa. No hubo fallas al tratamiento por episodios adversos graves. El conteo de CD4 mostró aumento progresivo pero sin diferencias significativas entre los grupos a las 96 semanas, con incremento de  $77.47 \pm 129.7$  en el grupo del inhibidor de la proteasa y de  $88.34 \pm 280$  en el de *switch*. Ningún paciente experimentó progresión de su padecimiento, nueva enfermedad indicadora de SIDA o muerte.

**Conclusiones:** reemplazar el inhibidor de la proteasa por efavirenz de un esquema antirretroviral altamente activo en pacientes con más de un año de carga viral no detectable es inocuo virológica e inmunológicamente y favorece el mejor apego al tratamiento.

**Palabras clave:** SIDA, infección por VIH, antirretrovirales, *switch*, efavirenz, inhibidor de la proteasa.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the two-year response from a group of patients with antiretroviral therapy that was switched from indinavir to efavirenz with those that continued the original regimen.

**Patients and method:** A cohort of 53 adult HIV-infected patients with antiretroviral therapy based on indinavir, which were sustaining undetectable viral load at least for one year were studied. Thirty-three of these patients changed to efavirenz as base and the remaining subjects with the protease inhibitor based scheme continued as control.

**Results:** There were no differences as for the initial viral load or in the length of time with protease inhibitor before switching (28.75 months in the protease inhibitor group, and 30.64 months in the switch group). During the first year a patient with protease inhibitor left the control (IT = 95%), and none of the switch group did (IT = 100%). At the end of the follow-up two more patients from the group of protease inhibitor quit (IT = 85%) and one from the switchers did (IT = 97%); there was no significant difference. There were no treatment failures due to severe adverse events. At week 96 CD4 counts increased progressively but without significant differences among both groups, with a mean increase of CD4 count of  $77.47 \pm 129.7$  cells/mm<sup>3</sup> in patients with protease inhibitor and of  $88.34 \pm 280$  in the switch group. No patient experienced illness progression, new AIDS defining condition or death.

**Conclusions:** Switching protease inhibitors to efavirenz in patients sustaining undetectable viral load for a year or more seems to be both immunologically and virologically safe, and favors better adherence to therapy.

**Key words:** AIDS, HIV infection, antiretroviral therapy, switch, efavirenz, protease inhibitors.

\* Servicio de infectología.

\*\* División de medicina interna.

Unidad Médica de Alta Especialidad número 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, NL, México.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Unidad Médica de Alta Especialidad número 25 del IMSS. Av. Fidel Velázquez y Lincoln, Monterrey, NL, CP 64320, México. Tel.: (52-81) 8346-3860, fax: (52-81) 8347-5217. E-mail: jjag@hsj.com  
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Los efectos adversos, los problemas con el apego al tratamiento o, bien, el deseo del paciente de simplificar su esquema con nuevas opciones de manejo, potentes y de fácil administración, son los motivos para cambiar a un tratamiento antirretroviral altamente activo basado en un inhibidor de la proteasa, con el que se está obteniendo buena respuesta clínica, virológica e inmunológica. De estos motivos, la toxicidad es la causa más común; 21% de los pacientes cambian su primer tratamiento antirretroviral altamente

activo durante el primer año de iniciado debido a efectos secundarios,<sup>1</sup> 5% lo cambian por falla virológica y 7% debido a problemas con el apego. A largo plazo la lipodistrofia y otras anormalidades metabólicas también son causa importante para cambiar el tratamiento; por lo general, se sustituye al inhibidor de la proteasa con un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos (ITRnAN) o abacavir.<sup>2,3</sup> Esta simplificación, conocida como *switch*, mejora el apego al tratamiento y la calidad de vida. Para exponer al paciente a este cambio se sugiere que la carga viral haya permanecido no detectable cuando menos seis meses durante el esquema de tratamiento antirretroviral altamente activo, que incluye al inhibidor de la proteasa a sustituir.<sup>4,5</sup>

En 1996, en el servicio de infectología del Hospital número 25 del IMSS de Monterrey, Nuevo León, empezaron a administrarse, con buenos resultados, tratamientos antirretrovirales altamente activos basados en indinavir como inhibidor de la proteasa.<sup>6</sup> Cuatro años más tarde se tuvo acceso al inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos, efavirenz. Por lo tanto, en el año del 2001 la cohorte de pacientes en tratamiento con indinavir, que tenía toxicidad relacionada con el inhibidor de la proteasa, que solicitaba cambiar a un esquema más cómodo y que tenía cuando menos un año de carga viral no detectable, se incluyó en un protocolo de *switch* de indinavir a efavirenz. En este trabajo se reportan los resultados a dos años de su seguimiento.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyó a pacientes mayores de 18 años, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no hubieran recibido previamente efavirenz u otro inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos, que se encontraran tomando indinavir como único inhibidor de la proteasa, que no manifestaran afecciones asociadas con el VIH, y que se hubiesen mantenido cuando menos un año con carga viral no detectable (realizada mediante el método de Amplicor® de Roche, con límite de detección menor de 400 copias/mL de ARN del VIH-1). No existieron limitaciones respecto a los antirretrovirales recibidos con anterioridad.

El estudio fue prospectivo, controlado, abierto y comparativo para determinar la eficacia y tolerabilidad de la sustitución del inhibidor de la proteasa por efavirenz.

Para el cambio se seleccionó a los pacientes con efectos tóxicos por el inhibidor de la proteasa o, bien, si existía el interés de simplificar el esquema de manejo.

El estudio lo autorizó el comité local de investigación y todos los pacientes firmaron su consentimiento informado. A éstos se les asignó ya fuera para reemplazar el inhibidor de la proteasa con efavirenz (600 mg una vez al día) o para continuarlo. El resto del esquema no se modificó y consistió en un comprimido cada doce horas de la combinación comercial de zidovudina con lamivudina, 300/150 mg (Combivir®, GSK), o lamivudina a la misma dosis asociada con estavudina, 40 mg dos veces al día. Los mismos inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos se administraron en el grupo que tomaba el inhibidor de la proteasa y en éstos se continuó el indinavir, a dosis de 800 mg tres veces al día.

Los pacientes se evaluaron cada cuatro semanas durante un periodo de 96. En cada visita, además de un examen físico completo, se buscaron intencionadamente los episodios indicadores de SIDA y los efectos adversos de los medicamentos. Al inicio y de manera periódica se realizó: biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, colesterol y triglicéridos. Las determinaciones de CD4 y de la carga viral se hicieron al inicio y cada tres meses. Las cuentas de linfocitos se procesaron mediante citometría de flujo y la carga viral mediante el método antes descrito.

La principal variable de valoración de los resultados fue la proporción de pacientes con falla virológica, definida como un resultado de carga viral con más de 400 copias/mL del ARN del virus, corroborada en dos o más ocasiones a lo largo de 96 semanas. Otras variables estudiadas fueron los cambios en el recuento celular de CD4, nuevos episodios indicativos de SIDA y muerte. Toda la información se almacenó en una base de datos computarizada al momento de cada visita.

El análisis estadístico de las variables continuas se realizó con la prueba de la t de Student y con el análisis de variancia, para grupos independientes o para lotes apareados según el caso. Las variables categóricas se analizaron con las pruebas de la ji al cuadrado y exacta de Fisher, cuando fue necesario.

El nivel de significado estadístico se estableció con  $p < 0.05$ . El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 12.0.

Cuadro 1. Características de los pacientes

	EFV (n = 33)	IP (n = 20)	Diferencia
<b>Edad (años)</b>			
Media	38.7	35.9	NS
Rango	17-58	20-56	
<b>Sexo masculino</b>			
Núm. (%)	30 (90.9)	19 (95)	NS
<b>Grupo de riesgo, núm. (%)</b>			
Homo/bisexuales	30 (90.9)	20 (100)	
Heterosexuales	3 (9.09)	0 (0)	NS
<b>Etapa clínica</b>			
A	15	8	
B	11	6	
C	7	6	NS
<b>Recibieron TARAA por primera vez, núm. (%)</b>	21 (63.63)	12 (60)	NS
<b>TARV subóptimo, núm. (%) (antes del esquema con IP)</b>	12 (36.36)	8 (40)	NS
<b>Células CD4/mm<sup>3</sup></b>			
Media	531.09	428.50	
Rango	95-1625	56-821	NS
<b>Duración del TARAA</b>			
Meses al momento del cambio			
Media	30.64	28.75	
Rango	15-57	15-48	NS
<b>Duración de carga viral no detectable</b>			
Meses al momento del cambio			
Media	24.64	22.75	
Rango	9-51	9-42	NS
<b>ITRAN que continuaron, núm. (%)</b>			
AZT + 3Tc	23	13	
D4t + 3Tc	10	7	NS

## RESULTADOS

Se incluyeron 53 pacientes, de los cuales 20 continuaron con el inhibidor de la proteasa y 33 cambiaron a efavirenz. Las características y hallazgos de laboratorio basales se muestran en el cuadro 1. No se apreciaron diferencias significativas en los grupos.

De los pacientes que cambiaron a efavirenz, 21 no habían recibido antirretrovirales previos al tratamiento antirretroviral altamente activo basado en indinavir y 12 continuaron con el inhibidor de la proteasa. Nueve de los 12 pacientes restantes del grupo que cambió a efavirenz sólo habían recibido previamente inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los

nucleósidos, así como siete de los ocho que siguieron con el inhibidor de la proteasa (no significativo). No se encontraron diferencias en cuanto al tiempo promedio que habían recibido tratamiento antirretroviral altamente activo previo a la sustitución (30.64 meses en el grupo de *switch* y 28.75 meses en el que siguió con el inhibidor de la proteasa), ni diferencias en lo referente a la carga viral inicial.

Durante las primeras 48 semanas los 33 pacientes del grupo de *switch* continuaban en seguimiento y con carga viral no detectable (IT = 100%), mientras que uno de los pacientes del grupo con inhibidor de la proteasa abandonó el control al cuarto mes (IT = 95%). Al terminar las 96 semanas de seguimiento

uno de los pacientes del grupo de *switch* abandonó el tratamiento (IT = 97%) y dos pacientes más del grupo del inhibidor de la proteasa (IT = 85%). No hubo diferencias significativas en la proporción de fallas del tratamiento.

No ocurrieron fallas del tratamiento debidas a efectos adversos clínicos graves o de laboratorio, grado III/IV.

La respuesta inmunológica mostró aumento progresivo, pero sin diferencias significativas, entre los grupos a las 96 semanas (mediana 368 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo con inhibidor de la proteasa y 567.5 cels/mm<sup>3</sup> en el grupo con efavirenz). El incremento de la cuenta de células CD4 al final del seguimiento fue de 77.47 ± 129.7 en el grupo del inhibidor de la proteasa y de 88.34 ± 280 en el de *switch*.

Ningún paciente tuvo progresión de su enfermedad, nuevo episodio definitorio de SIDA o muerte.

## DISCUSIÓN

En este estudio se sustituyó un inhibidor de la proteasa por efavirenz para evaluar su efectividad, su perfil de toxicidad y mejorar el apego al tratamiento. Los pacientes no manifestaban falla virológica pero sí al tratamiento, ya que si el inhibidor de la proteasa se cambia por cuestiones de toxicidad o conveniencia, a pesar de que no exista rebote virológico, debe considerarse que hay falla al tratamiento.<sup>7</sup>

Se eligió efavirenz para sustituir al inhibidor de la proteasa debido a su potencia, cómoda administración y buena tolerancia.<sup>8</sup> Con el tiempo demostró ser elemento primordial en los esquemas de primera elección para el manejo de los pacientes sin tratamiento previo.<sup>9</sup> El inhibidor de la proteasa que se sustituyó fue indinavir, debido a que en su época demostró ser un inhibidor de la proteasa potente y de efecto sostenido.<sup>10</sup>

Drechsler y Powderly<sup>11</sup> revisaron más de 35 reportes de *switch*, diez de los cuales se realizaron al cambiar el inhibidor de la proteasa por efavirenz. La mayor parte se presentaron como resumen en congresos y, por lo general, sin grupo control.

Tres estudios publicados (cuadro 2) evalúan la eficacia del *switch* de inhibidor de la proteasa a efavirenz<sup>12-14</sup> y dos más lo comparan, además, con abacavir o con nevirapina y abacavir.<sup>15,16</sup> En este reporte, al

**Cuadro 2.** Estudios de *switch* en los que se cambia con efavirenz al inhibidor de la proteasa

Referencia	Descripción	Grupo control	Núm. de pacientes EFV/IP	Tiempo de seguimiento	1er TARAA	Tiempo medio del TARAA	Falla virológica	Falla por abandono	Falla por efectos secundarios	Cambio en la cuenta de CD4
12	EFV/<50	No	62/0	64 semanas	58% (36)	18 m	11.3% (7/62)	9.6% (6)	6.4% (4)	21
13	EFV x LPD/<400	No	41/0	1 año	ND	20.7 m	2.4% (1/41)	19.5% (8)	9.7% (4)	94
14	EFV con grupos de heroínomanos/<400	Sí	184/361	1 año	25%	29 m	9.4/27.3%	ND	6.6% (en heroínomanos 22.6%)	Sin diferencias entre grupos
15	EFV/ABV/IP/<500	Sí	70/70	2 años	25%	20.6 m	2.9/5.7%	4.2/8.6%	21.4/47.1%	127/123
16	EFV/ABV/NEV/<200	Sí	156/0	1 año	ND	31 m	4.4% (7)	3.8% (6)	17% (27)	49
21	EFV/IP/<400	Sí	178/177	1 año	53% (95)	36 m	3.3 (6)/4.5% (8)	1.6 (3)/10.7% (19)	8.9 (16)/9.6% (17)	16/15
Actual	EFV/IP/<400	Sí	33/20	2 años	63.63% (21)	30.6 m	0/0	3/15%	0/0	ND

EFV = efavirenz; IP = inhibidor de la proteasa; TARAA = tratamiento antirretroviral altamente activo; LPD = lipodistrofia; ABV = abacavir; NEV = nevirapina

igual que en el de Maggiolo y colaboradores,<sup>15</sup> se evalúa a los pacientes durante dos años después del cambio; en el resto, el seguimiento es a 12 meses. En todas las series, incluida ésta, el motivo del cambio fue disminuir las alteraciones metabólicas y mejorar el apego al tratamiento.

En dos reportes<sup>14,16</sup> el número de pacientes en los que se sustituye el inhibidor de la proteasa sobrepasa los 100; el resto se parece a esta serie y varía de 41 a 70 pacientes. Sin embargo, en este estudio ninguno manifestó falla virológica durante los dos años de seguimiento. Ello puede explicarse debido a que alrededor del 60% de los individuos se encontraban en su primer tratamiento antirretroviral altamente activo y en éstos las fallas son menores que en los que han recibido antirretrovirales con anterioridad.<sup>17</sup> Se considera que lo que más influyó en este resultado fue que los cambios se hicieron después de haber estado un año con carga viral no detectable en el esquema original y no cuatro a seis meses, como en la mayor parte de los reportes de *switch*, lo que apoya las estrategias de cambio recomendadas por Youle y colaboradores<sup>4</sup> y por Leen y su equipo.<sup>5</sup>

Durante el primer año de seguimiento ninguno de los pacientes con el esquema simplificado abandonó el tratamiento, mientras que uno (5%) del grupo con inhibidor de la proteasa sí lo hizo. Al terminar los dos años, uno (3%) lo suspendió en el grupo de efavirenz y tres (15%) en el de inhibidor de la proteasa. Maggiolo y colaboradores<sup>15</sup> señalan que los esquemas simplificados reducen dos veces el riesgo de falla, lo que favorece el apego.<sup>18</sup>

Los efectos adversos serios reportados varían del 6 al 9%, incluso se refieren hasta en 22%.<sup>12-16</sup> Sin embargo, en este estudio no hubo alguno que obligara a abandonar el tratamiento, quizá porque no había pacientes usuarios de drogas, que son los que más a menudo manifiestan efectos adversos al efavirenz.<sup>14</sup>

El estudio no se diseñó para medir de manera prospectiva los potenciales efectos del *switch* en las concentraciones plasmáticas de lípidos o glucosa, pero en la actualidad se señala que la reducción de éstos es más consistente cuando el esquema se simplifica con abacavir o nevirapina.<sup>16,19-21</sup>

Los pacientes de esta serie no sufrieron progresión de su enfermedad, afecciones indicadoras de SIDA o

muerte. El aumento de la cuenta de CD4 fue semejante en ambos grupos y con resultados similares a otros estudios.<sup>12-15</sup>

## CONCLUSIONES

Reemplazar el inhibidor de la proteasa por efavirenz de un tratamiento antirretroviral altamente activo en pacientes con más de un año de carga viral no detectable es inocuo virológica e inmunológicamente. Asimismo, favorece el mejor apego al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, et al. Insights into reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. ICONA Study Group. Italian cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
2. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med* 2002;3:146-55.
3. Mallon PW. Switch therapy studies: a review. *J HIV Ther* 2001;2:45-48.
4. Youle M. Strategies of HIV management-when to switch. *AIDS* 2002;16:S151-S5.
5. Leen CL. Perspectives on HAART: switch maintenance therapy. *Int J STD AIDS* 2003;14:577-82.
6. Ayala-Gaytán JJ, Zapata de la Garza ER, Chávez-García M, Valdovinos-Chávez S, Pérez-Cristóbal M. Experiencia con indinavir en la práctica clínica. *Med Int Mex* 2003;19:197-201.
7. Phillips AN, Walker AS. Drug switching and virologic-based endpoints in trials of antiretroviral drugs for HIV infection. *AIDS* 2004;18:365-70.
8. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV infection in adults. *N Engl J Med* 1999;341:1865-73.
9. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2005.
10. DHHS panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2001.
11. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis* 2002;35:1219-30.
12. Rey D, Schmitt MP, Partisani M, Hess-Kempf G, et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: a median follow-up of 64 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:459-62.
13. Estrada V, de Villar NGP, Martínez MTL, González AL, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2002;35:69-76.

14. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz. Differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002;16:381-5.
15. Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, et al. Outcome of simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:41-49.
16. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46.
17. Raffi F, Bonnet B, Ferré V, Esnault JL, et al. Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Clin Infect Dis* 2000;31:1274-8.
18. Miller LG, Golin CE, Hays RD, Liu H, et al. Impact of antiretroviral regimen switches on adherence. *HIV Clin Trials* 2002;3:355-60.
19. Barreiro P, Garcia-Benayas T, Soriano V, Gallant J. Simplification of antiretroviral treatment-how to sustain success, reduce toxicity and ensure adherence avoiding PI use. *AIDS Rev* 2002;4:233-41.
20. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, Nielsen JO, Andersen O. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis* 2004;35:244-53.
21. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1- infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005;19:830-9.

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

Estimados colegiados:

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

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

Servicios jurídicos:

Laboral (todo tipo de demandas o emplazamientos).

Civil (representación de diversos tribunales, revisión de contratos, obligaciones en general).

Mercantil (cartera vencida, cobranzas en general, judicial o extrajudicial).

Administrativo (todo tipo de revisión o verificación de empresas, multas impuestas o cobros indebidos).

Penal (asesoría y atención en toda averiguación previa y representación en juicios penales ante juzgados).

Arrendamiento (elaboración y revisión de contratos de arrendamiento y representación en juzgados).

Familiar (cualquier problema familiar, divorcios, intestados, pensiones alimenticias, etc.).

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

Informes :

**Lic. David López Moreno**

Tel.: 10421948, cel.: 044-55-1279-1857.

Nextel: ID 54363\*12

E-mail: dlmius@terra.com.mx



## Análisis de la variabilidad cardiaca en un grupo de pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis crónica

Mario Gastón Melo Sánchez,\* María Dolores del Bosque Saucedo,\* Carlos Guzmán Rodríguez,\*\* Carlos Barrera Ramírez,\*\* Luis Ramón Pineda Pompa,\*\* Ernesto Ovalle Zavala,\*\*\* Araceli Vázquez Acevedo\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la hipotensión en la hemodiálisis, o la inestabilidad hemodinámica, son un episodio fisiopatológicamente complejo. Intervienen múltiples variables y todas ellas se distinguen por ultrafiltración sostenida. Estudios previos demostraron que existe una respuesta pobre del tono simpático. Sin embargo, hasta ahora se desconoce el comportamiento de la variación de la frecuencia cardiaca como mecanismo de evaluación del sistema nervioso autónomo en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis.

**Objetivo:** mostrar el análisis de la variación de la frecuencia cardiaca y su correlación con parámetros bioquímicos pre y post hemodiálisis, en una cohorte de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis y conocer el comportamiento del sistema nervioso autónomo.

**Pacientes y métodos:** se realizó un estudio descriptivo transversal en una cohorte de 11 pacientes en hemodiálisis crónica; los pacientes fueron sus propios controles pre y posthemodiálisis. Se realizaron estudios bioquímicos pre y posthemodiálisis para obtener resultados de cinética de urea.

**Resultados:** la causa de la insuficiencia renal crónica terminal más frecuente en nuestro medio es la diabetes (81.8%). La media de edad fue de  $59 \pm 9.4$  años, el porcentaje de reducción de urea de  $63 \pm 6.08$  y el de KT/V de  $1.19 \pm 0.16$ . Se encontró que los parámetros de variación de la frecuencia cardiaca estaban disminuidos, sin diferencia significativa pre y posthemodiálisis. Se demostró aumento del tono parasimpático con índice BF/AF >1.

**Conclusiones:** la fisiopatología de la hipotensión en hemodiálisis es multifactorial; se considera que el comportamiento del sistema nervioso autónomo es independiente de la uremia. Nuestro grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis crónica padecen disautonomía, que se distingue por pérdida de respuesta simpática y aumento del tono parasimpático.

**Palabras clave:** variación de la frecuencia cardiaca, insuficiencia renal crónica terminal, porcentaje de reducción de urea, KT/V, hemodiálisis.

### ABSTRACT

**Background:** Hemodialysis (HD) hypotension is a very complex phenomenon; it depends on multiple factors, all of them precipitated by ultrafiltration process. Previous hemodialysis issues have demonstrated poor sympathetic response in patients with chronic renal failure (CRF). However it is unexplained the role of the heart rate variability (HRV) as a marker of autonomic system balance.

**Objective:** To show the heart rate variability analysis pre and post hemodialysis, and correlation with urea kinetics assessed by urea reduction rate (URR) and KT/V, and to explain the effects of the sympathetic and parasympathetic components of HRV in CRF patients with HD treatment.

**Patients and methods:** It was performed a transversal, descriptive study in a cohort of 11 patients in chronic hemodialysis, patients were their own control pre and post hemodialysis. Biochemical studies were done pre and post hemodialysis to obtain results of urea kinetics.

**Results:** The most frequent cause of CRF was diabetic nephropathy (81.8%), the mean age was  $59 \pm 9.4$  years, the urea reduction rate  $63 \pm 6.08\%$ , and KT/V  $1.19 \pm 0.16$ . All of the heart rate variability components were reduced, with not significative difference pre and post hemodialysis. We found increased parasympathetic tone measurement by LF/HF index >1.

**Conclusions:** Hemodialysis hypotension pathophysiology is a multifactorial aspect. The autonomic system is not depending of uremia, patients with chronic renal failure in hemodialysis treatment have disautonomic response characterized by reduced sympathetic tone and increased parasympathetic.

**Key words:** heart rate variability, chronic renal failure, urea reduction rate, KT/V, hemodialysis.

\* Servicio de nefrología del Hospital de la Concepción y Hospital Magisterio Sección 38 de Saltillo, Coahuila, México.

\*\* Servicio de cardiología del Hospital de la Concepción de Saltillo, Coahuila, México.

\*\*\* Metodología e investigación científica del Hospital de la Concepción, Saltillo, Coahuila, México.

Correspondencia: Dr. Mario Gastón Melo Sánchez. Boulevard Venustiano Carranza 4036-30H, colonia Villa Olímpica, CP 25230, Saltillo, Coahuila, México. E-mail mmelo@prodigy.net.mx  
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal con frecuencia tienden a la inestabilidad hemodinámica durante una sesión de hemodiálisis que requiere ultrafiltración sostenida, lo cual se manifiesta con hipotensión arterial (90/50 mmHg). Algunas series reportan una frecuencia de hipotensión que varía del 20 al 50% de los tratamientos.<sup>1</sup> Los factores de riesgo que intervienen son: edad mayor a 50 años, diabetes de larga evolución, enfermedades cardiovasculares como cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca, sobredosificación con antihipertensivos, etc. La población en tratamiento con hemodiálisis es cada vez de mayor edad gracias al control de las enfermedades crónicas degenerativas y a que tienen una esperanza de vida más larga. En un estudio previo se determinó que la media de edad de los pacientes es de 62 años y que la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal es la diabetes (hasta en 80% de los casos). En ese mismo estudio se encontró que incluso 50% de los pacientes tienen enfermedades cardiovasculares concomitantes;<sup>2</sup> los reportes que se encuentran en la literatura médica internacional son similares.<sup>3-5</sup> La hipotensión arterial durante la hemodiálisis cobra especial relevancia ya que es la complicación más frecuente. Puede o no acompañarse de síntomas clínicos y en los pacientes de alto riesgo se manifiesta con síncope, convulsiones y, en algunos casos, la muerte del enfermo.<sup>6</sup> Los cuadros de hipotensión repetidos dan lugar al círculo vicioso de hipotensión-disminución de la ultrafiltración-sobrecarga de volumen-insuficiencia cardiaca-muerte.<sup>7</sup> Lo anterior indica que si se tiene poco conocimiento del episodio de hipotensión en la hemodiálisis, se aumenta la morbilidad y mortalidad del paciente.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico se conoce el papel de la ultrafiltración excesiva como causante de disminución del volumen circulante efectivo; el de la disfunción sistólica y diastólica en los pacientes con enfermedad cardiovascular de base, y el de la cardiopatía isquémica aterosclerosa.<sup>1,8</sup> Se demostró también que durante el contacto de la sangre con la membrana del dializador se liberan sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico y bradicininas que limitan el proceso de vasoconstricción de las arteriolas periféricas.<sup>9</sup> En la patogénesis de la inestabilidad hemodinámica en hemodiálisis se ha hecho hincapié en

la hipoalbuminemia y en la inflamación crónica por liberación de citocinas a través de las membranas de los dializadores.<sup>3,10</sup>

Hace poco el grupo de Nette, del Centro Médico de Rotterdam, publicó un trabajo en donde se define el comportamiento de parámetros hemodinámicos y neurohumorales durante episodios de hipotensión en un estudio controlado en pacientes nefróticas, no diabéticas, tratados con hemodiálisis crónica.<sup>11</sup> En ese estudio se concluyó que los pacientes con hipotensión sintomática tienen significativamente menor índice de volumen de expulsión del ventrículo izquierdo, menor índice cardiaco y no tienen cambio en la variación de la frecuencia cardiaca. Inclusive algunos padecen bradicardia como respuesta paradójica, lo cual se conoce como fenómeno de Bezold-Jarish. Con base en lo anterior, proponen que los pacientes en hemodiálisis, con hipotensión sintomática, tienen reserva miocárdica contráctil disminuida e inadecuado tono simpático.

## INERVACIÓN AUTONÓMICA DEL CORAZÓN

### Inervación supraventricular

El sistema nervioso autónomo tiene un efecto importante en las propiedades electrofisiológicas del corazón. El intervalo PR representa la conducción del estímulo eléctrico desde el nodo sinusal hasta el nodo aurículo ventricular. Este intervalo está condicionado principalmente por la velocidad de conducción en el nodo aurículo ventricular, que depende de un equilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático. Zipes y sus colaboradores<sup>12</sup> estudiaron la conducción aurículo ventricular en 13 pacientes con bloqueo autonómico con atropina y propranolol; confirmaron que el propranolol produce un efecto dromotrópico negativo en el nodo aurículo ventricular, con incremento en el intervalo A-H (PR), mientras que el bloqueo parasimpático con atropina produce un efecto dromotrópico positivo y acorta el intervalo PR.<sup>12</sup> Otras publicaciones sugieren que un estímulo simpático en forma crónica condiciona un intervalo PR corto secundario a un efecto dromotrópico positivo de las catecolaminas sobre el nodo aurículo ventricular. Se observó un intervalo PR corto en algunos pacientes con feocromocitoma que al extirparles el tumor nor-

malizaron el PR; en estos pacientes el incremento en la conducción aurículo ventricular no necesariamente se acompañó de aumento en el automatismo sinusal. Estos hallazgos sugieren que cuando existe exceso de catecolaminas séricas hay un proceso de adaptación diferente en el nodo sinusal y en el nodo aurículo ventricular, lo que apoya la hipótesis de que el nodo sinusal recibe estímulos predominantemente del parasimpático.

### **Inervación ventricular**

El sistema nervioso simpático es un modulador importante de las propiedades electrofisiológicas de los ventrículos, incluyendo la repolarización ventricular. La estimulación beta-adrenérgica acorta los periodos de resistencia (relativo y absoluto) en los ventrículos. En contraste, aún se cuestionan los efectos funcionales y la manifestación anatómica del parasimpático en las fibras ventriculares. Hasta la fecha, solamente se ha demostrado la existencia de fibras eferentes vagales localizadas en los mecanorreceptores ventriculares. Sin embargo, Zipes y sus colaboradores<sup>12</sup> demostraron que la eliminación del tono parasimpático, por medio de bloqueo con atropina, acorta los periodos de resistencia ventriculares, lo que sugiere que el tono parasimpático en reposo ejerce un efecto importante en la repolarización ventricular y alarga el periodo de resistencia.

### **Variabilidad de la frecuencia cardiaca**

En el último decenio, el estudio del sistema nervioso autónomo, por medio del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, adquirió gran interés.<sup>13-15</sup> Las bases de este estudio datan de 1934, cuando Rosenbluth y Simeone demostraron que las modulaciones en la actividad eferente vagal provocaban respuestas muy rápidas en la frecuencia cardiaca a diferencia de las respuestas a estímulos simpáticos que eran más lentas. Esto se relaciona con las características anatómicas y fisiológicas de estos dos sistemas. El parasimpático es un sistema con neuronas que conducen a altas velocidades, compuesto por fibras cortas con múltiples sinapsis ganglionares. Por el contrario, el simpático es un sistema con neuronas de conducción de baja velocidad con fibras largas y menor número de sinapsis.<sup>16</sup>

Existe relación directa entre la respiración y los estímulos vagales. La inhibición inspiratoria del

vago está influida por estímulos nerviosos centrales así como por reflejos periféricos en receptores de presión o estiramiento torácicos.<sup>16-18</sup>

Otro grupo de fluctuaciones en la frecuencia cardiaca tiene origen en el estímulo vasomotor influido por el simpático por un arco reflejo. Las modificaciones en la frecuencia cardiaca se acompañan de fluctuaciones sincrónicas en la presión arterial (ondas de Mayer), son más intensas con aumento del tono simpático y disminuyen con el predominio del parasimpático.<sup>16</sup>

La variabilidad de la frecuencia cardiaca se mide por las fluctuaciones de su media aritmética, y su estudio se lleva a cabo por medio del análisis en el dominio del tiempo y de las frecuencias. El primero analiza la magnitud global de la variabilidad del intervalo RR usando pruebas estadísticas descriptivas, que reflejan la variabilidad a corto plazo (de latido a latido) o en periodos mayores (largo plazo).<sup>14,15,19</sup> El análisis del dominio de frecuencias o el análisis espectral son un método de estudio que permite descomponer las variaciones de la frecuencia cardiaca en componentes oscilatorios y definir la amplitud y las frecuencias de estos componentes.

A partir de la señal electrocardiográfica obtenida por un registro de un Holter, una computadora analiza el tiempo entre los intervalos RR y construye un tacograma de frecuencia cardiaca; después se utilizan varios algoritmos matemáticos para determinar el número de frecuencias y la amplitud de los componentes oscilatorios.<sup>20,21</sup> Actualmente los más utilizados son el análisis autorregresivo y la transformada rápida de Fourier.

La variación de la frecuencia cardiaca la constituye la suma de todas las frecuencias y se denomina densidad espectral total o espectro total. Existen tres grupos de fluctuaciones mayores que constituyen al espectro total: las de muy baja frecuencia (menores de tres ciclos por minuto) entre 0.015 y 0.04 Hertz relacionadas con termorregulación y sistema renina angiotensina; las de baja frecuencia entre 0.04 y 0.15 Hz (aproximadamente seis ciclos por minuto) relacionadas con el sistema simpático y actividad barorrefleja, y el grupo de alta frecuencia de 0.15 a 0.40 Hz (15 ciclos por minuto), que corresponden a las modulaciones por la frecuencia respiratoria y traducen el tono parasimpático (figura 1).<sup>15,19</sup>

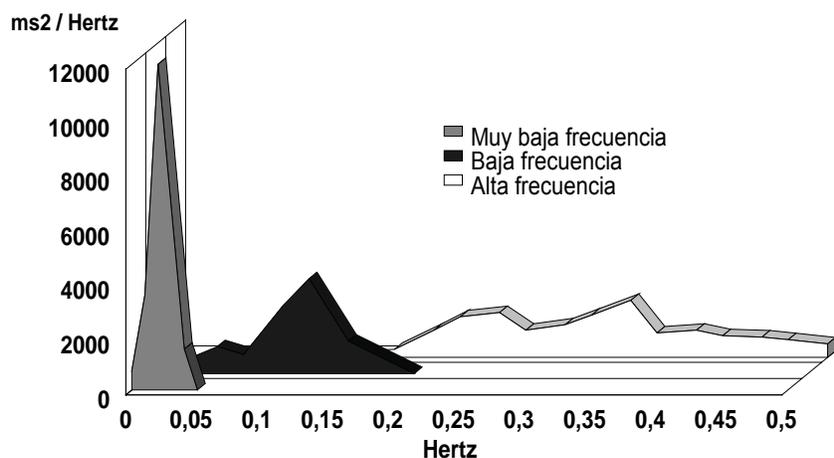


Figura 1. Dominio de las frecuencias.

## JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se reconoció la relación entre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y la mortalidad cardiovascular. Esto ha motivado la búsqueda de marcadores cuantitativos del balance autonómico; la variabilidad de la frecuencia cardiaca representa uno de los más importantes. En la actualidad se desconoce el comportamiento del sistema nervioso autónomo en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis crónica. En la introducción se menciona que los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, tratados con hemodiálisis, tienen tono simpático inapropiado, pero hasta el momento no se ha descrito el análisis de la variación de la frecuencia cardiaca en este grupo de enfermos.

## OBJETIVOS

1. Mostrar el análisis de la variación de la frecuencia cardiaca y su correlación con parámetros bioquímicos pre y posthemodiálisis en una cohorte de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis crónica.
2. Conocer el comportamiento del sistema nervioso autónomo en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis crónica.
3. Demostrar la existencia de aspectos fisiopatológicos diferentes.

4. Conocer la respuesta del sistema nervioso autónomo al comienzo y al final de una sesión de hemodiálisis.

## HIPÓTESIS

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis tienen pérdida del tono simpático y, por lo tanto, pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

La hipótesis nula es que los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal carecen de alteraciones en el tono simpático y, por lo tanto, no tienen cambios en el análisis de variación de la frecuencia cardiaca.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal en una cohorte de 11 pacientes en hemodiálisis crónica; los pacientes fueron sus propios controles pre y posthemodiálisis. Todos los pacientes tuvieron cuadros de hipotensión arterial sintomática durante la hemodiálisis en algún momento de su evolución. Como parte de los estudios de ingreso a hemodiálisis, a todos se les practicó un ecocardiograma para establecer diagnóstico de disfunción miocárdica sistólica o diastólica. Se hizo, como estudio fundamental de este trabajo, un electrocardiograma de superficie de cinco minutos de duración, lo cual corresponde aproximadamente a 480 latidos y mide

en forma computada parámetros de variación de la frecuencia cardiaca, este estudio se efectuó pre y post-hemodiálisis. Se realizaron estudios bioquímicos pre y posthemodiálisis para obtener resultados de cinética de urea, como el porcentaje de reducción de urea y  $KT/V$  mediante la medición de nitrógeno ureico en sangre normalizado, es decir, con velocidad de la bomba de sangre a 50 mL/min durante dos minutos, esto con el propósito de obtener resultados reales y evitar el fenómeno de rebote. También se consideraron: electrolitos séricos, calcio, fósforo, biometría hemática y pruebas de función hepática.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se llevó a cabo por medio de la grabación electrocardiográfica continua mediante un Holter equipado con análisis de variabilidad en el dominio del tiempo y de frecuencias. Los datos se capturaron en una computadora personal (486, Dx 33, 370 mHz) y se analizaron automáticamente con un *software predictor*, utilizando una ventana de Hanning y análisis autorregresivo.

Se realizó un análisis en el dominio del tiempo para obtener: 1) el promedio de todos los intervalos RR, 2) la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN), 3) la desviación estándar de los intervalos RR medidos cada 5 minutos (SDANN) (normal >100), 4) la raíz cuadrada de las diferencias entre los intervalos sucesivos (rMSSD) (normal de 17 a 25 mseg) y 5) el porcentaje de latidos que varía más de 50 mseg del precedente (pNN50) (normal de 10 a 20%).

Se realizó un análisis en el dominio de frecuencias en ventanas de dos minutos para obtener el espectro total con frecuencias desde 0.01 a 1.0 Hz, espectro de muy bajas frecuencias de 0.01 a 0.04 Hz, espectro de bajas frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz, el espectro de altas frecuencias de 0.15 a 0.4 Hz, así como la relación BF/AF que refleja el equilibrio simpático-parasimpático.

#### Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en medidas de tendencia central y dispersión con base en su comportamiento. Por medio de un análisis pareado (prueba de la *t* de Student o *R* de Wilcoxon) se determinó la significación del cambio para cada indicador, considerando un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

Se valoraron las diferencias entre las tres medias grupales por la prueba de ANOVA o de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la distribución de los datos.

#### RESULTADOS

Las características generales de la población (cuadro 1) fueron similares en cuanto a la edad, tiempo de tratamiento con hemodiálisis crónica, duración de cada tratamiento, perfil bioquímico pre y posthemodiálisis y resultados de cinética de urea. En todos los pacientes se usaron dializadores de polisulfona (Fresenius F-8 MR).

La causa de la insuficiencia renal crónica terminal más frecuente en nuestro medio fue la diabetes (nueve pacientes, 81.8%); sólo dos tuvieron otra enfermedad: uno, poliangeítis nodosa microscópica y el otro vasculitis granulomatosa de Wegener. Estos dos casos se confirmaron mediante los estudios inmunológicos e histopatológicos correspondientes. La media de edad fue de 59 años  $\pm$  9.4 y la de tiempo de tratamiento en hemodiálisis crónica fue de 20 meses, con rangos de 3 y 72 meses. En relación con los estudios de cinética de urea, se observó una media del porcentaje de reducción de urea de  $63 \pm 6.08\%$ , y una media de  $KT/V$  de  $1.19 \pm 0.16$ . La función cardiaca se definió mediante un ecocardiograma convencional, que mostró que el 100% de los pacientes tenían disfunción diastólica y sólo dos, en forma simultánea, tenían disfunción sistólica, ambos con diagnóstico de base de insuficiencia renal crónica terminal de diabetes.

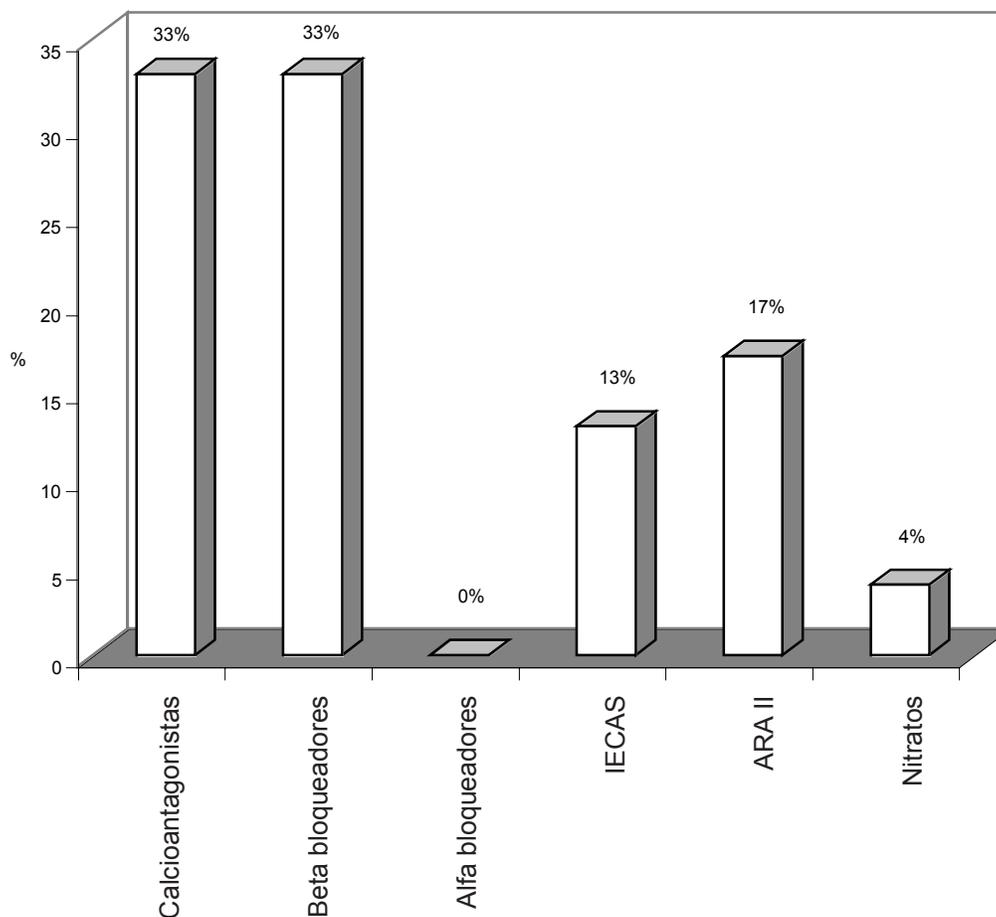
El grupo de medicamentos antihipertensivos más prescritos para el tratamiento fueron los calcio-antagonistas (33%) y los beta bloqueadores (33%), seguidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (13%) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (17%); en ningún caso se usaron alfa bloqueadores. Un paciente recibía nitrato de isosorbide como tratamiento de padecimiento arterial coronario (figura 2).

El estudio electrocardiográfico para el análisis de la variación de la frecuencia cardiaca se realizó al iniciar y al terminar la sesión de hemodiálisis, de tal forma que se pudieran tener valores de parámetros electrocardiográficos pre y posthemodiálisis. Durante el tratamiento estuvieron hemodinámicamente estables, sin episodios de hipotensión. El resultado del análisis de la variación de la frecuencia cardiaca en

**Cuadro 1.** Características generales de la población

Núm. paciente	Edad	Género	Causa de IRCT	Tiempo en hemodiálisis (meses)	Veces por semana en hemodiálisis	Tiempo de hemodiálisis (minutos)	PRUn	KT/Vn
1	71	M	DM2	23	2	240	64	1.1
2	61	M	DM2	17	3	240	57	1
3	63	M	DM2	16	3	240	57	1
4	40	M	DM2	11	3	240	55	0.96
5	55	F	PAN	3	3	240	75	1.54
6	68	M	DM2	20	3	240	64	1.2
7	74	M	DM2	12	3	240	67	1.22
8	56	M	DM2	72	3	240	65	1.25
9	59	M	Wegener	24	3	240	68	1.27
10	53	M	DM2	24	3	240	62	1.19
11	50	M	DM2	72	3	240	54	1

IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; PAN: poliangeítis nodosa microscópica; PRU: porcentaje de reducción de urea; KT/V: índice internacional de calidad de hemodiálisis.



**Figura 2.** Tratamiento antihipertensivo. IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II.

sus diferentes componentes, como: SDVFC, PNN50, RMS s.d., BF, AF y BF/AF, se expresa en el cuadro 2. Su significado se explicó anteriormente en la sección correspondiente a variabilidad de la frecuencia cardiaca y en la de pacientes y método.

Todos los parámetros de la variación de la frecuencia cardiaca se reportaron en medidas de tendencia central del tipo de la media y desviación estándar correspondiente; observamos que los resultados están muy disminuidos en relación con los valores de referencia, lo cual se traduce en pérdida de la variación de la frecuencia cardiaca. El resultado de la relación BF/AF tiende a ser mayor de uno, lo cual corresponde al dominio de la actividad parasimpática. Es importante resaltar que no se observó cambio significativo en los resultados posthemodiálisis, lo que quiere decir que, a pesar de haber logrado un buen control urémico, no modificamos la actividad del sistema nervioso autónomo (cuadro 1).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La hipotensión en la hemodiálisis es sumamente compleja; fisiopatológicamente intervienen muchos factores, los cuales interactúan entre sí y su participación ponderal aún se desconoce. Sin duda, consideramos que el factor desencadenante, que condiciona inestabilidad hemodinámica, es el que se da por ultrafiltración sostenida,<sup>22</sup> y en la literatura médica los pacientes de alto riesgo tienden a manifestar hipotensión durante el tratamiento con hemodiálisis.<sup>1,23</sup> Los condicionantes más importantes en un paciente son: padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes, uso excesivo de medicamentos antihipertensivos y probablemente tener más de 50 años. Los episodios de hipotensión que comienzan a ser frecuentes dan lugar a complicaciones importantes, como puede ser el síncope, reflejos vagales graves y, en casos extremos, la muerte.<sup>24</sup> De igual forma, para la hipotensión frecuente se establecen tratamientos de hemodiálisis inapropiados. Debido a que se suspende la ultrafiltración no se logra controlar la sobrecarga de volumen y, por lo tanto, se manifiestan episodios de edema pulmonar, insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones frecuentes. Por esto se requiere mayor conocimiento de la fisiopatología de este problema. Anteriormente,

el grupo de Nette,<sup>11</sup> del Centro Médico de Rotterdam, publicó las características hemodinámicas y humorales de pacientes no diabéticos tratados con hemodiálisis a los que se les sometía a presión negativa de los miembros inferiores a fin de disminuir la presión arterial y simular un episodio de hipotensión. Se concluyó que este grupo de pacientes tenía disminución de la reserva miocárdica contráctil y pobre respuesta del tono simpático, ya que la frecuencia cardiaca permanecía sin cambio. Sin embargo, no se comentó nada de los componentes de la variación de la frecuencia cardiaca que, como se describe en el presente trabajo, es un elemento indispensable para conocer el funcionamiento del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático del corazón. En nuestro estudio confirmamos que los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, tratados con hemodiálisis crónica, padecen pérdida de respuesta al tono simpático tal y como se demuestra en el cuadro 2, en donde se observa una variación de la frecuencia cardiaca muy disminuida en todos sus componentes, y predominio del tono parasimpático, lo cual se registra en el índice BF/AF predominantemente mayor a 1. Con base en lo anterior, concluimos que nuestros pacientes tienen disautonomía y, por lo tanto, pérdida de respuesta a estímulos adrenérgicos, situación que los hace propensos a hipotensión con pobre capacidad de respuesta homeostásica para recuperarse por sí mismos. Nueve de los pacientes estudiados son diabéticos (81.8%) y dos no lo son, pero tuvieron un comportamiento similar. Si consideramos el estudio holandés de Nette, que se realizó en pacientes no diabéticos con edades y tratamiento antihipertensivo similares a los de nuestros enfermos y en donde se demostró una pobre respuesta simpática, podemos suponer, pero no asegurar, que la pérdida del equilibrio del sistema nervioso autónomo con predominio de la respuesta parasimpática se manifiesta tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, muy probablemente con concentraciones de epinefrina y norepinefrina elevadas, como se describe en el estudio holandés. En un futuro será importante conocer la respuesta del sistema nervioso autónomo en pacientes posttrasplante renal y en los nefrópatas jóvenes tratados con hemodiálisis crónica, los cuales pudieran considerarse de bajo riesgo de inestabilidad hemodinámica.

**Cuadro 2.** Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca pre y posthemodiálisis

	<i>Prehemodiálisis</i>	<i>Posthemodiálisis</i>	<i>p</i>	<i>Valores de referencia</i>
SDVFC	7.18 ± 4.23	6.63 ± 4.71	0.29 NS	
PNN50	0.36 ± 1.14	0.63 ± 2.01	0.34 NS	10 a 20%
RMS s.d.	12 ± 7.07	11.18 ± 8.65	0.37 NS	17 a 25 mseg
BF	19 ± 27	31.63 ± 57.85	0.30 NS	40 a 150 mHz
AF	24 ± 32.28	20.9 ± 35.28	0.84 NS	150 a 400 mHz
BF/AF	1.56 ± 1.18	2.15 ± 1.53	0.07 NS	

SDVFC: desviación estándar de la frecuencia cardiaca; PNN50: porcentaje de latidos que varían más de 50 mseg del precedente; RMS s.d.: desviación estándar de la raíz cuadrada de las diferencias entre los intervalos sucesivos; BF: baja frecuencia; AF: alta frecuencia; BF/AF: relación de baja frecuencia y alta frecuencia, >1 predominio parasimpático, <1 predominio simpático.

**Cuadro 3.** Características de la función cardiaca

<i>Núm. de paciente</i>	<i>Disfunción diastólica</i>	<i>Disfunción sistólica</i>
1	sí	sí
2	sí	no
3	sí	no
4	sí	no
5	sí	no
6	sí	no
7	sí	no
8	sí	sí
9	sí	no
10	sí	no
11	sí	no

Otro aspecto importante que comentar es que los componentes de la variación de la frecuencia cardiaca no cambian al finalizar la hemodiálisis, es decir, que lograr un aclaramiento óptimo de urea, definido por el porcentaje de reducción de urea y dosis de KT/V, no mejora la respuesta simpática, por lo que podemos expresar que el comportamiento del sistema nervioso autónomo de nuestro grupo es independiente de la uremia.

Existen estudios en la literatura médica de enfermedades cardiovasculares que consideran a la pérdida de la variación de la frecuencia cardiaca como factor de riesgo de muerte súbita.<sup>25,26</sup> En hemodiálisis se consideran algunas variables que pronostican supervivencia como albúmina sérica,

dosis de KT/V, velocidad de catabolismo proteico, valores de proteína C reactiva y homocisteína, entre otras. Sin embargo, hasta ahora no se ha considerado el comportamiento del sistema nervioso autónomo. Pensamos que es importante continuar con esta línea de investigación, ya que la pérdida de la variación de la frecuencia cardiaca puede ser un marcador en la supervivencia del enfermo; inclusive puede ser un elemento de inflamación crónica que posiblemente se correlacione con valores de proteína C reactiva u otros péptidos mediadores de inflamación crónica, como el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.

También creemos que el fenómeno de hipotensión en hemodiálisis es complejo y tiene muchos aspectos fisiopatológicos, los cuales se sobreponen unos con otros, como: alteraciones miocárdicas que se manifiestan principalmente por disfunción diastólica (cuadro 3), disfunción sistólica con pobre reserva miocárdica contráctil y pérdida de respuesta del tono simpático o disautonomía.

#### REFERENCIAS

1. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986;30:605.
2. Melo M. Estudio comparativo con el uso de fistulas arteriovenosas autólogas y de politetrafluoroetileno. *Med Int Mex* 2001;17(2):49-53.
3. Amerling R, Cu GA, Dubrow A. Complication during hemodialysis. In: *Clinical dialysis*, editors 3<sup>rd</sup> ed. Nssenson AR, Fine RN, Gentile DE. Norwak: Appleton and Lange, 1995;pp:235-67.

4. Golper TA, Wolfson M. Multicenter trial of l-carnitine in maintenance of hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int* 1990;38: 904-11.
5. McLenachan JM, Henderson E. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317:787-93.
6. Melo M. Estabilidad hemodinámica en hemodiálisis. *Med Int Mex* 2002;18(6):301-6.
7. Chaigon M, Chen WT. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension* 1981;3:327-32.
8. Linder A, Charra B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701.
9. Schulman G, Hakim R. Bradykinin generation by dialysis membranes: Possible role in anaphylactic reaction. *Am Soc Nephrol* 1993;3:1563-9.
10. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis: Overview. <http://update.com>.
11. Nette RW. Hemodynamic response to lower body negative pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:807-13.
12. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
13. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, et al. Effects of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1987;60:1239-45.
14. Pruvot E, Vesin JM, Schlaepfer J, Fromer M, Kappenberger L. Autonomic imbalance assessed by heart rate variability analysis in vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:2201-06.
15. Longo A, Ferreira D, Correia MJ. Variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Por Cardiol* 1995;14(13):241-62.
16. Roseblueth A, Simeone FA. The interrelation of vagal and accelerator effects on cardiac rate. *Am J Physiol* 1934;215:1397-402.
17. Waxman MB, Cameron DA, Wald RW. Role of ventricular vagal afferents in the vasovagal reactions. *J Am Coll Cardiol* 1993;1138-41.
18. Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, et al. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997;95:1813-21.
19. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
21. Slotwiner DJ, Stein KM, Lippman L, et al. Response of neuro-cardiac syncope to beta-blocker therapy: interaction between age and parasympathetic tone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:810-14.
22. Ronco C. Comparison of four different short dialysis techniques. *Int J Art Org* 1988;11(3):169-74.
23. Orofino L, Marcen R. Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis is cool dialysate beneficial for all patients? *Am J Nephrol* 1990;10:177.
24. Palmer BF, Henrich WL. Autonomic neuropathy and hemodynamic stability in end stage renal disease patients. In: Henrich WL. Principles and practice of dialysis. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999;pp:259-71.
25. Silberberg JS, Rahal DP. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989;64:222-4.
26. Messerli FH, Ventura HO. Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984;77:18-22.

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

Estimados colegiados:

Informamos a ustedes que a partir de estas fechas el Colegio de Medicina Interna cuenta con un despacho de asesoría contable (Villaguirre García y Asociados, S.C.), servicios que se hacen extensivos a todos ustedes como socios de este Colegio.

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional, el costo será siempre menor al importe ordinario.

Informes:

CP Eduardo García Guzmán

CP Lorena Aguirre

CP José Manuel Villa

CP Antolin Cruz

Tels.: 5664-0130

E-mail: [villaguirregarcia@axtel.net](mailto:villaguirregarcia@axtel.net)

## Eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña

David Blumenkron,\* Cristina Rivera,\* Carlos Cuevas\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la migraña es un padecimiento crónico que se distingue por ataques recurrentes de cefalea aguda, con manifestaciones neurológicas (aura) y sistémicas que producen incapacidad sustancial.

**Objetivo:** evaluar la eficacia del tratamiento con toxina botulínica tipo A en pacientes con migraña.

**Pacientes y método:** se seleccionaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios internacionales para el diagnóstico de migraña. Se les dividió en dos grupos: el grupo 1 recibió placebo y el 2 toxina botulínica.

**Resultados:** en el grupo con placebo se observó disminución de la migraña en dos pacientes que tenían incapacidad muy grave; un paciente manifestó incapacidad leve. En el grupo con toxina botulínica la migraña disminuyó en nueve pacientes que padecían incapacidad muy grave; un paciente manifestó incapacidad leve. El valor estadístico de p fue > .9.

**Conclusiones:** la toxina botulínica tipo A puede considerarse un tratamiento preventivo en los pacientes con migraña.

**Palabras clave:** migraña, tratamiento, toxina botulínica.

### ABSTRACT

**Background:** Migraine is a chronic disease characterized by recurrent attacks of severe headaches. It has neurological (aura) and systemic manifestations that can cause substantial disability.

**Objective:** To assess the effectiveness of the treatment with botulinum toxin type A in patients with migraine.

**Patients and method:** We included 30 patients that met the international criteria for the diagnosis of migraine. They were divided into two groups: group 1 received placebo, and group 2 received botulinum toxin.

**Results:** In the placebo group we observed diminution in the symptoms of migraine in two patients that had severe disability; one patient had mild disability. In the botulinum toxin group there was diminution of it in nine patients that had severe disability; only one patient had mild disability. The p value was > .9.

**Conclusions:** Botulinum toxin type A can be considered a preventive treatment in patients with migraine.

**Key words:** migraine, treatment, botulinum toxin.

La migraña es un padecimiento crónico que se distingue por ataques recurrentes de cefalea aguda, con manifestaciones neurológicas (aura) y sistémicas que producen incapacidad sustancial. Ocurre aproximadamente en 10 al 12% de la población, con un pico de prevalencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Es más común en las mujeres y por lo general se acompaña de comorbilidad con enfermedades psiquiátricas, como depresión y ansiedad, además de asociarse con incapacidad grave y deterioro de la calidad de vida.<sup>1</sup> Se ha calculado que en Estados

Unidos la migraña tiene un costo anual aproximado de 20 mil millones de dólares.<sup>2</sup> Existen varias teorías en cuanto a su origen; sin embargo, en la actualidad la teoría trigeminovascular es la más aceptada. Ésta propone un reflejo en el que las neuronas aferentes del trigémino transmiten la sensación del dolor hacia el sistema nervioso central, con activación de la vía autonómica por medio del nervio facial, que implica al ganglio ótico y pterigopalatino y que causa vasodilatación.<sup>3</sup> Esta última es mediada por la liberación de péptidos vasoactivos, a partir de neuronas parasimpáticas que inervan la vasculatura pericraneal; uno de éstos es el péptido intestinal vasoactivo. Se ha propuesto que la respuesta vasodilatadora mediada por la vía trigeminovascular es producida por dichos péptidos.<sup>4</sup>

El tratamiento de la migraña puede ser no-farmacológico y farmacológico. Este último puede utilizarse para tratar el ataque agudo, mientras que el trata-

\* Médico adscrito al servicio de neurología del Hospital General de Zona 1 A, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. David Blumenkron.

E-mail: d Blumenkron@hotmail.com.

Recibido: octubre, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

miento preventivo sirve para reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques.<sup>5</sup> Si la cefalea ocurre tres a cuatro días por mes debe indicarse al paciente un tratamiento preventivo. Las dosis requeridas para reducir la frecuencia y la intensidad de la migraña causan efectos secundarios, que incluyen: somnolencia, ganancia de peso, temblor, pérdida de cabello, calambres, fibrosis retroperitoneal y anomalías hematológicas, hepáticas y fetales. Se ha observado que en sólo 50% de los pacientes que toman tratamiento preventivo se reduce la frecuencia de las cefaleas.

Existen reportes del uso de la toxina botulínica tipo A que demuestran algún grado de mejoría en los pacientes con migraña, lo que abre un campo promisorio como una forma diferente de tratamiento. La toxina se utiliza en inyección para evitar los efectos secundarios de la vía oral, la adicción y la sobreutilización de medicamentos. Brinda la comodidad de usarla cada ciertos meses para disminuir la frecuencia, la intensidad de la cefalea y sus repercusiones familiares, sociales, económicas, etc.<sup>6,7</sup>

En 1817 Justine Kerner reconoció el uso terapéutico de la toxina botulínica y propuso que ésta paralizaba al músculo esquelético.<sup>8</sup> En 1989 la FDA aprobó su administración como agente terapéutico en pacientes con estrabismo, blefaroespasma y otros trastornos, incluido el espasmo hemifacial. En el año 2000 se aprobó su utilización con fines cosméticos y para tratar la distonía cervical. Su uso se ha expandido rápidamente para tratar gran variedad de alteraciones oftalmológicas, gastrointestinales, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, cosméticas y neurológicas. Una de las indicaciones más recientes es su aplicación para uso analgésico.<sup>9</sup> El efecto analgésico de la toxina botulínica se demostró en el tratamiento de la distonía y la espasticidad, lo que dio pie a que se investigara su utilidad en otras afecciones dolorosas, incluidas la migraña y la cefalea tensional.<sup>10</sup>

Se piensa que el dolor mejora cuando disminuye la contracción muscular; sin embargo, en reportes recientes se ha observado alivio del dolor aun sin disminución significativa de la misma, lo que sugiere una vía de acción diferente para aliviarlo.<sup>11</sup>

El uso de la toxina botulínica se ha investigado para controlar algunos tipos de cefaleas. Como la contracción muscular puede precipitar la migraña

se considera que dicha toxina puede usarse como tratamiento profiláctico. Este mecanismo no explica por sí solo el alivio de otros síntomas que acompañan a la migraña; existen otros mecanismos de acción, además de la inhibición de la acetilcolina, como la denervación del sistema autónomo y el bloqueo de fibras sensitivas.<sup>12</sup>

En 1990 se relacionó con la inhibición de otros tipos de neuropéptidos, principalmente el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y, los cuales se localizan junto con la acetilcolina en los nervios parasimpáticos que se originan en el ganglio ótico y el seno carotídeo, que inervan los vasos cerebrales. Esto puede explicar la actividad antivasodilatadora y antiinflamatoria de la toxina botulínica.<sup>13</sup>

Otros estudios han comprobado que puede inhibir la liberación de otros neurotransmisores y neuropéptidos, como la sustancia P y el glutamato, que median el dolor.<sup>9</sup>

Por lo tanto, la toxina botulínica puede inhibir la liberación de gran variedad de sustancias neuroactivas en los nervios sensitivos e interrumpir el ciclo trigeminovascular.

El objetivo de este trabajo es investigar la eficacia de la toxina botulínica tipo A como tratamiento preventivo en pacientes con migraña rebelde al manejo convencional, al disminuir la intensidad, la frecuencia y la duración de los ataques de la misma. Asimismo, analizar la influencia de dicha mejoría en la calidad de vida de los pacientes resistentes a tratamientos previos.

## DISEÑO

El diseño del estudio fue controlado con placebo, doble ciego, al azar. En la primera visita se aplicaron las escalas de evaluación y se les explicó a los pacientes en qué consistía el proyecto de investigación. Al aceptar participar firmaban una carta de consentimiento informado. Se les asignó un número para identificar el proyecto, mismo que sirvió para seleccionar los casos al azar. En la segunda visita se aplicó la toxina botulínica tipo A o el placebo en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Los frascos de toxina botulínica y de placebo estaban etiquetados de forma indistinta;

el fondo de ambos estaba liofilizado. Como placebo se utilizó cloruro de sodio, los viales se reconstituyeron con 2 mL de solución fisiológica al 0.9%, para obtener una dilución de 5 U de toxina botulínica por 0.1 mL.

Se dividió a los pacientes en dos grupos: el grupo 1 (14 pacientes) recibió placebo y el grupo 2 (16 pacientes) toxina botulínica. El seguimiento de los pacientes fue mensual. Se utilizó toxina botulínica tipo A (BOTOX Allergan SA), frascos de 100 UI de liofilizado cada uno y frascos de placebo con liofilizado de solución de cloruro de sodio al 0.9%.

Los sitios de aplicación se eligieron con base en los informes previos acerca del uso de toxina botulínica en pacientes con migraña. La aplicación del placebo y de la toxina botulínica fue subcutánea. La dosis total de toxina botulínica o placebo fue de 100 unidades a cada paciente. Los puntos en los que se aplicó el medicamento fueron los siguientes (figura 1):

4 puntos frontales de 2.5 U (total: 10 U)

5 puntos en la región glabellar. Una aplicación de 5 U en el músculo prócer y dos aplicaciones de 2.5 U en cada músculo corrugador lateral (total: 10 U)

3 puntos de 5 U en cada músculo temporal (total: 30 U)

5 puntos de 5 U en cada músculo trapecio (total: 50 U)

## PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios internacionales para el diagnóstico de migraña, esto mediante una historia clínica realizada por un médico especialista en neurología en una cita inicial.

El proceso de cegamiento y selección al azar se realizó con el software SPSS. Se dividió a los pacientes (n = 30) en dos grupos: el grupo 1 (14 pacientes) recibió placebo y el grupo 2 (16 pacientes) toxina botulínica. El seguimiento fue mensual.

Los criterios de inclusión fueron: mayores de 18 años de edad, cumplir con los criterios internacionales de migraña (cuadro 1), firmar la carta de consentimiento informado, tener antecedentes de falla terapéutica al tratamiento convencional e incapacidad productiva. Los criterios de exclusión fueron: no apegarse a los lineamientos del protocolo y la falta de

aceptación por parte del enfermo. Los criterios de no inclusión fueron: embarazo, lactancia, administración de aminoglucósidos, acné conglobata, diagnóstico de síndrome miasténico de Lambert-Eaton, antecedente de hipersensibilidad a los componentes de la toxina botulínica o cefalea secundaria.

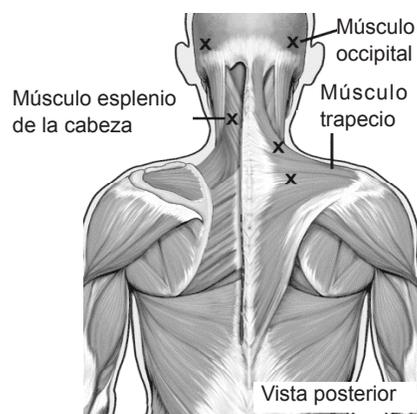
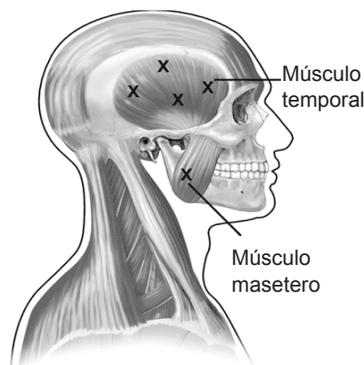
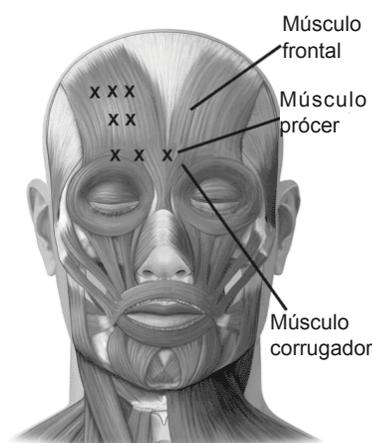


Figura 1. Sitios de aplicación del medicamento.

Se realizaron seis visitas en total. Durante la primera visita se seleccionó a los pacientes. Se hizo una historia clínica diseñada expresamente para el estudio, enfocada a obtener datos relacionados con la migraña. Se aplicaron los criterios internacionales para el diagnóstico de migraña según la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (cuadro 1). Se revisó que cada paciente cumpliera con los criterios de inclusión-exclusión diseñados para el estudio. Se aplicaron las escalas MIDAS (cuadro 2), MIGSEV (cuadro 3) y QUOL, que establecen el grado e intensidad de la migraña, su gravedad y la calidad de vida de cada paciente, respectivamente. En esta visita el paciente firmó la carta de consentimiento informado.

En la segunda visita se aplicó el placebo o la toxina botulínica, según la selección al azar.

Las visitas 3, 4 y 5 se realizaron de forma mensual, en ellas se hizo una nueva exploración del paciente y se aplicaron las escalas correspondientes.

La intensidad del dolor se midió con la escala MIGSEV,<sup>14</sup> donde se clasifican siete puntos y se valoran tres categorías principales: intensidad del dolor, resistencia al tratamiento y frecuencia de los ataques. Con base en los resultados se determinó la gravedad en: leve, moderada o severa. La calidad de vida se midió con la escala QUOL,<sup>15</sup> que se aplicó al inicio y término del estudio. En esta escala entre más alta sea la puntuación existe mayor incapacidad.

Para calificar el grado de incapacidad funcional se aplicó la escala MIDAS (*Migraine Disability Assessment*), la cual se divide en: leve, moderada, severa y muy severa.<sup>16</sup>

### Estadística

Se utilizaron pruebas paramétricas para las variables continuas, así como desviación estándar, promedios y ANOVA. Como prueba no paramétrica se utilizó la prueba de la ji al cuadrado.

### RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes, de los cuales 5 (16.7%) fueron hombres y 25 (83.3%) mujeres; todos cumplieron con los criterios de inclusión. El rango de edad fue entre 21 y 65 años.

Después de realizar la historia clínica y el examen neurológico se diagnosticó que 13 pacientes (43.3%) tenían migraña con aura y 17 (56.7%) migraña sin aura.

### Cuadro 1. Criterios de migraña<sup>19</sup>

#### Migraña sin aura

Por lo menos en cinco ataques deben cumplirse los siguientes criterios:

1. Cefalea que, sin tratamiento, dura de 4 a 72 horas.
2. Cefalea que reúna dos de las siguientes características:
  - i. Unilateral
  - ii. Pulsátil
  - iii. De intensidad moderada a severa (impide la actividad diaria)
  - iv. Empeora con la actividad normal
3. Que durante la cefalea ocurra uno de los siguientes episodios:
  - i. Náuseas o vómitos
  - ii. Fotofobia o fonofobia

#### Migraña con aura

Por lo menos en dos ataques se cumple lo siguiente:

Cefalea que cumpla con tres de los siguientes criterios:

1. Uno o más síntomas de aura cortical o de tronco.
2. Por lo menos un episodio de aura se manifiesta progresivamente durante más de cuatro minutos.
3. Ningún síntoma de aura dura más de 60 minutos (en caso de más de un episodio de aura la duración puede ser mayor).
4. El aura es seguida de la cefalea luego de un intervalo menor de 60 minutos, también puede aparecer antes o en forma simultánea con el aura.

Todos los pacientes contaban con antecedente de migraña resistente a diversos tratamientos, profilácticos y abortivos, y ninguno había recibido toxina botulínica previamente.

En cuanto a la intensidad del dolor, 12 pacientes (40%) la refirieron severa, 8 (26.7%) muy severa, 8 (26.7%) moderada y sólo 2 (6.7%) leve.

La frecuencia de los ataques fue menor a cuatro ataques al año en un paciente (3.3%), de 5 a 10 ataques al año en cuatro pacientes (13.3%), de uno a dos ataques al mes en siete pacientes (23.3%), un ataque a la semana en seis pacientes (20%) y más de un ataque por semana en 12 pacientes (40%).

La duración de los ataques fue menor a cuatro horas en cuatro pacientes (13.3%), de 4 a 12 horas en nueve pacientes (30%), de 12 a 24 horas en siete pacientes (23.3%) y mayor de 24 horas en 10 pacientes (33.3%).

Con la escala MIDAS se reportaron inicialmente: dos pacientes con incapacidad moderada, dos con

**Cuadro 2.** Escala de discapacidad debida a la migraña (MIDAS)<sup>16</sup>

1.	Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
2.	¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales, como: tareas domésticas, trabajo, estudios o actividades sociales?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
3.	Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
4.	En las últimas cuatro semanas y debido a su dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado para trabajar o realizar actividades diarias?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
5.	En las últimas cuatro semanas y debido a su dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia se ha sentido irritado?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
6.	En las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?				
	Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5
	6 puntos c/respuesta	8 puntos c/respuesta	10 puntos c/respuesta	11 puntos c/respuesta	13 puntos c/respuesta

60 o más: discapacidad muy severa

56 a 59: discapacidad severa

50 a 55: discapacidad moderada

49 o menos: discapacidad leve

incapacidad severa, diez con incapacidad muy severa y ninguno con incapacidad leve en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica se reportó: un paciente con incapacidad moderada, uno con incapacidad severa y catorce con incapacidad muy severa; ninguno manifestó incapacidad leve.

Después de aplicar el tratamiento se reportó: un paciente con incapacidad leve, tres con moderada,

**Cuadro 3.** Escala de gravedad de la migraña (MIGSEV)<sup>14</sup>

1.	Intensidad del dolor			
	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
2.	Duración del ataque (horas)			
	≤ 4	4 a 12	12 a 24	≥ 24
3.	Náusea			
	Ausente	Leve	Intensa	Vómito
4.	Incapacidad en las actividades diarias			
	No	Leve	Marcada	Confinado a cama
5.	Tolerancia			
	Tolerable	Apenas tolerable	Intolerable	
6.	Resistencia al tratamiento			
	No	Sí		
7.	Frecuencia de ataques			
	≤ 4/año	5-10/año	1-2/mes	1/semana ≥ 1/semana

Deberán considerarse cuatro puntos principales para establecer un grado: tolerancia, náusea, intensidad y discapacidad.

- Leve: al menos uno de los cuatro con puntuación mínima y ninguno con puntuación máxima.
- Severa: al menos uno de los cuatro con puntuación máxima y ninguno con puntuación mínima, o dos con puntuación máxima.
- Moderada: cualquier otra puntuación que no cumpla con los criterios anteriores.

tres con severa y ocho con muy severa en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica se informó: un paciente con incapacidad leve, cinco con moderada, cinco con severa y cinco con muy severa.

En el grupo placebo hubo disminución del dolor en dos pacientes que tenían incapacidad muy severa; un paciente manifestó tener incapacidad leve. En el grupo de la toxina botulínica el dolor disminuyó en nueve pacientes que padecían incapacidad muy severa; un paciente manifestó tener incapacidad leve. Con estos resultados se obtuvo una  $p > .9$ .

Con la escala de gravedad MIGSEV se reportaron inicialmente: seis pacientes con gravedad moderada, ocho con severa y ninguno con gravedad leve en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica los resultados fueron: cinco pacientes con gravedad moderada, once con gravedad severa y ninguno con gravedad leve.

Después de aplicar el tratamiento se reportó a ocho pacientes con gravedad leve, cuatro con moderada y dos con severa en el grupo placebo, mientras que en el grupo con toxina botulínica se informó a seis pacientes con gravedad leve, siete con moderada y tres con severa.

En el grupo placebo se observó una importante mejoría en los pacientes que habían manifestado inicialmente gravedad en grado máximo. En el grupo de la toxina botulínica se observó mejoría en ocho pacientes que tenían el grado máximo de gravedad; seis pacientes manifestaron tener una grado leve de la misma (cuadro 4).

Se realizaron subgrupos (cuadros 5 y 6) con los resultados de ambas escalas para conocer el significado

estadístico, al comparar a los pacientes que se encontraban en el máximo grado de incapacidad o gravedad y los de menor grado, tanto en el grupo placebo como en el de la toxina botulínica. Se encontró un valor significativo de  $p < .05$ .

## CONCLUSIÓN

Se realizó un análisis de los resultados obtenidos en este estudio doble ciego y al azar para valorar la eficacia de la toxina botulínica en la migraña. Hasta el momento, se ha concluido que la toxina botulínica tipo A es un tratamiento efectivo en esos pacientes. Mauskop y Basedo demostraron disminución significativa de la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña en 85% de sus pacientes (27 en total).<sup>7</sup> En un estudio que se hizo con 271 pacientes, Blumenfeld demostró disminución del 25% ( $p < .001$ ) en la intensidad de la cefalea y reducción del 56% ( $p < .0001$ ) en la frecuencia de los ataques.<sup>17</sup> Silberstein realizó un estudio

**Cuadro 4.** Grupos iniciales y subsecuentes

	MIDAS								MIGSEV					
	Inicial				Subsecuente				Inicial			Subsecuente		
	L	M	S	MS	L	M	S	MS	L	M	S	L	M	S
Placebo	0	2	2	10	1	3	2	8	0	6	8	8	4	2
Toxina	0	1	1	14	1	5	5	5	0	5	11	6	7	3
Total	0	3	3	24	2	8	7	13	0	11	19	14	11	5

L: leve; M: moderada; S: severa; MS: muy severa

**Cuadro 5.** Subgrupos MIDAS

	MIDAS inicial		MIDAS subsecuente	
	Leve-moderada	Severa-muy severa	Leve-moderada	Severa-muy severa
Placebo	2	12	4	10
Toxina	1	15	6	10
Total	3	27	10	20

**Cuadro 6.** Subgrupos MIGSEV

	MIGSEV inicial		MIGSEV subsecuente	
	Leve-moderada	Severa	Leve-moderada	Severa
Placebo	6	8	12	2
Toxina	5	11	13	3
Total	11	19	25	5

doble ciego, controlado con placebo, en 123 pacientes, y observó que hubo disminución de más del 50% en la frecuencia de los ataques de los pacientes que recibieron dosis bajas de toxina botulínica.<sup>18</sup> Aunque hasta el momento no se ha determinado la dosis ideal para el tratamiento con toxina botulínica en pacientes con migraña, se ha documentado que es preferible utilizar 50 a 100 U por sesión, con aplicación en los puntos frontales, interciliares, temporales y occipitales. En este estudio se administró una dosis de 100 U por sesión. No se registraron reacciones secundarias o efectos adversos del medicamento. El corte se hizo en la primera etapa, una vez que los 30 pacientes concluyeron el llenado de las escalas mencionadas. Los resultados demostraron disminución de la escala de gravedad y tuvieron significado estadístico. El resto de los resultados careció de significado estadístico. Se apreció un importante efecto placebo en la de gravedad, no así en la de incapacidad, donde se observó disminución de casi 50% en los pacientes que tenían incapacidad inicial muy severa, esto en comparación con el grupo placebo. En la actualidad se realiza un estudio complementario con cruzamiento de los grupos y en el que se establecen de nuevo las escalas aplicadas en este estudio, para conocer la eficacia de la toxina botulínica como tratamiento preventivo. Debe reducirse el uso de tratamientos abortivos, con lo que disminuiría el costo promedio de la enfermedad.

Se concluye que la toxina botulínica tipo A es un medicamento efectivo en el tratamiento preventivo para pacientes con migraña. Es de larga duración de acción, que puede ser de tres meses o más, sin que se hayan observado efectos adversos o sistémicos. Se requieren más estudios para poder definir la dosis, la localización, el número de inyecciones, y la dilución óptima del medicamento. Debe especificarse si existen otros tipos de cefalea que puedan reaccionar a este tratamiento.

#### REFERENCIAS

1. Stane P, Osterhaus J, Celentano D. Migraine, patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44:S47-S55.
2. Hu X, Markson L, Lipton R, et al. Burden of migraine in the United States disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;159:813-8.
3. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1985;16:157-68.
4. Goadsby P, Shelley S. High-frequency stimulation of the facial nerve results in local cortical release of vasoactive intestinal polypeptide in the anesthetized cat. *Neurosci Lett* 1990;112:282-9.
5. Ramadan N, Silberstein S, Freitab T, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. 2000. [www.aan.com/professionale/practice/guidelines.cfm](http://www.aan.com/professionale/practice/guidelines.cfm)
6. Brin M, Swope D, O'Brien C. Botox for migraine: double blind, placebo-controlled, region-specific evaluation (abstract). *Cephalalgia* 2000;20:421.
7. Mauskop A, Basedo R. Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraine (abstract). *Cephalalgia* 2000;20:422.
8. Erbguth F, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* 1999;53:1850-3.
9. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:951-7.
10. Dodick D. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from the bench to bedside. *Headache* 2003;42(Suppl 1):S25-S33.
11. Brin M. Treatment of dystonia. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. New York: Williams & Wilkins, 1998;pp:553-78.
12. Black J, Dolly J. Selective location of acceptors for botulinum toxin A in the central and peripheral nervous system. *Neuroscience* 1987;23:767-79.
13. Suzuki N, Hardebo J. Neuropeptide Y coexists with vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in parasymphathetic cerebrovascular nerves originating in the sphenopalatine, otic and internal carotid ganglia of the rat. *Neuroscience* 1990;36:507-19.
14. El Hasnaoui A, Vray M, Richard A, et al. Assessing the severity of migraine: development of the MIGSEV scale. *Headache* 2003;43:628-35.
15. Wagner T, Patrick D, Galer B, et al. A new instrument to assess the long-term quality of life effects from migraine; development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache* 1996;36:484-92.
16. Stewart W, Lipton R, Whyte J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53:988-9.
17. Blumenfeld A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in headache. Presented at 6<sup>th</sup> Headache Congress of the European Headache Federation. June 26-30, 2002; Istanbul Turkey. Abstract 81.
18. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin A as a migraine preventive treatment. For the Botox Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-50.
19. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;(Suppl 7):1-96.



## ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica

Guillermo J. Ruiz Delgado,\* Luz del Carmen Tarin Arzaga\*\*,\*

### RESUMEN

En la leucemia linfocítica crónica tipo B se han planteado diferentes factores pronósticos de la evolución de la enfermedad. Recientemente se añadió un nuevo factor determinado por la expresión de una proteína de 70 kDa, que se relaciona con la cadena Z del receptor de las células T, y que se representa por la abreviatura ZAP-70. Esta proteína no se expresa en los linfocitos B normales, pero sí en los de un subgrupo de leucemia linfocítica crónica, que no tiene mutaciones en los genes de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgVH). Varios estudios recientes sugieren que la expresión de esta proteína en los linfocitos leucémicos podría contribuir a la evolución más rápida de la leucemia linfocítica crónica tipo B, sin mutaciones en los genes IgVH. Se ha señalado que la determinación de la ZAP-70 puede ser un indicador pronóstico más simple que la caracterización del estado de mutación de los genes IgVH. En México se comienza a adquirir experiencia con el estudio de esta proteína.

**Palabras clave:** leucemia linfocítica crónica tipo B, factores pronósticos, ZAP-70.

### ABSTRACT

In B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL), different prognostic factors have been proposed to predict the clinical course of the disease. Recently, there has been added a new prognostic factor defined by the expression of 70kDa protein that is associated with T-cell receptor zeta chain and known as ZAP-70. This protein is not expressed in normal B lymphocytes but is expressed in those of a B-CLL subgroup which do not display IgVH heavy chain variable-region gene mutations. Recent studies indicate that the expression of this protein in leukemic lymphocytes is associated to a more aggressive course of the disease. Likewise, it has been pointed out that the determination of ZAP-70 can provide a simpler prognostic factor than the present characterization of the IgVH gene mutational state. Studies looking for this protein in Mexico have started, despite the fact that chronic lymphocytic leukemia is extremely infrequent in our country.

**Key words:** B-CLL, prognostic factors, ZAP-70.

La leucemia linfocítica crónica tipo B (LLC-B) es una enfermedad heterogénea cuya evolución clínico-hematológica puede variar ampliamente de un paciente a otro. Hay pacientes que no requieren tratamiento alguno y otros con cursos muy agresivos del padecimiento. Por ello, se identificaron diferentes factores pronósticos de la evolución de la enfermedad para seleccionar el procedimiento más adecuado en cada caso. Los marcadores clínicos de la enfermedad, como la esplenomegalia y la adenomegalia, y algunos de laboratorio, como las

cifras de hemoglobina y el número de plaquetas, se utilizan para definir estadios del padecimiento en clasificaciones como las propuestas por Rai y por Binet.<sup>1</sup> Sin embargo, hay otros marcadores que se consideran de gran valor pronóstico y que se describieron en fechas relativamente recientes, como el estado de mutación de los genes de la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgVH) y la expresión del antígeno CD38 en los linfocitos leucémicos.<sup>2-5</sup> La configuración de los genes IgVH permite dividir a la leucemia linfocítica crónica tipo B en dos subgrupos: en el primero los genes no muestran mutaciones y su evolución es rápida, y en el segundo los genes tienen mutaciones, es más estable, de evolución lenta y con mayores probabilidades de supervivencia.<sup>1-3</sup> El valor pronóstico de que haya o no mutaciones en estos genes es independiente de los estadios clínicos de la enfermedad y la configuración expresada por estos genes en los linfocitos leucémicos se mantiene sin variación durante la evolución de la leucemia.<sup>1,3,5,6</sup>

\* Hospital Médica Sur de la Ciudad de México.

\*\* Hospital Universitario de Monterrey.

\*\*\* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado. Hospital Médica Sur, Puente de Piedra número 150, colonia Toriello Guerra, 14000, México, DF. E-mail: grui22@clinaruiz.com  
Recibido: octubre, 2005. Aceptado: diciembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Sin embargo, este método de alta tecnología tiene el inconveniente de su laboriosidad y costoso, por lo que se realiza solamente en un número muy limitado de laboratorios.

En la leucemia linfocítica crónica los estudios iniciales mostraron baja expresión del CD38 en la membrana de los linfocitos leucémicos en los casos con mutaciones en los genes IgVH, mientras que estaba aumentada en los que no tenían mutaciones.<sup>4-10</sup>

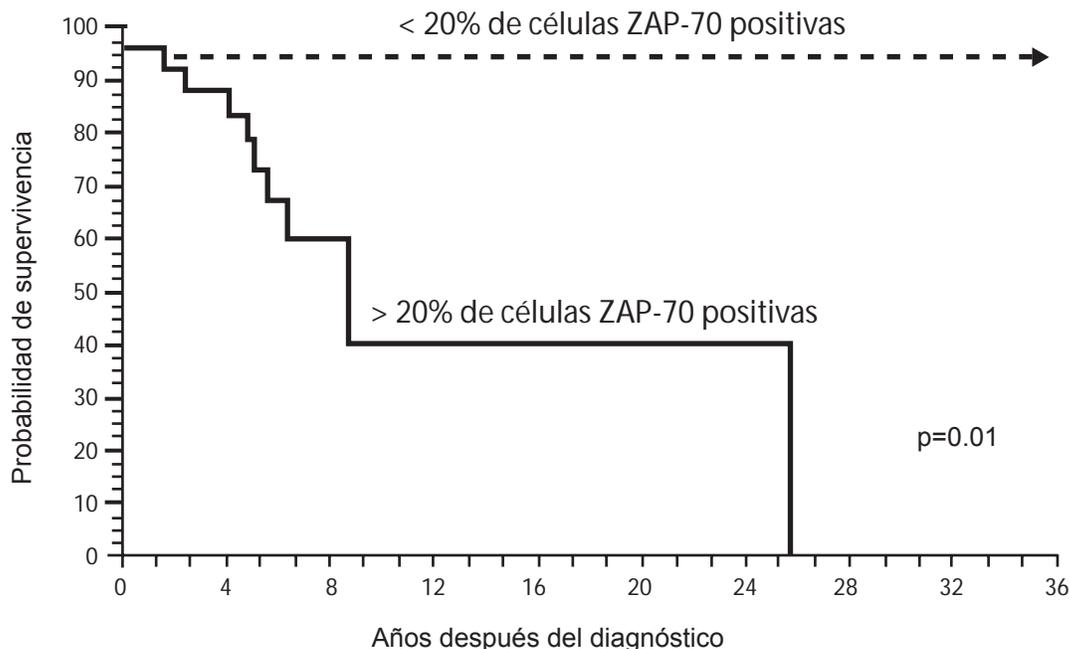
Varias investigaciones recientes permitieron identificar un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica: la proteína ZAP-70, miembro de la familia de proteínas tirosin cinasa citosólicas representada por la ZAP-70 y la Syk; son diferentes a las proteínas tirosin cinasa de la familia Src (relacionada con el sarcoma del virus de Rous). La ZAP-70 es una proteína de 70 kDa con actividad tirosin cinasa, que se relaciona con la subunidad Z del receptor de las células T. Las siglas que la representan provienen de su caracterización en inglés: *Zeta-associated protein-70 kDa*. El otro miembro de esta familia es la Syk, que es una proteína de 72 kDa que se purificó a partir del bazo porcino. Su abreviatura procede del término con que se identificó en inglés: *Spleen tyrosine kinase*.<sup>11,12</sup> En los linfocitos B, la Syk desempeña una función importante relacionada con la transducción de señales dependientes de su receptor de membrana. La ZAP-70 se expresa normalmente en las células T y NK, mientras que la Syk lo hace en los linfocitos B y raramente en otras células del sistema hematopoyético. La ZAP-70 y la Syk tienen funciones equivalentes en los linfocitos T y B, respectivamente, y en estas células son elementos fundamentales para la ejecución de una cascada de señales en las que intervienen diferentes pasos de fosforilación y desfosforilación que activan otras cinasas de proteínas. Estas últimas transfieren al núcleo de la célula la información necesaria para la activación del linfocito y el desarrollo de sus funciones efectoras.<sup>13,14</sup> Después que el receptor de las células T es estimulado por un antígeno, se activa un sistema de proteínas tirosin cinasa que induce la fosforilación de residuos de tirosina ubicados en determinados sitios de la cadena Z, los que se convierten en puntos de unión con la ZAP-70. Mientras no se encuentra unida a la cadena Z, la ZAP-70 permanece inactiva. Después de que se une con esta cadena, su activación ocurre rápidamente,

por la fosforilación de un residuo tirosina en su estructura. Aunque todos los pasos en los que interviene la ZAP-70 activada no están totalmente esclarecidos, se considera que es una proteína tirosin cinasa clave en la fosforilación de diversas proteínas que le sirven de sustrato y que intervienen en la cascada de señales que se desencadenan por la estimulación del receptor de las células T.<sup>12,13,15</sup> Los linfocitos B normales no expresan la ZAP-70; sin embargo, estudios genéticos realizados en la leucemia linfocítica crónica tipo B, con el uso de micro reordenamientos (*microarrays*) de ADN, muestran un patrón característico en la expresión de un pequeño número de genes, entre los que está el de la ZAP-70.<sup>16</sup> Se observó que la leucemia linfocítica crónica sin mutaciones en los genes IgVH expresaba la ZAP-70, lo que no sucedió en los casos con mutaciones en los genes IgVH. Por lo tanto, se planteó una correlación entre la expresión de esta proteína y el estado de mutación de estos genes.<sup>14, 16-18</sup> Esta correlación no es absoluta, pues se comprobaron casos con mutaciones en los genes IgVH y alta expresión de la ZAP-70. Sin embargo, esto es excepcional y, por lo tanto, se acepta la expresión de la ZAP-70 como un indicador adecuado del estado de mutación de los genes IgVH, con valor pronóstico similar en la leucemia linfocítica crónica tipo B.<sup>16</sup> Al contrario de lo que se ha señalado en relación con la expresión de CD38, la de la ZAP-70 se mantiene sin variación durante todo el tiempo que persiste la enfermedad, tal como ocurre con el estado de mutación de los genes IgVH.<sup>17</sup> Se comprobó que la estimulación del receptor de las células B en la leucemia linfocítica crónica, que expresa la ZAP-70, provoca una fosforilación significativa de las proteínas tirosin cinasa citosólicas, mayor de la que se obtiene en las que no expresan la ZAP-70.<sup>14</sup> Este hecho sugiere que la expresión de esta proteína se relaciona con aumento de la transducción de señales estimuladoras de los linfocitos B que podría contribuir a la evolución más agresiva que puede tener la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B sin mutaciones en los genes IgVH.<sup>14,18-19</sup> Hace poco, el estudio de la expresión de la ZAP-70 se simplificó y, además de su determinación mediante reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), puede realizarse por citometría de flujo y por inmunohistoquímica.<sup>17, 18, 20</sup> Estas nuevas posibilidades contribuyen a que la determinación de la expresión

de ZAP-70 se haga más factible en la práctica clínica habitual, lo que proporciona un indicador pronóstico valioso y más simple que la caracterización del estado de mutación de los genes IgVH. En la práctica diaria es difícil definir cuáles son los pacientes con leucemia linfocítica crónica que van a requerir tratamiento, ya que muchos de ellos tienen un curso indolente prolongado y no necesitan tratamiento. Es probable que la determinación de la ZAP-70 sea útil para definir esto. Debido a sus cursos clínicos más agresivos, los pacientes con más de 20% de células leucémicas con expresión de la ZAP-70 pueden requerir tratamiento, en tanto que aquellos con células que no expresan la ZAP-70 podrían ser vigilados antes de decidir iniciarlo. La figura 1, tomada de la experiencia catalana en el estudio de esta proteína en un grupo de 56 pacientes,<sup>17</sup> ejemplifica la relación entre la supervivencia a largo plazo de pacientes con leucemia linfocítica crónica y la expresión de la proteína ZAP-70 en las células linfoides malignas. Es muy clara la diferencia en la supervivencia entre los pacientes con leucemia linfocítica crónica ZAP-70 (+) y leucemia linfocítica crónica ZAP-70 (-).

## EXPERIENCIA EN MÉXICO

A diferencia de lo que ocurre en poblaciones caucásicas, la leucemia linfocítica crónica en México es poco frecuente.<sup>21,22</sup> Este padecimiento es el más común de las neoplasias hematológicas malignas en caucásicos, en tanto que en México es el menos frecuente; por lo tanto, las diferencias parecen ser de tipo racial.<sup>21,22</sup> La investigación de la expresión de la proteína ZAP-70 en las células linfoides de pacientes con leucemia linfocítica crónica en México comenzó a desarrollarse recientemente. En un grupo de ocho pacientes estudiados y tratados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla se encontró que tres de ellos tenían concentraciones altas de ZAP-70, en tanto que los demás tenían concentraciones bajas. Se trata de un grupo de pacientes seleccionados y el estudio de la proteína se hizo por medio de citometría de flujo en individuos vivos después de meses o años de haberse establecido el diagnóstico de la enfermedad. El cuadro 1 resume algunas de las características de estos pacientes con leucemia linfocítica crónica estudiados en Puebla. Es interesante que la paciente con mayor



**Figura 1.** Probabilidad de supervivencia de pacientes con leucemia linfocítica crónica Binet A, de acuerdo con el porcentaje de expresión de la ZAP-70. Tomado y modificado de la referencia 17.

**Cuadro 1.** Características principales de los pacientes con leucemia linfocítica crónica

Núm.	Edad	Sexo	Rai	Inmunofenotipo	b2-M (mg/L)	ZAP-70 (%)	Meses (*)
1	50	F	0	CD5/CD20/CD43/CD79	1.5	75.3	195
2	57	F	0	CD19/CD20	1.2	2.9	43
3	80	M	2	ND	ND	0.5	9
4	62	M	0	CD19/CD20/ $\lambda$	2.3	72	6
5	54	M	0	CD19/CD20	1.4	90	19
6	58	F	0	CD19/CD20/ $\lambda$	0.2	1.57	3
7	62	M	0	CD19/CD20/ $\lambda$	1.4	1.2	4
8	80	F	2	CD5/CD19/CD20/ $\lambda$	ND	0.7	1

Rai: estadio clínico de acuerdo a Rai de la neoplasia. b2-M: beta 2 microglobulina. ND: no determinado. (\*) tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la última observación de cada individuo.

tiempo de vigilancia de este padecimiento (195 meses) no ha requerido tratamiento; tiene expresión de la ZAP-70 al 75% de las células linfoides malignas. También es claro que, por el número reducido de pacientes estudiados y por su baja incidencia, no es posible hacer consideraciones relativas a la relación entre la supervivencia y la expresión de la ZAP-70. Se requiere estudiar mayor número de pacientes para poder hacer consideraciones más fundamentadas.

#### REFERENCIAS

- Hernández-Ramírez P. Leucemia linfocítica crónica. Diagnóstico y factores pronósticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003;19:2-3.
- Naylor M, Capra JD. Mutational status of IgVH genes provides clinically valuable information in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1837-9.
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated IgVH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54.
- Matrai Z, Lin K, Dennis M, et al. CD38 expression and IgVH gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;97:1902.
- Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-7.
- Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V (H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002;16:993-1007.
- Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest* 1998;102:1515-25.
- Rai KR, Dohner H, Keating MJ, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia: case-based session. *Hematology* 2001:140-56.
- Kay NE, Hamblin TJ, Jelinek DF, et al. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2002:193-213.
- Mainou-Fowler I, Dignum HM, Proctor SJ, Summerfield GP. The prognostic value of CD38 expression and its quantification in B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leuk Lymphoma* 2004;45:455-62.
- Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. *Oncogene* 1993;8:2025-31.
- Chan AC, Iwashima M, Turck CW, Weiss A. ZAP-70: a 70 kd protein-tyrosine kinase that associates with the TCR zeta chain. *Cell* 1992;71:649-62.
- Chan AC, Irving BA, Fraser JD, Weiss A. The  $\alpha$  chain is associated with a tyrosine kinase and upon T-cell antigen receptor stimulation associates with ZAP-70, a 70 kDa tyrosine phosphoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:9166-70.
- Chen L, Widhopf G, Huynh L, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:4609-14.
- Kane LP, Lin J, Weiss A. Signal transduction by the TCR for antigen. *Curr Opin Immunol* 2000;12:242-9.
- Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2001;194:1639-47.
- Crespo M, Bosh F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-75.
- Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-51.
- Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004;363:105-11.
- Admirand JH, Rassidakis GZ, Abruzzo LV, et al. Immunohistochemical detection of ZAP-70 in 341 cases of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Med Pathol* 2004;17:954-61.
- Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez BM, Apreza-Molina MG, et al. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos. *Int J Hematol* 1999;69:253-5.
- Alemán-Hoey DD, Ruiz-Argüelles GJ, Verduzco-Rodríguez L, López-Ariza B, Labardini JR. Leucemia linfocítica crónica. I. Experiencia de 35 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin (Méx)* 1982;34:151-6.



## Cáncer en México: correlación entre los factores socioeconómicos y la alimentación

Susana Torres Perera,\* José Gutiérrez Salinas,\*\* José Antonio Morales González\*\*\*

### RESUMEN

El cáncer es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo y representa 12% de las muertes. En México, a partir de la década de 1990, constituye la segunda causa de muerte en la población general. Los cánceres de pulmón, estómago, cervicouterino, hígado, próstata y mama son los más importantes. Entre los múltiples factores asociados con el origen de esta enfermedad se encuentran los infecciosos, socioeconómicos y dietéticos. En cualquier población la alimentación desempeña un papel importante en el estado de salud y enfermedad de la gente; así, la disposición de alimentos se relaciona íntimamente con los recursos económicos para adquirirlos, de manera que es lógico pensar que a menores ingresos económicos, menor calidad de alimentación. Por lo tanto, la calidad de vida y salud en esas condiciones de carencia será muy importante.

**Palabras clave:** alimentación, cáncer, estado socioeconómico, tasa de mortalidad.

### ABSTRACT

Cancer is one of the main health problems worldwide and it represents 12% of the deaths. Since 1990, in Mexico City it is the second cause of death in general population. The lung, stomach, cervicouterine, liver, and prostate cancers are the main ones. Among the multiple factors associated with the origin of the disease we can find the infectious, socioeconomic, and dietary aspects.

In any population diet plays an important role in the health and disease state of the people. Thus, food disposal is intimately related to the economic resources needed to acquire them, so it is plausible that at lesser economic incomes, less food quality. Therefore, in such shortage conditions life and health quality will be extremely important.

**Key words:** diet, cancer, mortality rate, socioeconomic status.

El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública, ya que, a pesar de los adelantos en investigación y tratamiento, cada año fallecen más de seis millones de personas en el mundo. En el año 2000 los tumores malignos eran responsables del 12% de los casi 56 millones de muertes mundiales. Según el informe de cáncer mundial, editado por la OMS, se calcula que estas

proporciones podrían ir más allá del 50% y llegar a 15 millones de nuevos casos para el año 2020.<sup>1</sup>

En México, a partir de la década de 1990, las enfermedades oncológicas son la segunda causa de muerte en la población general, después de las afecciones cardiovasculares; las cerebrovasculares son las últimas en importancia (cuadro 1). En la actualidad se estima que hay entre 50 y 80 casos por cada 100,000 habitantes; la población mayor de 30 años es la más propensa a padecer esta enfermedad.<sup>2</sup>

En todo el mundo existe una alta tasa de mortalidad y morbilidad ocasionada por enfermedades tumorales. En el cuadro 2 se muestran los principales tipos de cánceres que afectan a la población mundial, así como las cifras de nuevos casos. El cáncer de pulmón es la principal causa de surgimiento de nuevos casos por enfermedad cancerosa. En México, la Secretaría de Salud ha reportado que esta enfermedad ha alcanzado cifras alarmantes. En 1999 se reportaron 53.6 decesos por cada 100,000 habitantes, mientras que en 1983 esa cifra fue de 41.0 decesos por cada 100,000.<sup>2</sup> De

\* Servicio social, Escuela de Dietética y Nutrición, ISSSTE.

\*\* Laboratorio de bioquímica y medicina experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\* Profesor de la Escuela de Dietética y Nutrición, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de bioquímica y medicina experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Tel.: 5200-5003, ext. 14603. Fax: 5574-4879. E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com.

Recibido: abril, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Cuadro 1.** Principales causas de defunción para la población mexicana en 1996.\* Las muertes están expresadas como tasa anual ajustada a 100,000 habitantes

<i>Causas de defunción</i>	<i>Tasa anual (muertes por 100,000 habitantes)</i>
Enfermedades del corazón	70.4
Tumores malignos	53.6
Accidentes, envenenamiento y violencia	37.6
Diabetes	37.4
Enfermedades cerebrovasculares	26.1

\* Fuente: Secretaría de Salud. Estadísticas vitales. México: Dirección General de Epidemiología, SSA, 1996.

**Cuadro 2.** Frecuencia mundial anual de nuevos casos de diversos tipos de cáncer\*

<i>Tipo de cáncer</i>	<i>Frecuencia mundial (casos nuevos anuales en millones)</i>
Pulmón	1.200
Mama	1.000
Colorrectal	0.940
Estómago	0.870
Hígado	0.560
Cervicouterino	0.470
Esofaringeo	0.410
Cabeza y cuello	0.390
Vejiga	0.330
Linfoma maligno no Hodgkin	0.290
Leucemia	0.250
Próstata y testicular	0.250
Páncreas	0.216
Ovario	0.190
Riñón	0.190
Endometrial	0.188
Sistema nervioso	0.175
Melanoma	0.133
Tiroides	0.123
Faringe	0.065
Enfermedad de Hodgkin	0.062

\*Fuente: Harlem BG. El Informe de Cáncer Mundial. Los hallazgos mayores emitidos en la Organización de Salud Mundial (WHO). 2003;p:351.

acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias de 1999, los principales tumores malignos por los cuales muere la gente, y tomando en cuenta sólo las defunciones anuales, se encuentra en primer lugar el cáncer de pulmón, para la población general, y el cáncer cervicouterino y de mama para la población femenina, mientras que el cáncer de próstata lo es para la población masculina (cuadro 3).<sup>3</sup>

Se ha observado que existe correlación entre los niveles socioeconómicos en los que se divide a la población en un lugar determinado y la incidencia aparente de un tipo de cáncer. Los problemas infecciosos se consideran factores de predisposición o desencadenantes de esta enfermedad; lo mismo ocurre con los factores nutrimentales, con la diferencia de que a estos últimos no se les ha prestado mucha atención.

#### PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER QUE AFECTAN A LA POBLACIÓN MEXICANA

En el cuadro 3 se aprecia que la principal causa de muerte por cáncer en la población mexicana en general es el cáncer de pulmón. Dicho padecimiento es de gran importancia, ya que se asocia principalmente con el tabaquismo. Asimismo, se observa que al menos tres tipos de cáncer pueden relacionarse con algún tipo de agente patógeno infeccioso, como el cáncer gástrico, hepático y cervicouterino.

**Cáncer de pulmón.** Durante el siglo XX alrededor de 100 millones de personas murieron en todo el mundo a causa de las enfermedades relacionadas con el tabaco, entre ellas destaca el cáncer de pulmón. Este tipo de cáncer es el más común y se considera que cada año hay 1.2 millones de casos nuevos, responsables del 17.8% de todas las muertes ocasionadas por cáncer. Esta neoplasia afecta a 900,000 hombres y 330,000 mujeres anualmente. Más del 80% de los casos en hombres son porque éstos son fumadores; en las mujeres el tabaquismo representa 45% de todos los casos. Se ha visto que en América del Norte y en los países del norte de Europa este cáncer aumenta en más del 70% en comparación con otros países. En uno y otro sexo la incidencia de cáncer pulmonar es baja antes de los 40 años de edad y aumenta al envejecer, entre los 70 y 75 años de edad.<sup>1</sup> En México la tasa de muerte por

**Cuadro 3.** Defunciones y tasa anual de mortalidad para distintos tipos de cáncer que afectan a la población mexicana.\* La tasa anual se expresa como defunciones por 100,000 habitantes

<i>Tipo de cáncer</i>	<i>Defunciones</i>	<i>Tasa anual</i>
Pulmón	6,360	6.5
Estómago	4,974	5.2
Cervicouterino	4,590	13.9**
Hígado	3,817	3.9
Próstata	3,766	11.9**
Mama	3,425	10.3**

\* Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, México, 1999.

\*\* Tasa anual por 100,000 habitantes tomando en cuenta sólo el sexo.

cáncer pulmonar ha aumentado en hombres y mujeres durante los últimos años; esta frecuencia es más elevada en los hombres (2.5 hombres por 1 mujer), con tendencia a aumentar.<sup>2</sup>

**Cáncer de estómago.** Este tipo de cáncer es responsable de 870,000 nuevos casos en el mundo y ocupa el cuarto lugar por orden de importancia. Es uno de los principales cánceres en cuanto a mortalidad se refiere y representa 10.4% de todos los casos mundiales. De esta forma, en Suiza y otros países europeos colindantes, la mortalidad se incrementó 60% en una generación. Si esta tendencia continúa, este tipo de cáncer puede repercutir en algunas regiones mundiales durante los próximos 30 años.<sup>1</sup> En dichos países la principal razón de su incidencia es el consumo de pescados preservados con sal.<sup>1</sup> Lo anterior se confirma al observar poblaciones donde se prefiere la comida salada, como Portugal y Brasil (bacalao salado), y Japón y Corea (encurtidos y ensaladas saladas). Su tasa de morbilidad y mortalidad es muy alta.<sup>1,4</sup> En México este tipo de cáncer ocupa el segundo lugar en defunciones por cáncer. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México se reportaron 4,974 muertes en 1999.<sup>3</sup>

**Cáncer cervicouterino.** En la actualidad más del 80% de todas las muertes por cáncer cervicouterino ocurren en países en vías de desarrollo. Este cáncer ocupa el sexto lugar en todo el mundo y se reportan cerca de 470,000 nuevos casos cada año.<sup>1</sup> En México los casos de muerte en mujeres entre 30 y 60 años de edad

ocurren en mayor número por cáncer cervicouterino y de mama, con 32.2 y 16.4%, respectivamente. "Lamentablemente, esto significa que 6 de cada 10 mujeres con estos tipos de cáncer en estadio avanzado fallecerán".<sup>2</sup>

**Cáncer de hígado.** Este tipo de cáncer ocupa el quinto lugar en todo el mundo y se reportan 560,000 nuevos casos por año. Es uno de los más agresivos que afecta a la población adulta y en todo el mundo es responsable del 8.8% de las muertes por cáncer.<sup>1</sup> En algunos países donde el consumo de granos y frutos secos, como las nueces, puede tener alto contenido de aflatoxinas, su incidencia es mayor. En México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reportó que tan sólo en 1999 el cáncer de hígado ocasionó 3,817 muertes a nivel nacional.<sup>3</sup>

**Cáncer de próstata.** Ocupa el duodécimo lugar en el mundo, con 250,000 nuevos casos. El cáncer de próstata también se relaciona fuertemente con el estilo de vida occidental, que se distingue por una dieta rica en calorías, grasa, hidratos de carbono refinados y proteínas de origen animal, aunado esto a escasa actividad física, que en conjunto producen desequilibrio de la energía global. Sin embargo, también se ha reportado que existe un componente étnico adicional para manifestar este tipo de cáncer, ya que se ha visto que las personas de raza negra manifiestan mayor riesgo que las de raza blanca, quienes, a su vez tienen mayor riesgo que las poblaciones asiáticas.<sup>1</sup> A nivel nacional el cáncer de próstata es

la neoplasia más frecuente en hombres mayores de 40 años de edad y es la primera causa de muerte en los mayores de 65 años.<sup>3</sup>

**Cáncer de mama.** Ocupa el segundo lugar en el mundo, con más de un millón de nuevos casos. El reporte incluye 580,000 casos que ocurren en países desarrollados (con tasa mayor de 300 por cada 100,000 habitantes por año) y el resto en países en vías de desarrollo (con tasas promedio menores de 150 por 100,000 habitantes por año), a pesar de que su población global es más alta y la edad promedio es menor. El reporte más reciente fue en el año 2000, en el que 400,000 mujeres murieron de cáncer de mama, lo que representa 1.6% de todas las muertes en la población femenina. La proporción de muertes de este tipo de cáncer fue más alta en los países ricos (2% de todas las muertes en mujeres) que en las regiones económicamente pobres (0.5%).<sup>1</sup> En la actualidad, en México, cerca de 2,500 mujeres (entre 50 y 55 años de edad) sufren de cáncer de mama.<sup>2</sup> Este tipo de cáncer ocupa el sexto lugar en importancia, ya que se ha reportado que mueren más de 3,000 mujeres al año en el país.<sup>3</sup>

#### FACTORES ASOCIADOS Y QUE FAVORECEN LA MANIFESTACIÓN DE CÁNCER

Desde hace mucho tiempo se sabe que existen factores asociados y de predisposición para desencadenar el progreso de un tumor maligno. Entre ellos se encuentran los factores infecciosos, alimentarios y socioeconómicos.

**Factores infecciosos.** En países en vías de desarrollo, como México, 23% de los tumores están relacionados con agentes infecciosos, como el virus de la hepatitis B y C que se asocia con cáncer de hígado; la infección por el virus del papiloma humano que se asocia con los cánceres cervicouterino y anogenital, y *Helicobacter pylori* que se vincula con cáncer de estómago.<sup>5</sup> En los países desarrollados los cánceres se relacionan con mayor frecuencia a afecciones crónicas o malos hábitos higiénicos, como tabaquismo y alcoholismo.<sup>6</sup> De esta forma, los cánceres en este tipo de países representan aproximadamente 8% de todos los tumores.

**Factores alimentarios y socioeconómicos.** La alimentación juega un papel importante en el estado de salud y enfermedad de la gente. La disposición de alimentos

se relaciona íntimamente con los recursos económicos para adquirirlos, de manera que es lógico pensar que a menores ingresos económicos menor calidad de alimentación. Por lo tanto, la calidad de vida y salud en esas condiciones de carencia será muy importante.

El estado físico refleja la exposición, durante toda la vida, a numerosos factores ambientales, entre ellos la dieta. Se ha sugerido que incluso 90% de los cánceres humanos están relacionados con factores ambientales y se estima que 50% de las muertes son causadas por neoplasias relacionadas con factores de la dieta. Los componentes de la dieta pueden promover o inhibir factores carcinógenos; la inducción del cáncer por elementos constitutivos de la dieta es un proceso de etapas múltiples que evolucionan en el tiempo. Se ha comprobado que la promoción experimental de un tumor puede inhibirse por varios factores dietéticos, como: los retinoides, los carotenoides, el selenio y la vitamina A.<sup>7</sup>

Desde el punto de vista de la dieta humana, existen factores que se han relacionado con el origen y progresión del cáncer. Así, los nutrimentos, como los ácidos grasos saturados, se han implicado como participantes en la progresión de ciertos tumores, como en el cáncer de mama.<sup>8</sup>

Varios tipos de sustancias no nutritivas y que natural o artificialmente acompañan a los alimentos se han señalado como carcinógenos o mutágenos. Como ejemplo del primer caso se encuentran todas las sustancias provenientes de microbios, hongos y plantas en general, así como el grupo de las aflatoxinas, hidracinas, hongos (*Agaricus bisporus* y *Gyromitra esculenta*), helechos, cicasina (glucósido de metil-azoximatanol-beta-D), etcétera. Otras sustancias de la dieta que pueden ejercer algún efecto en la génesis del cáncer son los aditivos del alimento; cerca de 3,000 sustancias aditivas directas se añaden intencionalmente a los alimentos para lograr los efectos deseados, entre los que se incluyen, por ejemplo, los conservadores, como nitritos y nitratos, que pueden convertirse en compuestos de N-nitroso bajo una serie de condiciones. Este último es carcinógeno en muchas especies de animales.<sup>7</sup> Las concentraciones aumentadas de nitrato en los alimentos y en el agua también pueden participar en su aparición; sin embargo, esta correlación sólo se observa cuando coincide con el consumo disminuido de vitamina C.<sup>7</sup> Una fuente im-

**Cuadro 4.** Principales tipos de cáncer donde se ha visto una probable asociación con factores económicos y dietéticos

Tipo de cáncer	Factor económico	Factores asociados y de predisposición	
		Dietéticos	Otros
Pulmón	Ingresos altos	Alcohol, obesidad	Tabaco
Estómago	Ingresos bajos	Exceso de sal, deficiencia de vitaminas antioxidantes y carotenoides	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Cervicouterino	Ingresos bajos	Disminución de ingestión de frutas y verduras y deficiencia de vitaminas antioxidantes y carotenoides	Virus del papiloma humano
Hígado	Ingresos bajos	Aflatoxinas en alimentos	Infección por virus de la hepatitis B y C
Próstata	No se ha reportado asociación	Consumo excesivo de grasas saturadas y ácido linoleico	Aumento del antígeno prostático específico
Mama	Ingresos altos	Consumo excesivo de grasas saturadas, calorías, alcohol, disminución de verduras	Se incrementa con la edad al primer parto, un tiempo mayor entre la menarquia y el primer parto a término

portante de nitrato es la sal mineral o el nitrato sódico, los cuales se utilizan en la preservación o encurtido de los alimentos.

En el cuadro 4 se muestran algunos factores asociados o de predisposición reconocidos al momento para los principales tipos de cáncer que afectan sobre todo a la sociedad mexicana. Dicha información se tomó de la bibliografía general y son los factores que los epidemiólogos más han reconocido en todo el mundo. Estos factores abarcan estudios hechos en otras comunidades e incluyen a los factores económicos, dietéticos e infecciosos.

López Carrillo y colaboradores, quienes estudiaron la asociación entre tipo de alimentación y manifestación de cáncer gástrico, encontraron que el riesgo de desencadenar un tumor disminuye en 70 a 80% si se ingieren grasas poliinsaturadas, fibra y vitamina E, lo cual denota asociación entre la dieta y la manifestación del tumor.<sup>9</sup> También se ha visto que el estado socioeconómico se asocia con la tasa de mortalidad por cáncer, ya que en muchas ocasiones la persona que padece algún tipo de neoplasia no puede cubrir los gastos del tratamiento o, incluso, por ignorancia no sabe que la padece por no hacerse los estudios diagnósticos de la enfermedad.<sup>4,8,10-13</sup>

Al momento no se han hecho estudios en México que correlacionen al estrato socioeconómico como un indicador del estado nutricional y éste como un factor que determine la tasa de mortalidad por cáncer. En general, puede afirmarse que los estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados, como Canadá, han relacionado el estrato socioeconómico con las tasas de mortalidad por cáncer, señalando que la falta de recursos económicos para la atención del cáncer eleva las tasas de mortalidad cuando la gente pertenece a estratos socioeconómicos bajos. Dicho comportamiento se atribuye a la falta de recursos económicos de los enfermos con cáncer, por lo que no tienen asistencia en las unidades hospitalarias donde pueden recibir ayuda. Asimismo, la falta de recursos económicos disminuye la posibilidad de hacerse estudios de prevención (Papanicolau, mastografías, etc.), por lo que el paciente desconoce que padece una enfermedad cancerosa y muere sin recibir atención adecuada.<sup>10</sup> En Estados Unidos se estudió a la población, dividida en razas: blancos (anglosajones), latinos e hispanos, negros, orientales e indios nativos, y se llegó a la conclusión de que la atención médica era un factor elemental para la supervivencia o prevención del cáncer. La población que contaba con mayor atención

médica y hospitalaria resultó ser la de los sujetos de raza blanca o anglosajones, cuyos ingresos económicos eran mayores en comparación con los de los otros grupos étnicos y, por lo tanto, reportaban menor tasa de mortalidad por cáncer.<sup>11</sup> En los países desarrollados, donde los recursos económicos son abundantes en general, la muerte por cáncer es elevada en las comunidades a las que se les destinan pocos recursos económicos para su atención y prevención, ya que esos recursos se distribuyen con base en aspectos de discriminación racial.

En contraste, en los países subdesarrollados, como los países latinoamericanos, asiáticos y africanos, el factor económico es determinante para saber con cuántos recursos económicos cuenta la población para su atención particular o comunitaria cuando la gente se enferma de cáncer. Como ejemplo de lo anterior, en la población de Rosario, Argentina, se hizo un estudio acerca de la asociación entre cáncer de mama y nivel socioeconómico de la población, el cual dio como resultado incremento de la tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres con nivel socioeconómico alto, en comparación con las de nivel socioeconómico bajo. Además, se observó que las mujeres con recursos económicos elevados tienen predisposición al cáncer de mama cuando tienen hijos a una edad mayor, cuando los ablactan tempranamente y cuando su primer parto es después de los 30 años de edad.<sup>4</sup>

En lugares como China y el desierto del Sahara, en África, donde el cáncer de hígado muestra elevadas tasas de mortalidad se ha encontrado que estas últimas son más importantes en los estratos socioeconómicos bajos y medios de ambos países. En ellos se ha observado que los ingresos medios y bajos se asocian con insalubridad general y, por lo tanto, proliferan infecciones que provienen de virus, como el de la hepatitis B y C, que se han implicado en la aparición del cáncer de hígado.<sup>12</sup>

Tian y colaboradores analizaron a la población urbana de la ciudad de Fuzhou en comparación con la comunidad rural de Fujian (ambas de China) en su afectación por cáncer gástrico y encontraron que los pacientes con mayor ingreso económico pertenecían a la comunidad urbana, por lo que su calidad de vida era mejor al contar con mayor calidad de los alimentos. Ambos factores se correlacionaron con menor tasa de mortalidad por cáncer gástrico en comparación con

la población rural, que tuvo mayor índice de pobreza y que se correlacionó con la inadecuada calidad en la alimentación y menor calidad de vida; de igual forma, hubo correlación positiva con la mayor tasa de mortalidad por cáncer gástrico.<sup>13</sup>

Como puede observarse en los ejemplos anteriores, el estrato socioeconómico al que pertenece una comunidad dada puede determinar si una persona afectada por cáncer podrá obtener atención médica adecuada, estudios de prevención del cáncer, mejor calidad de vida, mejor estado de nutrición, nivel de escolaridad más alto y todas las ventajas que conlleva el poder adquisitivo del dinero. Sin embargo, los recursos económicos con que una persona o comunidad cuentan para contener los embates del cáncer no son los únicos determinantes para el incremento o disminución de la tasa de mortalidad por esta enfermedad en un estrato socioeconómico determinado. Es decir, si la población con un estado económico bajo muere cuando es afectada de cáncer, por carecer del soporte económico adecuado, las tasas de mortalidad en ese tipo de estrato socioeconómico serían muy semejantes para todos los tipos de cáncer que las afectan. De igual forma, una persona o grupo de personas de un estrato socioeconómico con suficientes recursos económicos para atenderse cuando son afectados de cáncer deberían tener las tasas más bajas para cualquier tipo de cáncer; precisamente porque tienen los recursos económicos para prevenir y tratar la enfermedad. La realidad muestra que no es así.

Con respecto al cáncer de mama, las personas de estrato socioeconómico alto son las más afectadas por esta enfermedad, en comparación con las mujeres provenientes de estratos menos favorecidos.<sup>4</sup> Por el contrario, las mujeres que provienen de un estrato socioeconómico bajo tienen mayores tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino en comparación con las mujeres provenientes de estratos socioeconómicos altos.<sup>4</sup> Algunos autores consideran que estas diferencias entre cánceres, que afectan a los distintos estratos socioeconómicos, se deben a factores educativos y al estilo de vida que llevan dichas personas. Lo cierto es que la alimentación es también un factor que, en muchas ocasiones, no se toma en cuenta y puede ser determinante en la manifestación de una enfermedad. Sin duda el estrato socioeconómico de una población

determina el tipo, la cantidad y la calidad de los alimentos que se consumen, por lo que la correlación entre las cualidades de los alimentos y el estrato socioeconómico es directa.

Para que una persona o una comunidad gocen de buena salud deben cuidarse los aspectos de nutrición. De esta forma, el estado nutricional de las personas está determinado por el tipo de alimentos que consumen, y éste puede ser un factor que ayude a prevenir la aparición de una enfermedad o, en caso contrario, si las condiciones son adversas, originarla. Del mismo modo, el gasto económico en alimentos es importante para saber si la gente de un determinado sector socioeconómico se está alimentando de manera adecuada o simplemente no tiene lo suficiente para comer. Esto pudiera correlacionarse con la aparición de algún tipo de cáncer muy diferente entre los grupos socioeconómicos que tienen recursos económicos suficientes para comer, en comparación con los que no los tienen.

En relación con lo anterior, se sabe que el cáncer de pulmón se asocia fuertemente con el tabaquismo. Así, para mantener el hábito de fumar tabaco se necesita dinero para comprar los cigarrillos que a la larga pueden producir esta enfermedad. En México se ha reportado que el cáncer de pulmón, que es la principal causa de muerte por cáncer a nivel nacional, tiene mayores tasas de mortalidad en los sectores socioeconómicos menos favorecidos.<sup>14</sup> Dicho dato se basa en el hecho de que las personas de los estratos socioeconómicos bajos gastan mayor porcentaje de sus ingresos en la compra de cajetillas de cigarrillos en comparación con las personas que provienen de estratos socioeconómicos altos. Así, si una persona de estrato socioeconómico bajo, que gana un promedio de 40 pesos diarios, desea comprar una cajetilla de cigarrillos tiene que gastar al menos 16 pesos. Este gasto representa 40% de su ingreso neto. Por el contrario, una persona de estrato socioeconómico alto que gana en promedio 200 pesos diarios, al comprar la misma cajetilla de cigarrillos gastará sólo 8% de su ingreso neto. Un individuo del estrato socioeconómico alto tiene la posibilidad de comprar cajetillas de cigarrillos con mayor frecuencia, ya que su poder adquisitivo se lo permite y, de esta forma, puede tener mayor exposición a los agentes tóxicos del tabaco, que pueden desencadenar cáncer de pulmón. En contraste, las

personas de estrato socioeconómico bajo tienen como prioridad comer, por lo tanto, sus ingresos económicos no les permitirán comprar una cajetilla de cigarrillos con la misma frecuencia que una persona con mayores recursos económicos, ya que su objetivo primordial es cubrir sus necesidades primarias de alimentación.

Con el ejemplo anterior sería lógico pensar que la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón pueda ser más alta en personas con ingresos económicos elevados en comparación con personas menos favorecidas económicamente, lo que contrasta con el pensamiento general de que las personas de escasos recursos económicos son las que manifiestan la tasa de mortalidad más alta por cáncer de pulmón.<sup>14</sup>

La ubicación de una persona o grupo de personas en un estrato socioeconómico bajo o alto va a determinar la disponibilidad para comprar alimentos que, a su vez, establecerán el estado nutricional de dicha comunidad. El estado nutricional determina fuertemente el estado de salud-enfermedad de la población, de manera que la ingestión de alimentos en cantidad y calidad adecuadas pueden ser factores muy importantes para prevenir la aparición de enfermedades crónico-degenerativas, como el cáncer.

Se ha propuesto que la ingestión de determinados alimentos puede ser útil para prevenir la aparición de algún tipo de cáncer. Dichos alimentos pueden ser ricos en vitaminas, antioxidantes y fibra, además de contribuir de manera importante al aporte de macronutrientes, como los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, que proporcionan el sustrato energético para la vida diaria. Las personas de un estrato socioeconómico bajo no tienen las posibilidades de adquirir dichos alimentos, ya que el gasto para ese rubro es mínimo y su precio puede encontrarse por arriba de sus posibilidades económicas. Por lo tanto, el gasto en alimentos entre los diferentes estratos socioeconómicos determinará de manera directa el tipo y la calidad de los alimentos que se consumen y, de forma análoga, puede determinar el tipo de enfermedad que se manifieste en dicho estrato.

## CONCLUSIONES

El estrato socioeconómico del que provenga una persona o una comunidad va a determinar fuertemente

el tipo, la cantidad y la calidad de los alimentos que consume a diario, con lo que se establece un estado alimentario que a la larga puede ser un factor de predisposición para desencadenar alguna enfermedad cancerosa. Por lo tanto, en México es fundamental conocer los distintos tipos de alimentos que consumen los diferentes estratos socioeconómicos que prevalecen en la nación, ya que pueden ser indicativos del estado de salud-enfermedad y, de esta forma, conocerse las probables enfermedades que aquejan a la población. Es necesario realizar estudios más específicos para conocer las diversas relaciones de la ingestión de alimentos, tanto en carencias como en excesos, ya que se sabe que la ingestión excesiva puede ocasionar enfermedades como obesidad que, a su vez, se ha asociado con la aparición de ciertos tipos de cáncer (principalmente de mama, próstata y pulmón).

Si bien es cierto que tener recursos económicos suficientes puede dar la oportunidad de atenderse adecuadamente cuando se está enfermo de cáncer, también es cierto que esa abundancia económica puede haber sido el origen del cáncer que quiere combatirse, ya que una posición económica desahogada puede permitir el consumo de alimentos o tóxicos (tabaco y alcohol) en exceso, que a la larga son factores reconocidos como determinantes en la manifestación del cáncer. De igual forma, la carencia de recursos económicos puede determinar falta de alimentos ricos en elementos nutritivos que puedan actuar como protectores de la manifestación de cáncer.

Con este estudio pudo observarse que las personas que provienen de cualquier estrato socioeconómico son vulnerables para desencadenar algún tipo de cáncer. Por lo tanto, el tipo de alimentación que se tiene en cada estrato de una comunidad o un país en general debe vigilarse atentamente, ya que puede ser un factor muy importante para manifestar algún tipo de cáncer o para prevenirlo. El origen de esta problemática está relacionado con los hábitos alimentarios que se tienen en una comunidad determinada. Es responsabilidad de los gobiernos tener programas

de prevención que cubran los aspectos alimentarios, ya que ello redundará en un mejor estado de salud a futuro para cualquier comunidad o país.

**Agradecimientos:** este trabajo fue parcialmente apoyado por la Sociedad Mexicana de Investigación Biomédica, AC.

## REFERENCIAS

1. Harlem BG. El Informe de Cáncer Mundial. Los hallazgos mayores emitidos en la Organización de Salud Mundial (WHO). 2003;pp:351.
2. Secretaría de Salud. Estadísticas vitales. México: Dirección General de Epidemiología, SSA, 1996.
3. Registro histopatológico de neoplasias en México. Compendio de mortalidad y morbilidad. Secretaría de Salud, México, 1999.
4. Nobuko NI, Shigueaki HG, Kowalski LP, Gama RJ, Iriya K, Sasazuki S, et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (1): a case-control study among non-Japanese Brazilians in Sao Paulo. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:227-83.
5. Hada AF, Díaz LL, Ramos TR, Ancajima TJ, Chero CJ. Prevalencia de serología positiva para *Helicobacter pylori* en trabajadores de una refinería de zinc. *Rev Med Hered* 2004;15:151-4.
6. McNeill Ad. Nicotine intake in young smokers: longitudinal study of saliva cotinine concentrations. *Am J Public Health* 1989;79:172-5.
7. Ames B, et al. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 1984;224:659.
8. Dadatti MS, Polleto L, Pezzotto SM. Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en Rosario, Argentina. Asociación con factores socioeconómicos. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:275-80.
9. López CL, López CM, Ward HM, Bravo AJ, Ramírez EA. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 1999;83:601-5.
10. Singh SM, Pasta LF, Li C, He J, Vinden C, Rabeneck L. Association of socioeconomic status and receipt of colorectal cancer investigations: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ* 2004;171:461-5.
11. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin* 2004;54:78-93.
12. Hall AJ, Wild CP. Liver cancer in low and middle income countries. *BMJ* 2003;326:994-5.
13. Tian J, Chen ZC, Wu B, Meng X. Comparison of quality of life between urban and rural gastric cancer patients and analysis of influencing factors. *World J Gastroenterol* 2004;10:2940-3.
14. Belsasso G. El tabaquismo en México. Boletín especial de tabaquismo. Encuesta Nacional de Adicciones. México, 1998.



## Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial

Grupo Mexicano de Hipertensión

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud pública de alta prevalencia e importante repercusión, que ocasiona complicaciones cardiovasculares y la muerte. Ante esta situación es indispensable establecer lineamientos adecuados y uniformes de atención, que sólo se lograrán con el trabajo conjunto y ordenado de gran número de profesionales de la salud que, cuidadosamente, revisaron la información nacional e internacional disponible para adecuarla en forma práctica a nuestra realidad nacional para que en verdad les sea útil a los médicos mexicanos en el ejercicio de su práctica profesional.

Esta actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial la realizó el Grupo Mexicano de Hipertensión, integrado por el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Dirección del Programa del Adulto y el Anciano de la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, la Asociación Nacional de Cardiólogos de México, el Colegio de Medicina Interna de México y la Sociedad Mexicana de Nefrología Pediátrica, en respuesta a su obligación con la población mexicana de participar en la detección, prevención, estudio, tratamiento, rehabilitación e investigación de esta enfermedad.

El propósito de un consenso es llegar a puntos de acuerdo entre expertos para la toma de decisiones de un tema o problema en particular, que al unificar conceptos y criterios sirva de guía a quien lo consulte.

El contenido de este consenso se dividió en seis capítulos que tratan puntos específicos de la hiper-

tensión arterial. La finalidad de esta publicación es difundir amplia y suficientemente el consenso entre los médicos mexicanos, sobre todo entre quienes integran la atención primaria y las autoridades de salud y educación relacionadas con la salud.

### INFORMACIÓN GENERAL

- Este Consenso se actualizará, en promedio, cada cuatro años, o antes si suceden cambios que lo justifiquen.

- La organización, estructuración y logística está a cargo del Comité formado por los miembros del Grupo Mexicano de Hipertensión.

La dinámica de trabajo fue:

- a. Grupos de trabajo con temas específicos, cada uno se encargó de conformar un documento.

- b. Presentación de cada documento entre los integrantes del consenso para su discusión y correcciones.

- c. Revisión, análisis y crítica de cada documento por los expertos nombrados por el Comité.

- d. Revisión e integración del documento final por los coordinadores del Consenso y miembros del Comité.

- e. Presentación del documento final a la comunidad médica.

- El documento generado será propiedad de las asociaciones, instituciones y sociedades participantes, con la responsabilidad directa del Comité.

- La difusión se realizará en los órganos oficiales que conforman el Comité; cualquier otro tipo de difusión, parcial o total, deberá contar con la autorización del Comité.

- El Comité tiene el compromiso de poner a consideración de los titulares de honor y justicia, o sus equivalentes, cualquier desviación.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

- En las reuniones académicas de los miembros del Grupo Mexicano de Hipertensión se dará espacio para la presentación de este Consenso, en particular en los congresos nacionales.

#### CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIONES

1. Beneficio probado, acuerdo general en que el procedimiento o terapéutica son útiles, efectivos y, por lo tanto, aceptados.

2. Beneficio discutible con resultados inconsistentes y no bien establecidos, divergencia de opiniones en la indicación de un procedimiento o terapéutica, valor del riesgo-beneficio.

3. No indicado, acuerdo general en que el procedimiento o terapéutica no son útiles, con información insuficiente. El riesgo supera al beneficio.

En cada apartado se incluyen las demostraciones.

#### Niveles de hechos comprobados (evidencias)

Apoyados en estudios de investigación que sirven de soporte para la utilización de las diferentes intervenciones.

A. Estudios comparativos, controlados, no heterogéneos, multicéntricos. Las ventajas claramente sobrepasan los riesgos.

B. Estudios comparativos, controlados, heterogéneos, con resultados inconsistentes. Metanálisis.

C. Estudios observacionales, revisión de casos históricos, reporte de casos, pero hay "aceptación

general" en que esa recomendación es aceptada y practicada en forma rutinaria.

Se procuró que la mayor parte de las recomendaciones se sustentaran en los niveles A y B.

#### Factores que pueden modificar o cambiar una recomendación

- Bajo riesgo de eventos.
- Mínimos efectos benéficos de la intervención o tratamiento.
- Estimación no definida de la intervención o tratamiento.
- Resultados poco serios de la intervención o terapéutica.
- Terapia de alto riesgo.
- Impacto de la intervención o tratamiento.
- Costo elevado.

Por último, agradecemos a los colaboradores su enorme trabajo, convencidos de que se convertirá en punto de referencia para la asistencia de enfermos, la enseñanza y la investigación de la hipertensión arterial sistémica.

El esfuerzo está hecho, ahora lo presentamos a la comunidad médica, estamos ciertos que será útil.

#### Los editores

Dr. Héctor Hernández y Hernández  
Dr. Eduardo Meaney Mendiola  
Dr. José Navarro Robles

# Capítulo 1

## Definición. Clasificación (adultos). Epidemiología. Estratificación del riesgo. Prevención primaria

José Luis Moragrega Adame, Oscar Velázquez Monroy (coordinadores).  
Rafael Chávez Domínguez, Héctor Hernández y H, Agustín Lara Esqueda, Virginia Molina Cuevas, Jorge Oseguera Moguel, Abel Pavía López, Juan Verdejo Paris

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud pública en México. Tiene una prevalencia ascendente y se distribuye ampliamente entre la población.<sup>1,2</sup> Se le reconoce como un padecimiento con morbilidad y mortalidad propias y como elemento causal de aterosclerosis. Su efecto nocivo se potencia cuando se asocia con otros factores que incrementan el riesgo global.<sup>3,4</sup>

Se identifica una tendencia familiar, cuya expresión clínica está propiciada por algunos factores contribuyentes del estilo de vida. Es susceptible de modificación por medio de educación higiénica apropiada y el pronóstico se puede mejorar con tratamiento farmacológico.<sup>5</sup>

### DEFINICIÓN

La hipertensión arterial sistémica es un padecimiento multifactorial que se distingue por el aumento sostenido de la presión arterial (sistólica, diastólica o ambas) igual o mayor a 140/90 mmHg.

### CLASIFICACIÓN

La hipertensión arterial sistémica puede clasificarse desde dos puntos de vista: por su causa y según las cifras de presión arterial.

#### Clasificación etiológica<sup>3,6-10</sup>

**Primaria.** En la mayoría de los casos no existe causa identificable. Además de la herencia, los mecanismos fisiopatológicos mejor conocidos son las alteraciones en el sistema nervioso simpático, en el volumen sanguíneo, en el gasto cardiaco, en el estado de las resistencias arteriolas periféricas, en el sistema renina angiotensina-aldosterona, en la sensibilidad a la sal y en la resistencia a la insulina, entre otros.

**Secundaria.** Pueden ser causas renales, vasculares, endocrinas, inducidas por medicamentos y tóxicos, y por el efecto de la gestación (cuadro 1.1). Las de origen renal y las causadas por medicamentos son las más comunes.

**Cuadro 1.1.** Causas secundarias de hipertensión

Renales	<i>Glomerulopatías, tubulopatías y enfermedades intersticiales</i>
<b>Vasculares</b>	Coartación de la aorta, hipoplasia de aorta, renovascular (aterosclerosis, 75% o fibrodisplasia muscular, 25%), trombosis de la vena renal, arteritis
<b>Endocrinas</b>	Enfermedad de la tiroides y las paratiroides; aldosteronismo primario; síndrome de Cushing; feocromocitoma, etc.
<b>Del SNC</b>	Tumores, encefalitis, apnea del sueño
<b>Físicas</b>	Quemaduras, ruido
<b>Inducidas por medicamentos</b>	Esteroides suprarrenales, antiinflamatorios no esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, anfetaminas, simpaticomiméticos (anticongestivos nasales, anoréxicos), anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, complementos dietéticos
<b>Inducidas por tóxicos</b>	Cocaína, orozus, plomo
<b>Por el embarazo</b>	Con pre-eclampsia o eclampsia

### Clasificación según las cifras de presión arterial

El riesgo cardiovascular relacionado con la elevación de la presión arterial aumenta en forma continua con el incremento de ésta.

El límite de las cifras deseables se basa en los valores habituales encontrados en la población aparentemente sana, la coexistencia de síntomas atribuibles a las complicaciones del padecimiento y, en especial, al pronóstico. Las cifras varían ligeramente en las diversas clasificaciones internacionales y los valores seleccionados forman parte de la "definición operativa de hipertensión arterial".<sup>3,9,10</sup>

El **cuadro 1.2** contiene las modificaciones de la clasificación para adultos de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología y secundada por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión. La clasificación para niños y adolescentes se presenta en el capítulo 6.

En caso de encontrar cifras sistólicas y diastólicas que no concuerden en la misma categoría, se clasifica al enfermo en la categoría más alta.

### Criterio de hipertensión derivado de la medición ambulatoria de la presión arterial

En el monitoreo ambulatorio de la presión arterial las cifras vinculadas con incremento en el riesgo cardiovascular son ligeramente menores a 140/90, establecidas para las mediciones en el consultorio, donde 135/85 mmHg es el límite superior aceptable durante el periodo de actividad.

Este estudio ha permitido la evaluación más adecuada de los pacientes en quienes se duda: si el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica es preciso, la identificación de los hiperreactores, la hipertensión de "bata blanca" y de los pacientes pseudonormalizados.

**Cuadro 1.2.** Clasificación según los niveles de presión arterial (mmHg)

Categoría	Sistólica	Diastólica
Óptima	< 120	< 80
Adecuada	120 a 129	80 a 84
Adecuada alta	130 a 139	85 a 89
Hipertensión 1 (leve)	140 a 159	90 a 99
Hipertensión 2 (moderada)	160 a 179	100 a 109
Hipertensión 3 (grave)	≥ 180	≥ 110
Sistólica aislada	≥ 140	< 90

También se ha usado para evaluar la eficacia del tratamiento y los síntomas sugerentes de hipotensión.<sup>11</sup>

### Estratificación del riesgo cardiovascular

El riesgo de morbilidad y mortalidad de la hipertensión arterial sistémica se relaciona con las cifras de presión arterial y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, con otras enfermedades y con las complicaciones orgánicas que existan. Así, se ha establecido una estratificación de riesgo basado en el estudio Framingham, cuyas ecuaciones permiten calcular a 10 años el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular, para el riesgo bajo, moderado, alto y muy alto < 15%, 15 a 20%, 20 a 30% y > 30%, respectivamente, y de acuerdo con la tabla europea SCORE de riesgo absoluto de muerte cardiovascular de las cuatro categorías de riesgo, en < 4%, 4 a 5%, 5 a 8 % y > 8% (cuadro 1.3 modificado de la referencia número 3).

## EPIDEMIOLOGÍA

### Prevalencia<sup>13</sup>

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000) estimó una prevalencia 30.05%; es decir, que en México existen 15.2 millones de personas entre los 20 y 69 años de edad con hipertensión arterial sistémica; sin embargo, a partir de los 50 años la prevalencia supera el 50% o, dicho de otra manera, uno de cada dos mexicanos la padece.

El incremento en la prevalencia se debe a varios factores: aumento de la población en riesgo, mayor esperanza de vida y asociación de otros factores de riesgo, como: obesidad, tabaquismo, diabetes y factores genéticos.

De acuerdo con la ENSA 2000, la prevalencia de hipertensión arterial sistémica se relaciona directamente con la edad, y a partir de los 50 años la prevalencia en la mujer es mayor.

De todos los pacientes hipertensos, sólo una proporción (39%) tenía diagnóstico médico previo y el resto lo ignoraba (61%). A su vez, de los pacientes con diagnóstico médico previo, sólo 46.9% se encontraba en tratamiento médico al momento de la entrevista, mientras que 53.1%, a pesar de saberse hipertenso, no tomaba tratamiento. De los hipertensos con tratamiento farmacológico 23.9 % se encontraron controlados (< 140/90 mmHg).

**Cuadro 1.3.** Estratificación del riesgo en hipertensión arterial sistémica

Otros factores de riesgo/enfermedades	Adecuada	Adecuada alta	HAS 1 (leve)	HAS 2 (moderada)	HAS 3 (grave)
Sin otros factores de riesgo	Promedio	Promedio	Bajo	Moderado	Alto
1 ó 2 factores de riesgo*	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Muy alto
3 o más factores de riesgo.	Moderado	Alto	Alto	Alto	Muy alto
Daño a órgano blanco **					
Condiciones clínicas ***	Alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto
<b>*Factores de riesgo</b>		<b>** Daño a órgano blanco</b>		<b>*** Condiciones clínicas</b>	
Hipertensión arterial sistémica		Hipertrofia del ventrículo izquierdo		Enfermedad vascular cerebral:	
Hombres > 55 años		Carótida con GIM $\geq$ 0.9 mm o ateroma		Isquémica o hemorrágica	
Mujeres > 65 años		Creatinina H 1.3 a 1.5; M 1.2 a 1.4		Cardiopatía isquémica	
Tabaquismo		Microalbuminuria		Insuficiencia cardiaca	
Dislipidemia:				Nefropatía diabética	
C > 240; c-LDL > 160; c-HDL < 40				Insuficiencia renal:	
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular:				creatinina H > 1.5; M > 1.4	
H < 55 años; M < 65 años				Retinopatía IV	
Obesidad abdominal > 90 cm <sup>12</sup>				Insuficiencia arterial periférica	
Proteína C reactiva $\geq$ 1 mg/dL				Diabetes mellitus	
Sedentarismo					

H = hombres; M = mujeres; GIM = grosor de la íntima media

Se identificó a los estados del norte de la República Mexicana como los de mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica, la más alta la tuvo Baja California con 35.1% (de las más altas en el mundo). Con excepción de Tabasco y Yucatán, los estados del sur mostraron una prevalencia menor al 30%. Las diferencias en la frecuencia de hipertensión arterial entre los estados han sido grandes, esto se ha denominado "polarización", donde el norte tiene la mayor frecuencia, seguido del centro y finalmente el sur del país. Las causas pueden ser múltiples, pero se ha invocado especialmente el grado de desarrollo socioeconómico y con ello la influencia del sedentarismo, la obesidad, la mala alimentación rica en "alimentos rápidos" y el estrés (cuadro 1.4).

#### **Incidencia<sup>14</sup>**

En el año 2003 se notificaron 435,579 casos nuevos de hipertensión arterial con una tasa de 41.9/10,000 habitantes. Se observó incremento con respecto a los años 2001 (se notificaron 371,443 casos) y 2002 (390,664 casos).

#### **Hipertensión arterial y obesidad**

La prevalencia de obesidad, con base en el índice de masa corporal (IMC)  $\geq$  30, ponderada para la distribución poblacional y género fue del 24.4%. En los obesos se encontró hipertensión en 46.8%, mientras que la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en la población no obesa fue del 24.6%; es decir, hay un riesgo de aproximadamente 2.56 veces más de ser hipertenso si se es obeso. Del total de la población hipertensa, 38% fue obeso, en tanto que de toda la población no hipertensa 18.6% fue obeso. Hay un incremento notable en la prevalencia de hipertensión arterial sistémica al aumentar el índice de masa corporal.

#### **Hipertensión arterial y proteinuria**

La prevalencia de proteinuria en la población total fue del 9.2%. En sujetos con proteinuria 40% fue hipertenso, mientras que de toda la población sin proteinuria la prevalencia de hipertensión arterial sistémica fue del 29.8%.

Del total de la población hipertensa 11.9% tuvo proteinuria, y del total de la población no hipertensa sólo 7.9% tuvo proteinuria. Cuando se es hipertenso hay

**Cuadro 1.4.** Prevalencia de hipertensión arterial sistémica por estados de la República

<i>Estado</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Estado</i>	<i>Prevalencia</i>
Baja California	35.1	Chihuahua	32.4
Baja California Sur	34.9	Hidalgo	32.1
Sonora	34.8	Tabasco	31.3
Jalisco	34.6	Quintana Roo	29.6
Zacatecas	34.5	Guanajuato	29
Sinaloa	34.5	Michoacán	28.9
Coahuila	34.5	Campeche	28.1
Nayarit	34.3	Colima	27.8
Aguascalientes	34.1	Estado de México	27.6
Nuevo León	34	Distrito Federal	26.3
Veracruz	33.8	Tlaxcala	26.2
Querétaro	33.6	Morelos	26
Tamaulipas	33.4	Guerrero	25.3
San Luis Potosí	33.1	Oaxaca	24
Durango	32.5	Chiapas	23.9
Yucatán	32.4	Puebla	23.5

1.5 veces más probabilidad de tener proteinuria. La prevalencia de proteinuria en la población hipertensa controlada fue del 7.9%, mientras que en la población hipertensa no controlada fue del 12.6%.

**Hipertensión arterial y edad**

El análisis por subgrupos de edad de toda la población hipertensa (ENSA 2000) demuestra que quizá los mecanismos fisiopatológicos y de progresión del daño vascular son dinámicos y cambiantes. Así, entre los 20 y los 40 años de edad el tipo predominante de hipertensión arterial sistémica fue el de hipertensión diastólica pura, mientras que, entre los 50 y 69 años el predominio fue de hipertensión sistolodiastólica. La hipertensión sistólica pura representó el porcentaje más bajo, aunque su frecuencia aumentó a partir de los 50 años.

**Hipertensión arterial y su relación con el género**

Al igual que en otros países, la prevalencia de hipertensión arterial sistémica fue mayor en el género masculino (34.2 y 26.3%, hombre y mujer, respectivamente). Los factores neurohormonales y endocrinos han intentado explicar la menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la mujer antes de la menopausia.

**Hipertensión arterial y diabetes tipo 2**

La influencia en la prevalencia de ambas es bidireccional, pero no similar, ya que en los hipertensos se asocia la diabetes en 16.4%, mientras que en los no hipertensos tan sólo 8.2%; es decir, el hipertenso tiene riesgo de ser diabético dos veces más. En los diabéticos hay 46.2% de hipertensos y en los no diabéticos 28.1%; es decir, el diabético tiene riesgo de ser hipertenso 1.6 veces más.

La prevalencia de hipertensión arterial en la población diabética también estuvo relacionada con la edad.

**Hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular**

La información epidemiológica permite asegurar que la hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para padecer enfermedad cerebrovascular. Este riesgo se refiere, por igual, a la enfermedad cerebrovascular isquémica, a la enfermedad cerebrovascular hemorrágica y a la isquemia cerebral transitoria.

La enfermedad cerebrovascular constituye un problema de salud pública en nuestro país, por su alta prevalencia que genera una notable incapacidad física y laboral; además de que es responsable de un importante gasto sanitario por el número de recursos que consume en los sistemas de salud.

Las enfermedades cerebrovasculares ocurren en todos los grupos de edad y en ambos sexos. La incidencia de los accidentes vasculares aumenta con la edad.

En nuestro país se registran cada año alrededor de 25 mil casos de esta enfermedad y muere otro tanto.

**Mortalidad<sup>15</sup>**

La mortalidad nacional por hipertensión arterial sistémica muestra una tendencia ascendente; en 1980 la tasa de mortalidad fue de 4.8/100,000 habitantes y para el año 2002 de 9.9 /100,000 habitantes, con aumento relativo del 97%. Además, forma parte de las causas multifactoriales de la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica. Se considera que está involucrada en 42% de las muertes por enfermedad cerebrovascular y en 27% de las debidas a cardiopatía isquémica.<sup>16</sup>

En el año 2002 se registraron 48,573 defunciones por enfermedades del corazón, con una tasa de 47.4/100,000 habitantes y 26,583 defunciones

por enfermedad cerebrovascular con una tasa de 25.9/100,000 habitantes.

**RECOMENDACIONES PARA LA INTERPRETACIÓN DE ESTOS CONCEPTOS**

La definición de hipertensión arterial sistémica sigue diversos lineamientos y puede ser imprecisa y difícil de aplicar. La definición operativa nace de la necesidad de clasificar la enfermedad para tomar decisiones principalmente preventivas y terapéuticas, a pesar de que la presión arterial es un fenómeno inherentemente inestable y sujeto a múltiples factores de variabilidad que involucran al paciente, al observador y a los instrumentos de medición. Lo anterior debe considerarse en forma juiciosa, tanto para establecer el diagnóstico como para decidir el inicio del tratamiento y modificación del mismo. La decisión de administrar o no tratamiento depende, además, de las cifras de la presión arterial, de la repercusión del daño orgánico, la edad y el género del paciente, las enfermedades concomitantes, y del nivel global de riesgo.

**Educación para la salud**

La educación es el principal recurso para evitar y tratar a tiempo las enfermedades y sus consecuencias. Su planeación y dirección es responsabilidad del Sector Salud, pero participan en ella los sectores públicos y privados, principalmente a través de sus grupos organizados.

La promoción, como parte de la educación para la salud, se lleva a cabo a través de la comunicación social, la elaboración de material, la capacitación y el adiestramiento. La difusión y aplicación de las recomendaciones es tarea de todos.

**Prevención primaria**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en México y en casi todos los países del mundo y son la causa de importantes y costosas complicaciones individuales, familiares y sociales.

La hipertensión arterial sistémica constituye uno de los principales factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular y se ha demostrado que la reducción de las cifras de presión arterial disminuye los índices de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Desde el punto de vista práctico y económico es imposible detectar, tratar y controlar a todos los sujetos hipertensos, por ello resulta urgente implantar medidas de salud pública tendientes a evitar o retrasar su aparición.

La prevención primaria de la hipertensión arterial sistémica debe ser parte importante en todo programa integral y congruente, que tenga como objetivo el verdadero control de la enfermedad.

La prevención primaria se refiere al conjunto de medidas tendientes a disminuir la incidencia (número de casos nuevos) de una enfermedad; su objetivo es adelantarse a la enfermedad, evitar o retrasar su aparición y sus complicaciones. Hoy debemos reorientar los esfuerzos en forma prioritaria hacia la prevención primaria de esta enfermedad, así como del resto de los factores de riesgo cardiovascular conocidos.

**Bases para apoyar la prevención primaria**

Existen bases suficientes que avalan la utilidad de la prevención primaria de la hipertensión arterial sistémica mediante modificaciones del estilo de vida, que al disminuir la presión sistólica, diastólica y media, así como la incidencia de hipertensión arterial sistémica, disminuyen los eventos vasculares coronarios y cerebrales. La reducción de sólo 2 mmHg en la presión diastólica, a nivel promedio poblacional (no individual), resultará en disminución del 6% en el riesgo de enfermedad arterial coronaria y de 15% en enfermedad vascular cerebral en general. La disminución progresiva de la presión sistólica también es seguida de mayor descenso en la mortalidad general y por complicaciones cardiovasculares<sup>17</sup> (cuadro 1.5).

En conclusión, la prevención primaria de la hipertensión arterial es un componente decisivo en la disminución de la incidencia de esta y otras enferme-

**Cuadro 1.5.** Disminución de la mortalidad (%) a nivel poblacional, con reducción de la presión sistólica

<i>Reducción presión sistólica (mmHg)</i>	<i>Enfermedad vascular cerebral</i>	<i>Cardiopatía isquémica</i>	<i>Mortalidad general</i>
2	6	4	3
3	8	5	4
5	14	9	7

dades; esta medida debe basarse, principalmente, en la educación de la población en relación con conductas sanas, sobre todo para que la alimentación sea equilibrada y se incremente la actividad física. En apoyo a esto último, en el Informe sobre salud mundial 2002 de la OMS<sup>18</sup> se señala como principales riesgos de salud poblacional a la obesidad, la inactividad física, la baja ingestión de frutas y verduras y el abuso de alcohol, entre otros.

Es obvio que una proporción importante de personas llegará a padecer hipertensión arterial o alguna(s) de las enfermedades cardiovasculares, a pesar de las medidas antes mencionadas, en este caso el papel fundamental de los prestadores de servicios de salud será la identificación temprana del padecimiento para ofrecerle de manera oportuna y adecuada el tratamiento no farmacológico y farmacológico que corresponda.

#### REFERENCIAS

1. Cárdenas LM, Chávez DR, Salas SS, Huerta D y col. Aspectos actuales de la hipertensión arterial. *Gac Med Mex* 1983;119:235-54.
2. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia CR. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
3. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, 2003. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. Multiple risk factor intervention trial research group: Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465.
5. Koch-Weser J. Correlation of pathophysiology and pharmacotherapy in primary hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 32:499-510.
6. Ram CV. The problem of the secondary hypertension. *Cardiol Clin Mon* 1988;6:489-90.
7. Corvol P, Jeunemaitre X, Chamu A, et al. Cattle genetic factors influence the die treatment of systemic hypertension? The case of the rennin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol* 1992;70:14D-20D.
8. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689-712.
9. Chobanian VA, Bakris LG, Black RH, Cushman CW, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
10. World Health Organization, Internacional Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/Internacional Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1998-2003.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Schillac G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793.
12. Tapia CR, Velázquez MO, Lara EA, Sánchez CCP y col. Manual para la Prevención, Promoción de la Salud y Tratamiento de la Obesidad, 2004, Secretaria de Salud.
13. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia CR. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
14. Dirección General de Epidemiología. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisibles. Información hasta la semana epidemiológica número 53.
15. Mortalidad 2002. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades a partir de la base de defunciones INEGI, SSA. [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx)
16. Bustamante MP. El estudio de causa múltiple de muertes en las enfermedades cardio y cerebrovasculares. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991;61:261-66.
17. National High Blood Pressure Education Program in Primary Prevention of Hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153:186-208.
18. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud del Mundo 2002. Capítulo 2. Informe sobre la evaluación de los riesgos para la salud. [www.who.org](http://www.who.org)

## Capítulo 2

### Estudio del hipertenso. Historia clínica. Exámenes de laboratorio

Héctor Hernández y Hernández (coordinador), Eduardo Meaney Mendiola, David Skromne Kadlubik

**E**l estudio del paciente hipertenso tiene la finalidad de identificar las causas de la hipertensión secundaria, valorar el daño ocasionado a los órganos blanco, conocer la coexistencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular o padecimientos asociados y, con ello, estratificar el riesgo y planear el tratamiento más adecuado.<sup>1,2</sup>

#### HISTORIA CLÍNICA

##### Antecedentes heredofamiliares

*Investigar:* hipertensión arterial primaria en familiares de primer grado, enfermedades ligadas a la herencia (diabetes mellitus, nefropatías, dislipidemias familiares, gota, complicaciones vasculares tempranas y muerte prematura).

##### Antecedentes personales

Conocer las características de la alimentación, consumo de alcohol, hábito tabáquico, grado de actividad física, laboral y recreativa; diabetes mellitus, intolerancia a los carbohidratos, dislipidemia, obesidad, hiperuricemia, efectos vasoconstrictores de los fármacos ingeridos (esteroides, anovulatorios, etc.) o sustancias lícitas (orozus) e ilícitas (cocaína) con efecto presor, antecedentes de enfermedad vascular previa (cerebrales, oculares, infarto al miocardio o síndromes anginosos y manifestaciones de aterosclerosis ocluyente de los miembros inferiores), endocrinopatías, nefropatías, hipertensión aguda del embarazo y la menopausia.

##### Cuadro clínico

La hipertensión arterial puede ser asintomática o tener síntomas inespecíficos como: cefalea, mareo, acúfenos, fosfenos y escotomas, parestesias, angustia

y depresión, que no guardan relación con los niveles de la presión arterial.

Deben investigarse otros síntomas que expresan el daño de los órganos blanco o que orientan al diagnóstico de las formas secundarias (cuadro 2.1).

##### Medición de la presión arterial sistémica

La detección es la actitud de identificar a los individuos con alto riesgo de llegar a padecer la enfermedad, y a los que ya son hipertensos y no han sido diagnosticados.

El diagnóstico se basa en el promedio de por lo menos tres mediciones realizadas en intervalos de tres a cinco minutos, dos semanas después de la detección inicial, con cifras igual o superiores a 140/90 mmHg (cuadro 2.2).

##### Examen físico

La obesidad es un problema de salud y un factor de riesgo cardiovascular superior a lo encontrado en otros países.<sup>3</sup> Con el IMC (peso (kg)/ estatura al cuadrado (m<sup>2</sup>) se determina el sobrepeso, para sujetos de talla normal, cuando está entre 25 y 26.9; obesidad a partir de 27; para individuos de talla baja se consideran los límites 23 y 25, respectivamente. La obesidad relacionada con la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina, es la de tipo central, establecida con el índice cintura/cadera (anormal cuando es mayor de 0.85 en la mujer y 0.95 en el hombre),<sup>4</sup> o con la medición del perímetro abdominal  $\geq 90$  cm.<sup>5</sup>

El examen de la piel y tejido subcutáneo puede aportar signos de hipercolesterolemia (xantelasma y xantomas eruptivos palmares y tendinosos) o de otras enfermedades, como el lupus (eritema facial).

El examen del fondo de ojo es fundamental para determinar la cronicidad y actividad del proceso (cuadro 2.3).<sup>6</sup>

En el cuello se debe revisar el latido de las arterias carótidas (amplitud, forma del pulso, soplos), plétora yugular

**Cuadro 2.1.** Manifestaciones clínicas del hipertenso

<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Probable relación</i>
Amaurosis, alteraciones de la agudeza visual, escotomas, diplopía	Retinopatía hipertensiva, oclusión de la vena o la arteria central de la retina, desprendimiento de la retina, retinopatía diabética, hemorragia vítrea
Claudicación intermitente, gangrena	Aterosclerosis periférica
Coma, oliguria/anuria, aliento urinoso, escarcha urémica, palidez, pericarditis	Síndrome urémico
Crisis adrenales: taquicardia, diaforesis, palidez, piloerección, angustia, síncope	Feocromocitoma, crisis de pánico, crisis de angustia
Debilidad muscular, estreñimiento y calambres	Hiperaldosteronismo
Disfunción eréctil, disminución de la libido	Enfermos tratados con diuréticos, digital o $\beta$ bloqueadores
Eyacuación retrógrada	Enfermos tratados con guanetidina o $\alpha$ metildopa
Disnea	Insuficiencia cardíaca diastólica o sistólica
Disuria, polaquiuria, hematuria y nicturia	Infección de vías urinarias (más frecuente en el diabético), padecimiento renal parenquimatoso
Dolor precordial	Síndromes isquémicos coronarios, aneurisma disecante de la aorta, pericarditis urémica
Edema	Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, efecto colateral de algunos medicamentos (vasodilatadores y calcioantagonistas, sobre todo dihidropiridínicos)
Fatiga muscular	Insuficiencia cardíaca diastólica o sistólica, hipocaliemia, uso de estatinas
Hematuria	Infección de vías urinarias, glomerulonefritis
Hirsutismo, giba dorsal, acné, estrías cutáneas, fracturas patológicas	Síndrome de Cushing
Palpitaciones	Extrasistóles, crisis de taquicardia paroxística, taquicardia sinusal, eretismo cardíaco secundario a tono adrenérgico aumentado, hipertiroidismo
Síncope, lipotimia	Crisis vagal, arritmias lentas (bradicardia sinusal, bloqueo auriculo-ventricular), arritmias rápidas (taquicardia ventricular), por acción de medicamentos ( $\alpha$ bloqueador)
Síntomas neurológicos: afasia, hemiplejía, isquemia cerebral transitoria	Enfermedad vascular cerebral

(dato de insuficiencia cardíaca congestivo-venosa), aumento de volumen de la glándula tiroides, en el hueco supraesternal un latido vigoroso señala dilatación aórtica o eretismo cardíaco.

En el tórax se debe buscar la situación del latido apexiano, aumento en la intensidad del componente aórtico del segundo ruido cardíaco, galopes y soplos cardíacos. En la exploración pulmonar investigar si hay derrames pleurales y estertores pulmonares.

En el abdomen descartar la existencia de masas renales y de aneurisma aórtico, buscar soplos sugerentes de enfermedad renovascular.

En las extremidades verificar los pulsos, la temperatura y la coloración. El edema puede ser de origen cardíaco o renal (cuadro 2.1).

#### **EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE**

La mayoría de los pacientes no requiere una extensa investigación de laboratorio y gabinete.

Los exámenes de laboratorio deben realizarse con tres objetivos: investigar el impacto del proceso hipertensivo en diferentes órganos de choque, detectar causas probables de hipertensión secundaria y determinar la existencia de otros factores de riesgo,

**Cuadro 2.2.** Recomendaciones para la medición correcta de la presión arterial

<i>Factor</i>	<i>Recomendaciones</i>
Condiciones	El sujeto no debe consumir productos con cafeína (café, té o refrescos de cola) en la hora previa al registro, ni fumar o hacer ejercicio intenso media hora antes; deberá reposar de preferencia sentado, por lo menos cinco minutos antes, sin que tenga deseos de orinar o defecar. El ambiente que rodee al paciente debe ser relajado y tranquilo.
Posición	El paciente deberá estar sentado, con el brazo desnudo, con el punto medio del mismo a la altura del corazón, las piernas descruzadas y sus músculos relajados. En la primera evaluación, la presión arterial deberá medirse en ambos brazos y, ocasionalmente, en el muslo. La toma debe hacerse con el paciente sentado, acostado y de pie, con la intención de descubrir cambios posturales significativos.
Equipo	El esfigmomanómetro de mercurio* es el indicado, el aneroide calibrado es buena opción, sobre todo por ser fácilmente transportable. Los aparatos electrónicos, por ahora no son confiables y no se recomiendan. El brazalete debe tener para los adultos una anchura de 13 a 15 cm y un largo de 24 cm; los sujetos corpulentos 17 y 32 cm; los lactantes 3 y 5 cm; los preescolares 5 y 8 cm y los escolares 8 y 13 cm.
Técnica	El observador deberá mirar a la altura del menisco de la columna de mercurio. Debe asegurarse que coincida con el cero de la escala antes de la inflación. Situar el manguito sobre la arteria humeral, colocando el borde inferior a 2 cm por arriba del pliegue del codo. Mientras se palpa la arteria radial se infla rápidamente el manguito hasta que el pulso desaparece, para determinar palpatoriamente el nivel de la presión sistólica. Desinflar de nuevo el manguito, colocar la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral, por fuera del manguito. Inflar rápidamente el manguito 30 ó 40 mmHg más arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y desinflarlo a una velocidad de 2 mmHg por segundo.** La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y el quinto y último de la diastólica. Los valores deben expresarse en números pares. La medición debe repetirse a los 30 segundos y se deben anotar los valores promedio.

\* Por razones ecológicas, los manómetros mercuriales ya no se fabrican. Los nuevos de tipo digital, aprobados por las agencias de salud de Estados Unidos y Europa, serán los apropiados en el futuro.

\*\* Cuando se baja la columna más rápido, en caso de frecuencia cardiaca  $\leq 60$  por minuto o de arritmias, puede haber un margen de error  $> 3$  mmHg.

**Cuadro 2.3.** Clasificación oftalmoscópica de la hipertensión arterial sistémica. Keith, Wagener y Baker

Grado I	Cambios retinianos con constricción arteriolar (adelgazamiento de las arterias y aumento del brillo)
Grado II	Constricción arteriolar más acentuada y cruces arteriovenosos compresivos (signo de Gunn)
Grado III	A lo anterior se agregan exudados algodonosos y hemorragias
Grado IV	A lo anterior se agrega edema de papila

**Cuadro 2.4.** Exámenes de laboratorio y gabinete para estudio del hipertenso

<i>Indispensables</i>	<i>Opcionales</i>	<i>Especiales</i>
Hemoglobina y hematócrito	Monitoreo ambulatorio de la presión arterial	Por hipertensión complicada: estudios de corazón, riñón, cerebro
Glucosa sanguínea	Radiografía PA de tórax	
Creatinina	Ecocardiograma	Por sospecha de causa secundaria: catecolaminas, renina, aldosterona, células LE, factor reumatoide, arteriografías, tomografías, resonancia magnética, etc.
Perfil de lípidos: colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos	Ultrasonido abdominal y vascular	
Ácido úrico	Microalbuminuria (en pacientes diabéticos)	
Potasio sérico	Proteína C reactiva (en pacientes con síndrome metabólico)	
Examen general de orina		
Electrocardiograma		

**Cuadro 2.5.** Pacientes que requieren evaluación por el especialista y estudios especiales

1. Inicio de la hipertensión antes de los 20 o después de los 50 años.
2. Cifras igual o mayores a 180/110 mmHg.
3. Evidencia de daño a órgano de choque (retinopatía, creatinina mayor de 1.5 mg/dL, síndromes coronarios).
4. Sospecha de causa secundaria (soplos abdominales, tirotoxicosis).
5. Pobre respuesta terapéutica.

como: dislipidemia, diabetes o hipertrofia ventricular, en general son pocos los estudios indispensables (cuadro 2.4).<sup>1,2</sup>

Los pacientes que requieren ser enviados al segundo nivel de atención o al especialista se enumeran en el cuadro 2.5.

**REFERENCIAS**

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003;289:2560-72.
2. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
3. Velázquez-Monroy O, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, y col. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
4. Consenso en obesidad en México. Funsalud, 1998.
5. Tapia CR, Velázquez MO, Lara EA, Sánchez CCP y col. Manual para la prevención, promoción de la salud y tratamiento de la obesidad, 2004, Secretaría de Salud.
6. Keith N, Wagener H. The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med* 1928;41:141-88.

## Capítulo 3

### Tratamiento

Ernesto Germán Cardona Muñoz (coordinador), Jaime Carranza Madrigal, Héctor Hernández y Hernández

**E**l objetivo del tratamiento es evitar la expresión de la enfermedad, reducir las complicaciones causadas por ella e incrementar la duración y calidad de la vida. Si bien la mayor ventaja por la reducción del riesgo relativo se obtiene con el logro de las metas de presión arterial, se requiere ver al individuo como un todo e intervenir en forma global los factores de riesgo y las enfermedades coexistentes para obtener el máximo provecho.

#### **POR QUÉ TRATAR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

La hipertensión arterial sistémica es la causa de más prevalencia que explica la mayor parte de los eventos responsables de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

La reducción del riesgo relativo de eventos fatales y no fatales, al comparar los pacientes tratados vs los no

tratados o con tratamiento placebo es la justificación más poderosa para tratar la hipertensión arterial sistémica, como se muestra en el cuadro 3.1.

El tratamiento de la hipertensión arterial debe individualizarse con base no sólo en los valores de la presión arterial, sino de acuerdo con el nivel de riesgo de cada paciente, para lo cual debe considerarse la relación entre los valores de la presión arterial, los factores de riesgo cardiovascular asociados y la coexistencia de otros padecimientos (cuadro 1.3 del capítulo 1).

#### **A QUIÉN TRATAR**

El tratamiento de la hipertensión arterial sistémica debe tener como pilar a los procesos educativos, que lleven al paciente en particular, a su familia y a la sociedad en lo general a adoptar estilos de vida sana, puesto que las ventajas de llevarla son evidentes y son

el único recurso realmente útil para poder modificar la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones, con el mejor costo-beneficio (cuadros 3.2 y 3.3).

Cuando el estilo de vida de un individuo no reúne los criterios de “vida sana” se debe recomendar, asesorar y vigilar el cumplimiento de las modificaciones al estilo de vida que en cada individuo procedan, para evitar la aparición de la enfermedad y, en caso de exis-

tir, evitar el daño orgánico y disminuir la morbilidad y mortalidad e incrementar la esperanza y la calidad de vida de la población.

En los individuos de bajo riesgo cardiovascular el estilo de vida sana puede utilizarse como maniobra única de intervención.

En los pacientes de riesgo bajo o moderado que no hayan alcanzado su meta de presión arterial después de haberse apegado a un estilo de vida sana, y en to-

**Cuadro 3.1.** Impacto del tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en la morbilidad y mortalidad. Modificado de la referencia 1

	<i>Hipertensión arterial sistémica sistólica y diastólica</i>		<i>Hipertensión arterial sistémica sistólica aislada</i>	
	<i>Reducción del riesgo relativo</i>	<i>p</i>	<i>Reducción del riesgo relativo</i>	<i>p</i>
<b>Mortalidad</b>				
Cardiovascular	- 21 %	< 0.001	- 18 %	< 0.01
Total	- 14 %	< 0.01	- 13 %	< 0.02
<b>Eventos fatales y no fatales</b>				
EVC	- 42 %	< 0.001	- 30 %	< 0.001
Coronarios	- 14 %	< 0.01	- 23 %	< 0.001

**Cuadro 3.2.** Modificaciones del estilo de vida

Deben ser permanentes y recomendados a la población general como la única medida real de prevención primaria.

Se considera estilo de vida sana cuando se cumplen los siguientes enunciados:

Mantener el peso corporal en rangos normales.

Realizar actividad física dinámica (aeróbica) en forma regular, al menos 30-45 minutos continuos 4 a 5 veces por semana.

Ingestión de sodio menor a 6 g/día; aun cuando sólo 50% de los hipertensos son sensibles a la sal.

Evitar o restringir la ingestión de alcohol a no más de dos onzas de bebidas destiladas, dos vasos de vino de preferencia tinto o dos botellas de cerveza al día.

Evitar o suprimir el tabaquismo activo y pasivo (aunque se carece de demostración de causalidad con la hipertensión arterial, sí potencia su capacidad para producir daño orgánico y eventos cardiovasculares mayores cuando coexisten).

Dieta rica en potasio (si no hay daño renal).<sup>2</sup>

Evitar el estrés sostenido

**Cuadro 3.3.** Impacto de las modificaciones del estilo de vida sobre los valores de presión arterial

<i>Intervención</i>	<i>Reducción de la presión sistólica</i>
Reducción del 10% del peso (en obesos) <sup>3-6</sup>	5 - 20 mmHg
Dieta rica en fibra, frutas y vegetales y pobre en grasas saturadas <sup>7,8</sup>	8 - 14 mmHg
Ejercicio dinámico (aeróbico) programado al menos 30 minutos/día, cinco veces por semana <sup>9,10</sup>	4 - 9 mmHg
Reducción de la ingestión de sodio (sal) a no más de 6 g de cloruro de sodio por día <sup>11,12</sup>	2 - 8 mmHg
Moderar la ingestión de alcohol a no más de 30 mL/día de etanol (sólo si se acostumbra). <sup>13</sup>	2 - 4 mmHg

dos los de riesgo alto y muy alto, se requiere indicar tratamiento farmacológico. El cuadro 3.4 muestra, en forma general, a quién debe prescribirse tratamiento farmacológico, de acuerdo con su nivel de riesgo.

### METAS TERAPÉUTICAS

Cifras de presión arterial en población de bajo riesgo < 140/90 mmHg.

Pacientes de alto riesgo (incluyendo diabetes mellitus aún la no complicada) < 130/80 mmHg.<sup>14-17</sup>

Con daño renal o proteinuria < 120/75 mmHg.<sup>18</sup>

Aceptar que siempre es mejor la máxima reducción tolerada de la presión arterial y la supresión o control de los factores de riesgo y de las condiciones clínicas asociadas.<sup>1</sup>

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

#### Recomendaciones generales

1. Siempre recomendar un estilo de vida sana.
2. Realizar la disminución lenta y progresiva de la presión arterial.
3. Utilizar dosis bajas de fármacos que permitan su efecto óptimo y reducir al máximo sus efectos colaterales.
4. Esperar un mínimo de cuatro semanas para evaluar la respuesta terapéutica efectiva antes de modificar la terapia antihipertensiva.
5. Si no se logra el objetivo terapéutico con las dosis recomendadas, combinar con otro fármaco, de otro grupo farmacológico.
6. Si no hay respuesta terapéutica o no fue tolerado, cambiar a otro grupo farmacológico.

7. Si no se logra el control con dos medicamentos deberá agregarse un tercero.

8. Utilizar preferentemente medicamentos de acción prolongada con efectos cercanos a las 24 horas.

9. Prescribir el medicamento antihipertensivo que por sus efectos farmacológicos adicionales beneficie más a cada paciente en particular.

#### Estrategia

Deben alcanzarse la meta y los objetivos terapéuticos, aunque se requiera utilizar dos o más fármacos. En la mayoría de los pacientes no se logra la meta con monoterapia y más del 30% de los pacientes requieren tres fármacos para lograr su meta.<sup>19</sup>

#### Tratamiento inicial

Es importante considerar las condiciones individuales de cada paciente para la selección del antihipertensivo inicial, tales como: nivel de riesgo, padecimientos concomitantes, uso de otros medicamentos, riesgo de efectos adversos y el costo del tratamiento.

Se puede iniciar con un diurético, un beta-bloqueador, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un calcioantagonista o un antagonista selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II, todos ellos igualmente efectivos en cuanto al control de las cifras de presión arterial y sin diferencias significativas en pacientes de bajo riesgo.

Al inicio deberán prescribirse las dosis terapéuticas más bajas y mantenerse durante 8 a 12 semanas, antes de incrementarlas, cambiar o agregar otro medicamento. Es preferible la administración del tratamiento en una o dos tomas al día, ya que esto contribuye al apego.

**Cuadro 3.4.** Guía general del plan terapéutico de acuerdo con el nivel de riesgo del paciente hipertenso

Nivel de riesgo	Tratamiento o intervención
Bajo	Modificar las desviaciones en el estilo de vida sana. No emplear fármacos de inicio.
Moderado	Modificar las desviaciones en el estilo de vida sana. Monitoreo de la presión arterial y factores de riesgo por tres meses. Si no logra su meta, iniciar el tratamiento farmacológico
Alto y muy alto	Modificar las desviaciones en el estilo de vida sana. Iniciar el tratamiento farmacológico de inmediato.

**Recomendaciones preferenciales (si no hay contraindicación)**

En el caso de pacientes de riesgo medio y alto deberán considerarse los factores de riesgo asociados o sus condiciones comórbidas; para estos casos existen algunas indicaciones preferenciales.

1. IECA o ARA II en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus disminuyen la resistencia a la insulina. Los IECA, ARA II, junto con calcioantagonistas de acción prolongada, previenen la expresión clínica de nuevos casos de diabetes.<sup>20-24</sup>

2. IECA, ARA II e indapamida en pacientes con proteinuria, porque reducen la progresión del daño renal y retrasan la necesidad de diálisis.<sup>25-31</sup>

3. IECA o ARA II en los pacientes con disfunción ventricular sistólica aún asintomática.<sup>32-34</sup>

4. IECA e indapamida en hipertrofia ventricular izquierda (aun cuando todos los grupos farmacológicos han demostrado regresión de hipertrofia ventricular, los IECA son los que tienen mayor grado de regresión en menor tiempo).<sup>35-40</sup>

5. Beta bloqueadores en los pacientes con cardiopatía isquémica, especialmente con infarto con onda Q, hiperactividad adrenérgica y/o disfunción ventricular izquierda.<sup>41-46</sup>

6. Diuréticos y calcioantagonistas del tipo de las dihidropiridinas de acción prolongada en pacientes ancianos o con hipertensión sistólica aislada.<sup>47-50</sup>

7. Bloqueadores  $\alpha$ -1 en pacientes con hipertrofia prostática.

Cuando los recursos son limitados debe considerarse la relación costo-beneficio del tratamiento, utilizando medicamentos económicos en los pacientes de bajo riesgo,<sup>51,52</sup> situación que permitirá destinar más recursos al tratamiento de los pacientes con alto riesgo (cuadro 3.5).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES GENERALES**

El cuadro 3.6 resume las principales precauciones y contraindicaciones de los fármacos antihipertensivos más comúnmente utilizados en nuestro medio.

**Tratamiento subsiguiente**

Después que se consigue el control y la estabilización de la presión arterial en la meta terapéutica podrá

ajustarse el tratamiento al menor número de fármacos y las dosis mínimas necesarias para mantener las cifras deseadas.

Es importante resaltar que el tratamiento es de por vida y que la estabilización de la presión arterial con el tratamiento puede llevar meses.

**Cuadro 3.5.** Costo-beneficio del tratamiento antihipertensivo en relación con el nivel de riesgo

Nivel de riesgo	NNT para evitar un evento cardiovascular
Alto	~ 30
Medio	~ 80
Bajo	~ 350

NNT = número de pacientes que requieren tratamiento para evitar un evento.

Si después de tres a cuatro semanas de tratamiento con buen apego al mismo no se alcanzan las metas establecidas, deberá ajustarse el tratamiento, o antes en pacientes de alto riesgo o cuando sobrevengan efectos colaterales inaceptables, de acuerdo con las siguientes opciones:

1. Agregar el segundo fármaco de otra clase; el diurético es la opción preferente.
2. Sustituir el medicamento por otro, de otro grupo o mecanismo de acción.
3. Incrementar la dosis del fármaco inicial hasta los niveles recomendados.
4. En caso necesario prescribir tres o más fármacos, en general a dosis terapéuticas bajas, hasta lograr la meta.

**HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA**

Es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria o cerebrovascular superior a la hipertensión diastólica aislada o la hipertensión arterial sistémica sistolo-diastólica.<sup>49,53-56</sup>

La meta del tratamiento es la reducción gradual y paulatina de la presión a menos de 140 mmHg, reduciendo la presión del pulso (presión arterial sistólica menos presión arterial diastólica), a menos de 50 mmHg.

Cuando se observa en jóvenes obedece generalmente a un estado hiperdinámico por hiperactividad adrenérgica, en esos casos debe preferirse el uso de beta bloqueadores.

**Cuadro 3.6.** Precauciones y contraindicaciones de los antihipertensivos

<i>Fármacos</i>	<i>Precauciones</i>	<i>Contraindicaciones</i>
$\alpha$ bloqueadores	Hipotensión ortostática	ICC
$\alpha$ metildopa	Depresión	Daño hepático
Verapamilo	ICC Constipación	Bloqueo A-V ICC
Dihidropiridinas	Migraña Constipación	Intolerancia al fármaco
Diuréticos Tiazidas Bloqueador receptores de aldosterona	Embarazo	Gota Insuficiencia renal Hipercaliemia
$\beta$ bloqueadores	Neumopatía obstructiva crónica Intolerancia a la glucosa Deportistas	Bradicardia de < 50 x' Bloqueo A-V de segundo grado o mayor. Asma Fenómeno de Raynaud
IECA o ARA-II		Embarazo Estenosis renal bilateral Hipercaliemia

IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA-II = antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina-II, ICC = insuficiencia cardiaca crónica. Modificado de las referencias 1 y 52.

En el anciano conviene preferir los diuréticos o los calcioantagonistas.

**Ajuste o reducción de la terapéutica**

La hipertensión arterial sistémica es un padecimiento que requiere tratamiento de por vida y eso hace que se requieran evaluaciones y ajustes periódicos, en promedio cada tres meses.

**Combinación de medicamentos**

La mayoría de los pacientes requerirá dos o más medicamentos para alcanzar la meta antihipertensiva. En general, la combinación más efectiva es la que combina medicamentos a dosis bajas y con diferente mecanismo de acción. Esto permite tener sinergia en su efecto antihipertensivo, reducir los mecanismos homeostáticos capaces de bloquear el efecto de fármacos individuales y minimizar sus efectos indeseables particulares.

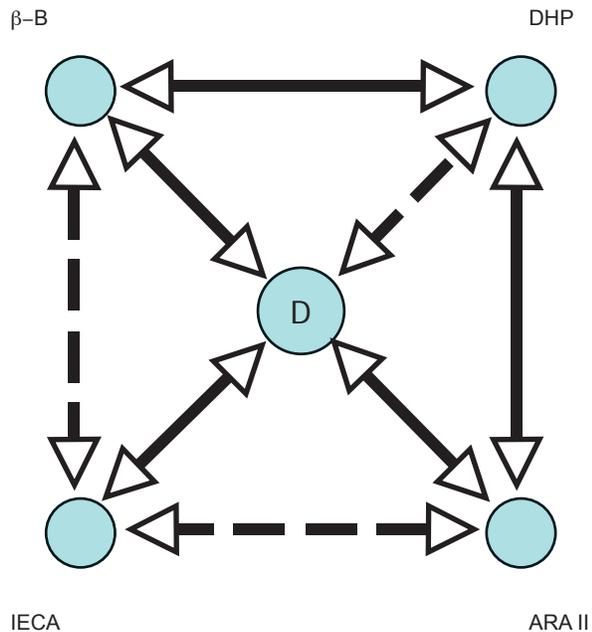
Siempre que no exista contraindicación deberá considerarse la adición de un diurético como primer fármaco a combinar, agregado al tratamiento inicial prescrito (figura 3.1).

**HIPERTENSIÓN RESISTENTE**

La hipertensión arterial sistémica es resistente cuando a pesar del manejo adecuado y apego al tratamiento, no se alcanza la meta de presión arterial. Estos pacientes deberán remitirse al especialista en hipertensión.

Cuando se trata a un paciente con hipertensión resistente deben descartarse las principales causas que la condicionan:

1. Hipertensión reactiva (de bata blanca).
2. Tamaño inadecuado del brazalete para toma de la presión arterial.
3. Hipertensión secundaria.
4. Descontrol de alguna enfermedad coexistente (diabetes).
5. Progresión o aparición de enfermedad renal.
6. Ingestión excesiva de alcohol.
7. Incremento de peso.
8. Ingestión excesiva de sal.
9. Ingestión de fármacos pro-hipertensivos (antidepresivos, antigripales, anfetaminas, etc.).



**Figura 3.1.** Representación esquemática de las combinaciones terapéuticas más utilizadas. Las flechas continuas indican las combinaciones más recomendadas. D = diurético (tiazidas); β-B = betabloqueador; DHP = calcioantagonista dihidropiridínico; IECA = inhibidor de la ECA; ARA II = antagonista del receptor de AT1 de la AG-II.

**FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS (CUADRO 3.7)**

**Diuréticos**

A dosis pequeñas, los diuréticos conservan su eficacia como antihipertensivos y, además, reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular, particularmente en ancianos y pacientes diabéticos. Son capaces de reducir la masa ventricular izquierda; algunos, como la indapamida, favorecen la liberación de factores relajantes endoteliales.

Además de ser baratos, incrementan el efecto de otros fármacos antihipertensivos al combinarse con ellos.

**β bloqueadores adrenérgicos**

Son particularmente útiles en hipertensos con angina de esfuerzo, taquiarritmias e infarto previo y a dosis bajas en insuficiencia cardiaca crónica, en sujetos con

síntomas de ansiedad, temblor esencial y migraña. Deben prescribirse con cuidado en sujetos con dislipidemias, síndrome metabólico, neuropatía diferente al asma, bradicardia menor de 50 por minuto o disfunción ventricular sistólica severa.

**Inhibidores de la ECA**

Son bien tolerados, sin efectos indeseables sobre los lípidos séricos o el metabolismo de la glucosa; incluso pueden mejorar la sensibilidad a la insulina. Han demostrado reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por sus efectos nefro y cardioprotectores son útiles en hipertensos con insuficiencia cardiaca e hipertrofia ventricular izquierda, así como en diabéticos tipos 1 y 2 con o sin proteinuria.

Sus efectos indeseables más comunes son: tos, hipercalemia y, en muy raras ocasiones, eritema, edema angioneurótico y disgeusia. Están contraindicados en mujeres embarazadas, en casos de hipertensión renovascular bilateral o en estenosis de la arteria renal con riñón único.

**Calcioantagonistas**

Reducen la ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión esencial no complicada o con hipertensión sistólica aislada del anciano y en el subgrupo de pacientes diabéticos.

No se recomienda utilizar las presentaciones farmacéuticas de vida media corta, en virtud de que producen descensos bruscos y aumentan la variabilidad de la presión arterial, condiciones relacionadas con incremento de eventos cardiovasculares. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos de acción prolongada son los antihipertensivos que más rápido bajan la presión arterial.

**α<sub>1</sub> bloqueadores adrenérgicos**

Su prescripción está limitada por sus efectos adversos y por la aparición frecuente de tolerancia farmacológica. Tienen efectos favorables sobre los lípidos y la hiperplasia prostática. No se recomiendan en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva.

**Agentes con acción central**

La α-metildopa es particularmente útil e inocua en el manejo de la hipertensión durante el embarazo. La reserpina está prácticamente en desuso.

**Cuadro 3.7.** Características principales de los agentes antihipertensivos más utilizados

	Diuréticos	Agentes de acción central	$\alpha_1$ bloqueadores	$\beta$ bloqueadores	IECA	Calcioantagonistas	ARA II
Efecto hemodinámico	Inicial de volemia Resistencias periféricas	Gasto cardiaco ↓	Vasodilatador periférico	Gasto cardiaco ↓	Vasodilatador periférico	Vasodilatador periférico	Vasodilatador periférico
Efectos colaterales Clínicos	Debilidad Palpitaciones	Sedación, depresión Boca seca Hipotensión ortostática	Hipotensión ortostática Mareo postural	Broncoespasmo Fatiga Enmascaramiento hipoglucemia	Tos, disgeusia Eritema Edema angio-neurótico	Bochornos Edema de Msls Cefalea Palpitaciones Constipación	Eritema Edema angioneurótico
Paraclínicos	Hipocaliemia Colesterol Triglicéridos Resist. a insulina Acido úrico	Síndromes autoinmunitarios		Colesterol Triglicéridos Resistencia a la insulina	Leucopenia	Bolqueo AV (verapamilo)	
Contraindicaciones	Hipovolemia	Hipotensión ortostática Hepatopatía (metildopa)	Hipotensión ortostática	Asma Bradicardia Bloqueo AV	Embarazo HAS renovascular bilateral o en riñón único con estenosis	Dihidropiridinas de acción corta	Embarazo HTA renovascular bilateral o en riñón único con estenosis
Precauciones	Hipocaliemia Hiperuricemia Uso de digital	Síndrome de supresión	Tolerancia	Diabetes tipo 1 Espasmo coronario Insuficiencia cardiaca aguda Enfermedad vascular periférica EPOC. Síndrome de supresión brusca	Insuficiencia renal Enfermedad renovascular Hipercaliemia	Insuficiencia cardiaca (Verapamilo y diltiazem)	Insuficiencia renal Hipercaliemia
Ventajas	Costo En ICC En ancianos Sinergia con otros grupos	No afectan lípidos No retienen H <sub>2</sub> O Reducen HVI En el embarazo (metildopa)	No deterioran el gasto cardiaco En la hipertrofia prostática No sedación Mejoran el perfil de lípidos	Reducen los eventos coronarios En la ansiedad En la angina Con glaucoma En temblor distal	Sin efectos en el SNC ICC	En ancianos Mayor respuesta en mexicanos a las dihidropiridinas	Sin efectos en el SNC En ICC Neuroprotección Reduce la HVI

**Abreviaturas:** ECA = enzima convertidora de angiotensina; RP = resistencias periféricas; AV = aurículo ventricular; IC = insuficiencia cardiaca. SNC = sistema nervioso central; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; DHP = dihidropiridínicos.

### Vasodilatadores de acción directa

La hidralazina sólo se recomienda en la hipertensión inducida por el embarazo.

### Antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina II

Comparten las ventajas de los IECA. Sus ventajas en cuanto a preservación de la función renal están demostradas, sobre todo en pacientes diabéticos, en la función ventricular de pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca clínica o disfunción ventricular asintomática. Sus efectos indeseables son similares al placebo, sin repercusión en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos. En pacientes con hipertensión arterial sistémica reducen la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus. Al igual que los IECA están contraindicados en mujeres embarazadas.

### REFERENCIAS

- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2003;21:1011-53.
- He J, Whelton PK. What is the role of dietary sodium and potassium and hypertension and target organ injury? *Am J Med Sci* 1999;317:152-59.
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA. Sodium Reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older people: a randomized controlled trial of non-pharmacologic intervention in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-46.
- He J, Whelton PK, Appel LJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35:544-49.
- Leiter LA, Abbott D, Campbell NRC. A recommendation on obesity and weight loss. *CMAJ* 1999;160(suppl 9):S7-S11.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM. Long-term weight loss and changes in results of the trials of hypertension prevention, Phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM. For the DASH-Sodium collaborative Research Group. Effects of blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
- Margwets BM, Beilin MJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomized controlled trial. *BMJ* 1986;293:1468-73.
- Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension. *An update Sport Med* 2000;30:193-206.
- Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001;33(suppl):S484-S492.
- Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000;35:858-63.
- Volver WM, Sacks FM, Ard J. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.
- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LJ. Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-17.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principals results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-american and white men: 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293-98.
- Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997;29:641-50.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: what guidance for recent randomized controlled trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-110.
- National Kidney Foundation Guidelines. K/DOQ1 clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 2):S1-S24.
- Hansson L, Zanchetti A. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial infarction, and Stroke in High-Risk Patients. *N Engl J of Medicine* 2000;342:145-53.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-86.
- Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-Amilozide in Hypertensive Diabetics and Nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-36.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Herat Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Brown MJ. Implications from hypertension outcome trials for the management of patients with hypertension and diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003;3:245-51.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-16.
- Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G. Successful blood pressure control in the african-american Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-42.

27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to Type-2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345:851-60.
28. Brenner BM, Cooper ME. From the REENAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type-2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-69.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59.
30. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with Type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-110.
31. Marre M, Fernandez M, García-Puig J, Halabe A, Hermansen K, Ionescu-Tirgoviste C, Jermendy G, et al on behalf of the Investigators; NESTOR Study Group. Value of NatriLix SR in Hypertensive Type 2 diabetics patients with microalbuminuria. *J Hypertension* 2002;20(S4):S338.
32. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
33. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M. Long term ACE-inhibitors therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction. A systematic overview of data for individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
34. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-87.
35. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Matterson BJ, for the Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997;95:2007-14.
36. Debereux RV, Palmieri V, Sharpe N. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248-54.
37. Cuspide C, Muiesan ML, Valagussa L, on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293-300.
38. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG. Effects of Losartan and Atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile and patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-64.
39. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Debereux RV. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
40. Gosse P, Dubourg O, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-75.
41. Freemantle N, Cleland J, Young P.  $\beta$ -blockade after myocardial infarction. Systematic review and regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-37.
42. Doughty R, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:560-65.
43. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16.
44. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
45. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprostol Study II. (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
46. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
47. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatments in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
48. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al. For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
49. Staessen J, Wong JG. Benefit of antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Eur Heart J. Suppl* 1999;1(SP):P3-P8.
50. Emeriau JP, Knauf H, Ocon Pujadas J, Callvo-Gomez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C, on behalf of the European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipino 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001;19 (2):343-50.
51. World Health Organization. The World Health Report 2002: Risk to Health 2002 Geneva: World Health Organization.
52. WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
53. Amery A, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Dollery CT. European Working Party on high blood pressure in the elderly. *Am J Med* 1991;90; (suppl 3): 1S-64S.
54. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:1681-91.
55. Wang JG, Liu G, Wang X, Zhang S, et al. Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China trial. *J Hum Hypertens* 1996;10:735-742.
56. Leonetti G. Clinical positioning of Indapamide Sustained Release 1.5 mg in Management Protocols for Hypertension. *Drugs* 2000;59(S2):27-38.

## Capítulo 4

### Urgencias hipertensivas. Definiciones. Fármacos antihipertensivos

José Navarro Robles (coordinador), Jesús Salvador Valencia Sánchez, Enrique Gómez Álvarez, Roberto Arriaga Nava

Entre 1.0 a 2.0% de los pacientes con hipertensión arterial sistémica llegan a tener urgencia hipertensiva; ésta es más frecuente en el hombre de raza negra y entre los grupos de edad de 40 a 50 años. Las complicaciones son más graves en los normotensos previos. El retraso en el tratamiento, o la caída brusca de la tensión arterial, favorece el daño al órgano blanco.

#### DEFINICIONES

##### Hipertensión descontrolada

Es la elevación sostenida de las presiones arteriales diastólicas, sistólicas o ambas, con manifestaciones menores de daño agudo a órgano(s) blanco (cuadro 4.1), atribuible al descontrol hipertensivo, o por la coexistencia de indicadores clínicos de riesgo (cuadro 4.2). El control de la presión arterial debe realizarse en un tiempo no mayor a 12 horas.

##### Urgencia hipertensiva

Es la elevación sostenida de la presión arterial diastólica, sistólica o ambas, acompañada de manifestaciones mayores de daño a órgano(s) blanco, atribuible al descontrol hipertensivo, como: encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, infarto agudo de miocardio (cuadro 4.3), independientemente de los indicadores clínicos de riesgo. Requiere reducción inmediata de la presión arterial. Se procurará evitar la caída excesiva de la presión arterial.

##### Factores predisponentes (cuadro 4.4)

La práctica diaria ha demostrado que el factor predisponente más frecuente es la trasgresión medicamentosa, hasta la suspensión. Por ello se hace indispensable la relación médico-paciente con miras a obtener mejor aquiescencia de parte del enfermo y sus familiares. Se recomienda consultar las causas

**Cuadro 4.1.** Manifestaciones menores de daño a órgano blanco

Sistema nervioso central	Cefalea, acúfenos, fosfenos, mareo
Cardiovasculares	Cuarto ruido
Riñón	Proteinuria
Oftálmica	Retinopatía

de hipertensión arterial resistente en el capítulo de tratamiento de la hipertensión arterial.

#### TRATAMIENTO

Se procurará evitar la caída excesiva de la tensión arterial que pueda precipitar la isquemia cerebral, renal o coronaria. Se deberá reducir la presión arterial media (PAM), no menos de 15% ni más del 25%.<sup>1</sup>

Cálculo de la presión arterial media:

$$PAM = \frac{PAS + 2(PAD)}{3}$$

donde:

PAM = presión arterial media

PAS = presión arterial sistólica

PAD = presión arterial diastólica

#### Recomendaciones

Descontrol hipertensivo:

a) Colocar al paciente en reposo, en un área oscura y tranquila, durante 15 a 30 minutos y registrar nuevamente la presión arterial.

b) Iniciar o ajustar el tratamiento por vía oral, que deberá ser individualizado y combinado con medicamentos de acción relativamente rápida.

c) El paciente debe mantenerse en observación hasta obtener control de la presión arterial.

#### Urgencia hipertensiva

a) Tratamiento por vía endovenosa.

**Cuadro 4.2.** Indicadores clínicos de riesgo

Antecedentes de	Cardiopatía isquémica o daño miocárdico Enfermedad vascular cerebral de menos de seis meses Riñón único Aneurisma aórtico o de vasos cerebrales
Uso de anticoagulantes o diátesis hemorrágica	
Embarazo	
Cirugía reciente (cuatro a ocho semanas)	Mayor: angiológica, cardíaca, renal o angiológica
Trasplante renal reciente (hasta ocho semanas)	

**Cuadro 4.3.** Manifestaciones mayores de daño a órgano blanco

Sistema nervioso central	Encefalopatía hipertensiva Hemorragia subaracnoidea o parenquimatosa Isquemia vascular aguda
Cardiovasculares	Insuficiencia cardíaca aguda Angina inestable o infarto agudo del miocardio Disección aórtica aguda
Riñón	Insuficiencia renal aguda
Oftálmica	Edema de papila
Vascular periférico	Enfermedad arterial periférica

*b)* Tratamiento específico de acuerdo con las condiciones de cada paciente.

*c)* La presión arterial deberá reducirse en un periodo menor a una hora.

*d)* El paciente debe hospitalizarse en una unidad de cuidados intensivos.

**Medidas no farmacológicas**

*1)* Reposo absoluto en fowler / semifowler.

*2)* Vena permeable.

a. Línea periférica

b. Catéter central

*3)* Manejo de la vía aérea

a. Sin insuficiencia respiratoria: catéter nasal con oxígeno (3 L/min)

b. Aumento leve a moderado del trabajo respiratorio: catéter retrofaríngeo, presión positiva intermitente (PRI) o presión positiva al final de la inspiración (CPAP), con mascarilla.

c. Inconsciente con aumento grave del trabajo respiratorio: intubación traqueal temprana y ventilación mecánica asistida.

*4)* Monitoreo electrocardiográfico.

*5)* Electrocardiograma de reposo de 12 derivaciones.

**Cuadro 4.4.** Factores predisponentes

Trasgresión de medicamentos antihipertensivos (la causa más frecuente)
Hipertensión renovascular
Eclampsia
Glomerulonefritis aguda
Feocromocitoma
Traumatismo craneoencefálico
Tumores secretores de renina
Enfermedad renal parenquimatosa
Quemaduras extensas
Esclerosis sistémica progresiva
Lupus eritematoso sistémico
Otras vasculitis
Fármacos: inhibidores de la MAO, anticonceptivos, antidepresivos tricíclicos, atropina, simpaticomiméticos, antiinflamatorios no esteroides, ergonovínicos.

*6)* Radiografía de tórax.

*7)* Ecocardiograma Doppler color.

*8)* Monitoreo de la presión arterial individualizado, se sugiere:

a. Basal después a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. Si el paciente es egresado debe realizarse determinación de la presión arterial en posición ortostática.

b. Línea arterial en casos de hipertensión de difícil control con hipotensión secundaria a tratamiento inicial.

c. Catéter de flotación en casos de edema agudo pulmonar con mínima respuesta al tratamiento médico.

9) Fondo de ojo, tratar de identificar cambios agudos.

10) Sonda vesical que asegure el drenaje urinario adecuado en pacientes inconscientes, con edema agudo pulmonar o insuficiencia renal aguda.

11) En todos los casos: laboratorio que incluya: química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), electrolitos séricos y examen general de orina. Otros estudios de acuerdo con cada caso en particular.

## FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

### Vía oral

#### *Nifedipino de acción rápida*

Recomendación 3 (contraindicada), evidencia A.

La administración sublingual del nifedipino de acción rápida (10 mg) se ha utilizado ampliamente para la reducción a corto plazo de las cifras de tensión arterial; no obstante, se han reportado efectos adversos graves con su empleo y, por otro lado, hay dificultad para controlar el grado de caída de la presión arterial, situaciones que hacen a este agente no indicado para el tratamiento de las urgencia hipertensiva.<sup>2-5</sup>

Los efectos adversos secundarios ocasionados por una caída súbita de la presión arterial en el tratamiento de la urgencia hipertensiva ocurren principalmente a través de tres mecanismos: 1) reducción inadecuada de la tensión arterial, 2) vasodilatación periférica que produce fenómeno de robo de ciertos lechos vasculares y 3) respuesta de taquicardia refleja y excesiva liberación de catecolaminas.<sup>3</sup>

El tratamiento por vía oral puede iniciarse o ajustarse con cualquiera de los grupos farmacológicos disponibles, de acuerdo con cada caso en particular. Se deben prescribir medicamentos de acción "relativamente inmediata" (20 a 30 min).

Entre las alternativas están: la administración de betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agonistas alfa<sub>2</sub> adrenérgicos o calcioantagonistas.<sup>6-8</sup>

El captopril por vía sublingual, masticado o molido no es útil para el tratamiento de la urgencia hipertensiva, ya que el inicio de su efecto es parecido al de la administración oral.<sup>6,8</sup>

Recomendación 3, evidencia C

### Vía endovenosa

#### *Nitroprusiato de sodio*

Recomendación 1, evidencia A

Vasodilatador directo arterial y venoso, sin efectos sobre el sistema nervioso central, la dilatación venosa disminuye el retorno venoso, resultando en una caída del gasto cardiaco a pesar del incremento en la frecuencia cardiaca, la dilatación arterial contrarresta el incremento de la resistencia periférica al caer el gasto cardiaco. Su acción es inmediata; dura de tres a cinco minutos; la tolerancia es rara.<sup>1,7,9,10</sup>

Dosis: para iniciar con 0.5 µg/kg/min, rango: 0.25-10 µg/kg/min.

Indicaciones: urgencia hipertensiva mayor.

Contraindicaciones: hipertensión arterial sistémica inducida por el embarazo.

Efectos colaterales: náusea, vómito, contracciones musculares (intoxicación por tiocianato y cianuros), cuando se administra por más de 72 horas.

Antídoto para intoxicación por tiocianatos: cianocobalamina y tiosulfato de sodio.

#### *Nitroglicerina*

Recomendación 1, evidencia A

Vasodilatador venoso, con efecto destacado sobre arterias coronarias de conductancia, por lo que es útil en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, asociadas con insuficiencia arterial coronaria. Su acción se obtiene entre dos a cinco minutos.

Dosis: 5 µg/min. Titular incrementos de 5.0 µg cada tres a cinco minutos, hasta obtener efecto hemodinámico (disminución de la tensión arterial sistólica 20 mmHg). Se requieren dosis altas para obtener la dilatación arterial.<sup>1,7,9,10</sup>

Límites: 5-100 µg/min.

Indicaciones: urgencia hipertensiva concomitante con infarto agudo del miocardio, angina y cualquier forma de insuficiencia ventricular izquierda, hipertensión en el posoperatorio de cirugía de revascularización.

Efectos colaterales: taquicardia, cefalea, vómito, metahemoglobinemia.

#### *Diazóxido*

Recomendación 1, evidencia A

Vasodilatador arterial que ha demostrado su utilidad en diversas formas de urgencias hiper-

tensivas. Inicia su acción en los primeros cinco minutos.<sup>1,7,9,10</sup>

Dosis: 50-100 mg en bolo cada 5 a 10 minutos, hasta el máximo de 300 mg.

Efectos colaterales: hipotensión, taquicardia, hiperglucemia, retención hídrica, agravamiento de la angina, evento vascular cerebral, infarto agudo del miocardio.<sup>1,7,8</sup>

#### *Verapamilo*

Recomendación 2, evidencia C

Vasodilatador arterial útil en casos de hipertensión concomitante con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, miocardiopatía restrictiva, síndrome isquémico coronario agudo, edema agudo pulmonar secundario a disfunción diastólica.<sup>11,12</sup>

Dosis: 0.075 a 0.15 mg/kg en cinco minutos e iniciar inmediatamente infusión en 250 mL de glucosa al 5.0% a velocidad de 0.005 mg/kg/min por hora.<sup>7,9</sup>

Indicaciones: urgencia hipertensiva asociada con disección aguda de aorta, posoperatorio de cirugía de revascularización.

Efectos colaterales: náusea, hipotensión.

#### *Esmolol*

Recomendación 2, evidencia C

Bloqueador adrenérgico beta de acción ultracorta, con acción inmediata en uno o dos minutos, con duración de acción entre 10 a 20 minutos.

Dosis: 200-500 µg/kg/min, posteriormente infusión de 50-100 µg/kg/min.

#### *Diuréticos*

Recomendación 3, evidencia C

En general, la urgencia hipertensiva cursa con disminución de volumen, presumiblemente secundaria a diéresis dependiente de la tensión y con reducción de hasta 25% del gasto cardiaco, por lo que no se han considerado como agentes terapéuticos en el tratamiento de la urgencia hipertensiva.

Su uso sólo está indicado en estado de hipervolemia, como en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>7</sup>

#### *Líquidos*

Recomendación 2, evidencia C

La administración de líquidos sólo está indicada en pacientes con hipotensión, presión venosa central (PVC) o presión capilar pulmonar (PCP) bajas, como efecto colateral del tratamiento farmacológico.

#### **Casos especiales**

a) Feocromocitoma: mesilato de fentolamina, 5-15 mg seguido de nitroprusiato o labetalol en dosis de 2 µg/min por vía endovenosa o 20 mg cada 10 minutos hasta un máximo de 80 mg.<sup>7</sup>

b) Eclampsia: hidralazina, 10 a 20 minutos, con duración de acción entre tres a ocho horas, repetir cada tres a ocho horas, a esta medida debe asociarse reposo en cama y sulfato de magnesio.<sup>9</sup>

#### **REFERENCIAS**

1. Ray WG. Management of hypertensive crises. JAMA 1991;266:829-35.
2. Palma AJA, Castañeda HG, Ponce MH, Chavez NA. Nifedipina: farmacocinética y adecuado uso terapéutico. Rev Med IMSS 1999;37(1):47-58.
3. Crossman E, Messerli F, Grodzicki T. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies. JAMA 1996;276:1328-31.
4. Furberg CB, Meyer VJ. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-31.
5. Semplicini A, Pessina A. Nifedipine for hypertensive emergencies. JAMA 1997;277:787-89.
6. Neal B, MacMahon S. The World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure-lowering treatments. Current Hypertens Reports 1999;1:346-56.
7. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-72.
8. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology: 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
9. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994;12:1335-38.
10. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. N Engl J Med 1990;323:1177-83.
11. Jerjes-Sánchez C, Martínez A, Arriaga R, Toledo C. Un modulador de los canales lentos de calcio antagonista por vía intravenosa para el tratamiento de la crisis hipertensiva. Rev Mex Cardiol 1992; 3(supl 1):12.
12. Verma SK, Dosi R, Kaushik K, Bordia A. Effect of intravenous infusion of verapamil in patients of severe hypertension. J Postgr Med 1990;36:5-8.

## Capítulo 5

### Hipertensión arterial en niños. Hipertensión arterial en el adulto mayor. Hipertensión en el embarazo

Luis Alcocer Díaz Barreiro (coordinador), Rodolfo Gordillo de Anda, Carlos Zamora González, Margarita Fernández López

#### HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS

**E**n México se han encontrado cifras de prevalencia para la hipertensión en niños que van del 1 al 10%.<sup>1</sup> El aumento de las tasas de obesidad en los niños y adolescentes mexicanos predice el aumento en las tasas de hipertensión. Se debe concientizar al médico general y al pediatra acerca de la necesidad de tomar rutinariamente la presión arterial en los niños, utilizando la técnica adecuada, con el niño tranquilo y con el brazalete adecuado. El ancho de éste deberá ser del 40% de la circunferencia del brazo, sin llegar a cubrir el pliegue antecubital<sup>2</sup> y tomando en cuenta, como en el adulto, las fases 1 y 5 de Korotkoff para medir la presión sistólica y diastólica, respectivamente (cuadro 5.1). La hipertensión arterial sistémica sistólica en niños es 3 a 8 veces más frecuente que la diastólica, pero no menos importante ya que con más frecuencia se asocia con hipertrofia ventricular izquierda.<sup>3</sup> En el recién nacido es aconsejable utilizar la técnica de "blanqueamiento" con la cual sólo se determina la presión sistólica, suficiente a esta edad. Este procedimiento no es de valor en casos de anemia e hipotermia.<sup>4</sup>

#### Definición

La hipertensión arterial sistémica en el niño consiste en la elevación de las cifras sistólicas o diastólicas (o ambas) por encima del percentil 95 para la edad y sexo en al menos tres tomas con intervalo de seis meses<sup>2</sup> (cuadro 5.2). La hipertensión arterial sistémica en el niño se clasifica por cifras, según su gravedad, en tres grupos (cuadro 5.3).

#### Causas

A diferencia de lo que sucede en el adulto, la hipertensión arterial sistémica en el niño es con más

frecuencia secundaria: en 71% se debe a enfermedad renal, en 10% a coartación de la aorta, en 5% a endocrinopatía, en 7% a enfermedades variadas, lo que suma 93% y sólo en 7% es de tipo esencial (figura 5.1).<sup>1</sup> El inicio súbito de la hipertensión arterial sistémica severa sugiere una posible causa renal, mientras que el inicio progresivo aunado a hiperuricemia sugiere disfunción endotelial e hipertensión arterial sistémica esencial.<sup>5,6</sup>

#### Detección y estudio

Al igual que en el adulto, la hipertensión arterial sistémica en el niño no produce síntomas por ella misma; sin embargo, se pueden encontrar los del padecimiento que la origina, como: debilidad, ataque al estado general, palidez, detención del crecimiento, dolor abdominal, disuria, poliuria u oliguria y edema concomitante con nefropatías. En algunas colagenopatías suele haber fiebre, mialgias, artralgias y edema; en el feocromocitoma puede haber cefalea, palpitaciones, sudoración excesiva y dolor abdominal.

En todo niño hipertenso debe realizarse una exploración física minuciosa en la que se consigne con precisión la toma de la presión arterial en las cuatro extremidades ya que la diferencia entre la de miembros superiores e inferiores sugiere coartación

**Cuadro 5.1.** Hipertensión arterial en niños. Metodología

<i>Edad</i>	<i>Anchura del brazalete (cm)</i>
Recién nacido	2.5 a 4
Lactante	4.0 a 6
Escolar	7.5 a 9
Adolescente	11.5 a 18

Tomado de: Pediatrics 1987;79:1.

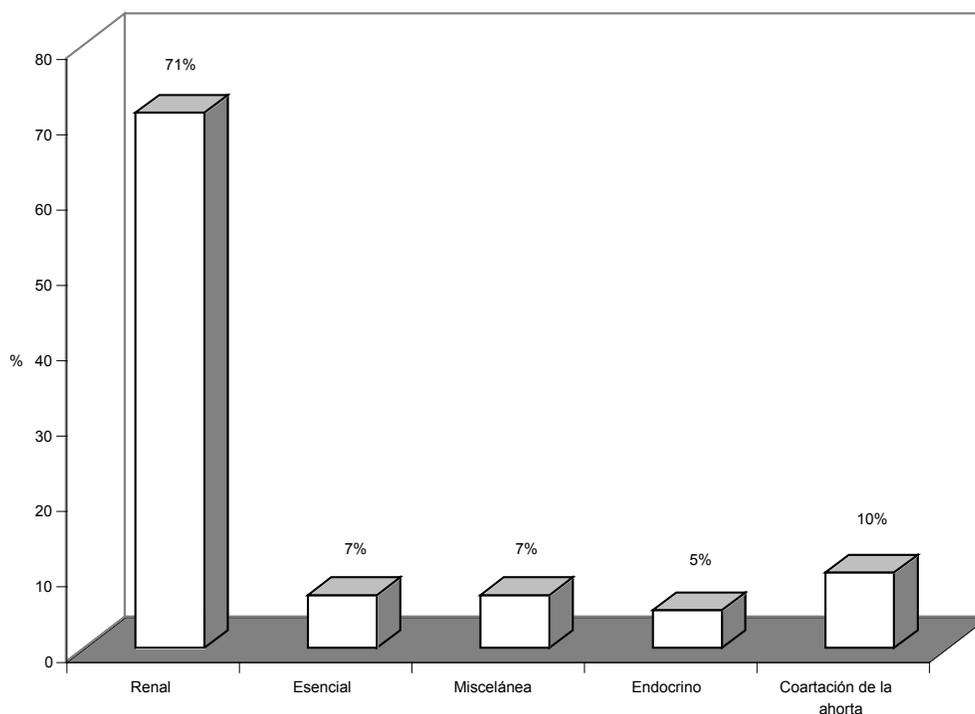


Figura 5.1. Causas de hipertensión arterial en niños. Fuente: *Pediatr Clin North Am* 1984; 4:1274.

Cuadro 5.2 Presión arterial por edad (percentil 90)

		Edad en meses												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Niños	PAS	87	101	106	106	106	105	105	105	105	105	105	105	105
	PAD	68	65	63	63	63	65	66	67	68	68	69	69	69
Niñas	PAS	76	98	101	104	105	106	106	106	106	106	106	105	105
	PAD	68	65	64	64	65	65	66	66	66	67	67	67	67

		Edad en años																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Niños	PAS	105	106	107	108	109	111	112	114	115	117	119	121	124	126	129	131	134	136
	PAD	69	68	68	69	69	70	71	73	74	75	76	77	77	78	79	81	83	84
Niñas	PAS	105	105	106	107	109	111	112	114	115	117	118	122	124	125	126	127	127	127
	PAD	67	69	69	69	69	70	71	72	74	75	77	78	78	81	82	81	80	80

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica.  
 Tomado de: *Pediatrics* 1987; 79: 1.

**Cuadro 5.3.** Clasificación de hipertensión en niños y adolescentes por grupo de edad (mmHg)

<i>Edad</i>		<i>Alta normal percentil 90-94</i>	<i>Hipertensión significativa percentil 95-99</i>	<i>Hipertensión grave percentil &gt; 99</i>
7 días	PAS		96-105	> 106
8-30 días	PAS		104-109	> 110
≤ 2 años	PAS	104-111	112-117	> 118
	PAD	70-73	74-81	> 82
3-5 años	PAS	108-115	116-123	> 124
	PAD	70-75	76-83	> 84
6-9 años	PAS	114-121	122-129	> 130
	PAD	74-7	78-85	> 86
10-12 años	PAS	122-125	126-133	> 134
	PAD	78-81	82-89	> 90
13-15 años	PAS	130-135	136-143	> 144
	PAD	80-85	86-91	> 92
16-18 años	PAS	136-141	142-149	> 150
	PAD	84-91	92-97	> 98

Adaptado del Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. Abreviaturas: PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica.

**Cuadro 5.4.** Antihipertensivos para uso oral en el niño

	<i>Presentación</i>	<i>Dosis diaria</i>	<i>Intervalo dosis</i>
<b>Vasodilatador</b>			
Hidralazina (Aapresolina)	10 mg	0.1 a 3 mg/kg	c/4 a 6 h
<b>Alfa estimulador central</b>			
Clonidina (Catapresan)	0.1, 0.2 mg	0.05 a 2.4 mg	c/8 a 12 h
<b>β bloqueador</b>			
Propranolol (Inderalici)	10, 40 mg	0.5 mg/kg/día	c/6 a 12 h
Metoprolol (Lopresor)	50, 100 mg	2 mg/kg/día	c/12 h
<b>Alfa bloqueador</b>			
Prazosin (Minipres)	1, 2 mg	5 mg/kg	c/6 a 8 h
<b>Inhibidores de la ECA</b>			
Captopril (Capotena)	25, 50 mg	Lactante: 0.15 a 0.3 mg/kg/día Niños: 0.3 a 0.5 mg/kg/día	c/6 a 8 h
Enalapril (Renitec)	5, 10, 20 mg	Lactante: 0.1 mg/kg/día Niños: 0.5 mg/kg/día	c/12 a 24 h

**Cuadro 5.5.** Prevalencia de hipertensión arterial en ancianos mexicanos<sup>9</sup>

<i>Grupo de edad (años)</i>	<i>Hombres (%)</i>	<i>Mujeres (%)</i>
< 65	61	43
65 a 74	53	53
75 a 84	41	56
> 85	20	54
Prevalencia por género	47	54

de la aorta; la ausencia de pulsos en algunas de las extremidades se ve en casos de arteritis inespecífica de Takayasu (“enfermedad sin pulsos”). Se deberá buscar también soplo abdominal para detectar la estenosis de la arteria renal. En caso de hipertensión arterial grave (>20 mmHg por arriba del percentilo 90) debe sospecharse y buscarse hipertensión secundaria (cuadro 5.4).

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ADULTO MAYOR

Para fines de este consenso se consideró adulto mayor a la persona mayor de 65 años de edad.

### Prevalencia

Algunos estudios efectuados en diferentes países muestran que la hipertensión arterial es más frecuente en sujetos de 60 años de edad y mayores; la encuesta NHANES de 1988-1997 encontró 60% de prevalencia en caucásicos, 71% en negros y 61% en México-estadounidenses;<sup>8</sup> en México Rodríguez Saldaña informó una prevalencia del 47.0% en hombres mayores de 65 años, y de 54.0% en mujeres<sup>9</sup> (cuadro 5.5) y en la Encuesta Nacional de Salud 2000, en personas entre 60 y 64 años fue de 51.55 % y entre 65 y 69 años de 57.10%, mayor en el género femenino, ya que entre 60 y 64 años fue para el hombre de 46.2% y para la mujer de 56.9%; mientras que entre 65 y 69 años, 50.5% y 63.7%, respectivamente.<sup>10</sup>

### Tipo de hipertensión arterial

En los ancianos es posible observar: 1) hipertensión sistólica y diastólica combinadas (presión arterial  $\geq$  140/90), 2) hipertensión sistólica aislada (presión sistólica  $\geq$  140 y presión diastólica  $<$  90 mmHg).<sup>11</sup> A mayor edad, la frecuencia de hipertensión sistólica aumenta. De los 65 a los 85 años, la presión sistólica se incrementa en forma lineal con la edad y pasa en los mexicanos en promedio de 134.2 a 142.0 mmHg en hombres, mientras que en mujeres el promedio asciende de 137.1 a 148.9 mmHg. En contraste, la presión diastólica aumenta con la edad hasta los 65 años a partir de los cuales empieza a decrecer. A los 65 años cerca de dos tercios de los hipertensos son sistólicos y a partir de los 75 años aproximadamente 25% de los hipertensos no tienen hipertensión sistólica aislada.

### Hipertensión secundaria en ancianos

El tipo más frecuente es reno-vascular y deberá sospecharse cuando la hipertensión se inicie en una persona a la edad de 60 años o más y lo haga en forma brusca, sea aguda o resistente al tratamiento farmacológico o relacionado con un rápido deterioro de la función renal.<sup>12</sup>

### Características de la hipertensión del anciano

Los cambios en la elasticidad arterial de la edad avanzada pueden dar lugar al fenómeno de la "pseudohipertensión",<sup>13</sup> que puede originar un diagnóstico incorrecto de hipertensión. Esta afección puede diagnosticarse mediante la palpación persistente del pulso radial cuando los ruidos de Korotkoff desaparecen (fase 5) durante la oclusión de la arteria humeral con el brazalete del esfigmomanómetro (maniobra de Osler). Este fenómeno, aunque raro, debe buscarse en pacientes con hipertensión resistente o con hipertensión ortostática.<sup>14</sup>

La hipotensión ortostática (caída de la presión arterial al ponerse de pie  $>$ 20 mmHg para la sistólica o  $>$  10 mmHg para la diastólica) alcanza frecuencias incluso del 7% en individuos mayores de 70 años de edad y representa 64% de aumento de la mortalidad ajustada, en personas que la sufren.<sup>15</sup>

La presión arterial es más variable en el anciano y es más frecuente la hipertensión aislada de consultorio (fenómeno por la bata blanca), por lo que la medición ambulatoria de la presión arterial puede ser de gran utilidad en este grupo de pacientes.

La presión arterial sistólica predice mejor el riesgo del adulto mayor, que la presión diastólica o la presión del pulso.<sup>16</sup>

El deterioro de la función cognitiva y la demencia son más frecuentes en los hipertensos de mayor edad que en la población general y el tratamiento de la hipertensión detiene el progreso rápido del decaimiento intelectual.<sup>17</sup>

### Tratamiento

Las ventajas del tratamiento de la hipertensión arterial en ancianos son importantes para reducir el riesgo cardiovascular, aún en mayor proporción que en los jóvenes. En un metanálisis que comprendió ocho estudios controlados contra placebo, en una población de 15,693 adultos mayores seguidos durante cuatro años, se demostró que el tratamiento reduce la incidencia de complicaciones cardiovasculares, incluida la enfermedad coronaria (23%), la enfermedad cerebrovascular (30%), las muertes cardiovasculares (18%) y el total de muertes (13%). Esta ventaja se hace más evidente en sujetos mayores de 70 años.<sup>18</sup> Existen demostraciones de que se obtiene ventaja del tratamiento hasta la edad de 80 años.<sup>19,20</sup>

### Modificaciones al estilo de vida

Si bien son más difíciles de establecer en este grupo de edad, se ha observado que el cumplimiento de las recomendaciones para cambiar los hábitos es mejor en ancianos que en otros grupos de edad y que la utilidad de cada modificación se alcanza a menor nivel de reducción; las recomendaciones principales incluyen la reducción de 5 kg en el peso corporal, limitar el consumo de sodio a 2 g/día. En el estudio TONE se demostró que 40% de los pacientes que alcanzan esta reducción y realizan a la semana cuatro sesiones de ejercicio isotónico de 30 minutos de duración (como por ejemplo caminata a paso rápido) pueden no requerir medicamentos.<sup>21</sup>

Es importante garantizar el consumo de potasio, calcio, magnesio y fibra dietética. La dieta sigue los mismos lineamientos que en los jóvenes; no obstante, debe tomarse en cuenta que la tendencia al colapso circulatorio, la hipotensión postural y la deshidratación son más frecuentes con la dieta hiposódica en los ancianos. Las dietas hiposódicas y bajas en colesterol suelen ser deficientes en calcio, por lo que deberá complementarse este elemento en la forma más natural posible.

### Selección de tratamiento farmacológico

La estrategia de tratamiento del anciano sigue las reglas del tratamiento generales de este consenso, con sus mismas metas de presión arterial; sin embargo, el descenso de la presión debe lograrse en una forma gradual y especialmente cautelosa, sobre todo en pacientes frágiles. Se carece de pruebas de curva J en el anciano, esto es: no hay aumento de complicaciones al alcanzar la menor cifra posible que el paciente tolere, a menos que la diastólica alcance < de 60 mmHg.<sup>22</sup> Para el mejor resultado con el tratamiento deben tomarse en cuenta las siguientes peculiaridades del adulto mayor.<sup>23</sup>

1. El riesgo de daño en órganos blanco es mayor que en otros grupos de edad.
2. La farmacocinética es diferente en ancianos, sobre todo por alteraciones de la circulación hepática y de la función renal.
3. Los ancianos son muy sensibles a los efectos de los fármacos en algunos aparatos y sistemas.
4. La capacidad económica de los ancianos es limitada.

5. Se les dificulta entender instrucciones complicadas y, en ocasiones, abrir frascos con sistemas de protección para niños.

Los diuréticos han demostrado ser particularmente útiles.<sup>24</sup> Siempre deberán prescribirse a dosis muy bajas pues con ellas se reduce de manera importante el riesgo de eventos vasculares cerebrales. Pueden producir hiponatremia grave y daño renal si se asocian con una dieta hiposódica estricta.

La respuesta a los betabloqueadores puede ser menor en los ancianos que en los jóvenes.

Los bloqueadores adrenérgicos alfa, por su efecto de taquifilaxia y la tendencia a producir hipotensión postural, se prescriben poco, sobre todo después de los resultados del estudio ALLHAT, en el que se mostró aumento en la tasa de insuficiencia cardíaca;<sup>25</sup> sin embargo, pueden ser útiles en varones para el tratamiento de problemas prostáticos.

Los *calcioantagonistas* son inocuos y eficaces y, sobre todo, útiles cuando se prescriben a individuos con angina de pecho concomitante. Las difenilalquilaminas pueden producir depresión de la función cardíaca, bradicardia y estreñimiento, especialmente en el anciano.

Los *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina* son valiosos en ancianos con problemas concomitantes como insuficiencia cardíaca, asma, diabetes mellitus y daño renal. No producen efectos de hipotensión postural u otros efectos peligrosos.

Los *antagonistas de los receptores 1 de angiotensina II* (AA) tienen ventajas en los ancianos, como tasa baja de efectos colaterales y su efecto nefroprotector.

La mayoría de los pacientes requieren más de un medicamento para alcanzar las cifras meta del tratamiento. Las combinaciones fijas en dosis bajas son una alternativa de reciente aceptación que puede ser utilizada en ancianos.

Todo tratamiento antihipertensivo requiere ser personalizado.

### HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

La hipertensión arterial es el trastorno médico más común que complica el embarazo. Produce notable

incremento en los riesgos de morbilidad y mortalidad materna y fetal. En la "enfermedad hipertensiva del embarazo" queda incluida la preeclampsia, que es un síndrome de causa desconocida caracterizado por edema, hipertensión y proteinuria que sobreviene después de la vigésima semana de gestación y la eclampsia, en la cual se agregan crisis convulsivas. En México es la primera causa de muerte materna. Su frecuencia se calcula entre 8 y 12 % (eclampsia 0.14%, preeclampsia severa 0.3% y preeclampsia moderada 8%).

El 85 % de los casos suceden en primigrávidas; en caso de embarazo múltiple la frecuencia alcanza 15 al 20% y ésta se incrementa al 30% en enfermedad trofoblástica y en el *hidros fetalis* (eritroblastosis fetal).

mienda, además, que no sea deficiente en magnesio o calcio. El reposo relativo constituye una maniobra útil de control en hipertensas. En pacientes de alto riesgo y, en especial, en pacientes con pre-eclampsia de aparición temprana (< 28 semanas) se prescriben dosis bajas de aspirina (60-100 mg).

Si la tensión sistólica o diastólica excede 160/110 mmHg, es conveniente el inicio de antihipertensivos. Los más usados son alfametildopa o calcio-antagonistas por vía bucal. Los beta-bloqueadores hidrosolubles constituyen una opción útil, pero son menos efectivos que los calcio-antagonistas. La hidralazina, que ha sido muy popular, en especial por vía endovenosa, tiene más efectos negativos perinatales que los otros medicamentos. Los IECA y los bloqueadores de los

**Cuadro 5.6.** Clasificación de la hipertensión en la embarazada

Grupo I	<b>Hipertensión crónica:</b> hipertensión antes del embarazo
Grupo II	<b>Preeclampsia-eclampsia</b> <b>Preeclampsia leve:</b> presión arterial en el límite de 139/89 (mmHg) y proteinuria de 1.5 (g/L) <b>Preeclampsia moderada:</b> presión arterial de 140/90 a 159/109 y proteinuria de 1.5 a 3 <b>Preeclampsia grave:</b> presión arterial mayor de 160/110 y proteinuria mayor de 3 <b>Inminencia de eclampsia:</b> cualquier tipo de preeclampsia con dolor epigástrico, proteinuria mayor de 5, alteraciones cerebrales o visuales, oliguria o trombocitopenia. <b>Eclampsia:</b> cualquier tipo previo, concomitante con convulsiones o coma.
Grupo III	<b>Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida:</b> incremento de 30 mmHg para la sistólica y 15 para la diastólica, sobre la previa al embarazo y proteinuria.
Grupo IV	<b>Hipertensión transitoria:</b> elevación de la presión arterial sin antecedentes de hipertensión arterial durante el embarazo o posparto inmediato, sin signos de preeclampsia.

Esta enfermedad tiene una clara tendencia familiar, debida a la expresión de un gen recesivo, especialmente cuando el cuadro es grave y repetitivo.

La definición de hipertensión arterial durante el embarazo no es uniforme en los distintos consensos, nosotros proponemos la misma definición que para la mujer no embarazada (tensión arterial  $\geq 140/90$ ). Este consenso propone la siguiente clasificación, que se basa en conceptos del American College of Obstetricians and Gynecologist y de López Llera (cuadro 5.6).<sup>26,27</sup>

En mujeres embarazadas de alto riesgo para hipertensión o con nivel 1 de hipertensión deben iniciarse las modificaciones al estilo de vida sin medicación. Es conveniente vigilar el peso corporal y conservarlo dentro del intervalo esperado para el embarazo normal; la dieta será con contenidos normales de sodio. Se reco-

receptores de angiotensina están contraindicados. Los diuréticos no deben prescribirse, pues el volumen plasmático está disminuido. Sólo se indican cuando hay oliguria. Los pacientes con presiones  $\geq 170/110$  requieren hospitalización y terapéutica endovenosa. El sulfato de magnesio se indica como tratamiento de convulsiones, pero no debe prescribirse junto con calcio antagonistas, por su efecto sinérgico peligroso. Es importante destacar que la aparición de una exacerbación sola de la hipertensión no constituye indicación para interrumpir el embarazo; a menos que se añada preeclampsia, la cual se manifiesta por proteinuria y elevación del ácido úrico.

Antes de indicar cualquier medicamento, primero deben recordarse los que no deben recetarse y hasta después elegir el más adecuado con base en lo que se señala en el cuadro 5.7.<sup>28,29</sup>

**Cuadro 5.7.** Indicación de antihipertensivos a mujeres embarazadas

Tipo de hipertensión	Tipo 1. Preferente	Tipo 2. Dudosa	Tipo 3. Contraindicado
Crónica	Metildopa Hidralazina Nifedipino	Diuréticos Betabloqueadores	IECA ARA II Propranolol
Preeclampsia	Hidralazina Nifedipino Metildopa		IECA Diuréticos ARA II
Eclampsia	Sulfato de magnesio Hidralazina Fenitoína Nifedipino	Nitroprusiato Diazóxido	Diuréticos IECA ARA II Bloqueadores ganglionares

IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II = antagonistas de los receptores de angiotensina II.

**REFERENCIAS**

- Delgado J, Acoltzin C. Cifras de tensión arterial en niños y adolescentes en Colima. Tesis profesional. Universidad de Colima, 1994.
- Matto TK. Arm Cuff in the Measurement of Blood Pressure. *Am J Hipert* 2002;15(S):67-68.
- Sorof K. Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. *Am J Hipert* 2002;15(S):57-60.
- Perloff D y col. Human blood pressure determination by sphyngomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-65.
- National Heart Lung and Blood Institute: Report of the second task force, on blood pressure control in children. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
- Ingelfinger JR. Pediatric hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
- Feig D. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
- Rodríguez-Saldaña J, Sosa-Espinosa P, García-Martínez MA, Marmolejo-Henderson R, et al. Enfermedad hipertensiva en ancianos mexicanos: prevalencia, clasificación y grado de control. *Rev Mex Cardiol*. En prensa
- Velázquez-Monroy O, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG y col. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
- Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, et al. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Q J Med* 1994;87:413-21.
- Anzal M, Palmer AJ, Starr J, Bulpitt CJ. The prevalence of pseudohypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1996;10:409-11.
- Spence JD, Sibbald WJ, Cape RD. Pseudohypertension in the elderly. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1978;55: 399S-402S.
- Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998;98:2290-95.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869-74.
- Di Bari M, Pahor M, Franse LV, Shorr RI, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001; 153:72-78.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353:793-96.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-56.
- Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001;161:685-93.
- Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-9.
- Black HR. Management of hypertension in older persons. In: Izzo JL, Black HR (eds). *Hypertension Primer*, 2<sup>th</sup> ed. Dallas: American Heart Association, 1999;pp:430-32.
- Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurements in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993;11:573-79.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, et al. Suc-

- cess and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2002;4:393-404.
25. López Llera MM. La toxemia del embarazo. 2ª ed. México: Limusa, 1985.
26. National High Blood Pressure Education Program. Report of the

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
27. Sibai BM. Hipertensión crónica durante el embarazo. *Clin Perinatol* 1991;4:813-26.
28. Hanssens M, Keirse MJNC, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor in preg-

## Capítulo 6

### Cardiopatía isquémica. Insuficiencia renal crónica. Diabetes mellitus. Síndrome de resistencia a la insulina. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hipertensión renovascular

Emilio Exaire Murad (coordinador), Luis Alcocer Díaz Barreiro, Antonio González Chávez, Elvira Graciela Alexanderson Rosas, José Z. Parra Carrillo, Joel Rodríguez Saldaña

#### HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad isquémica coronaria aumenta con el grado de hipertensión.<sup>1,2</sup> La hipertensión arterial sistémica concomitante con cardiopatía isquémica incrementa la frecuencia de arritmias no letales hasta en 86% y letales en 13%, con mayor riesgo de muerte súbita, lo que puede estar relacionado con la reducción de la reserva coronaria e hipertrofia ventricular izquierda.<sup>3,4</sup>

#### Tratamiento no farmacológico

Las medidas dietéticas encaminadas a disminuir la ingestión de sodio y grasas saturadas ayudan a disminuir las cifras de presión arterial y las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad.

#### Tratamiento farmacológico

El cuidadoso control de las cifras de presión arterial en el paciente isquémico repercute en la preservación del miocardio.

**Diuréticos.** Han demostrado reducción de la morbilidad y la mortalidad al prescribirlos a dosis bajas.<sup>5,6</sup>

**Betabloqueadores.** En tanto no exista contraindicación, es el grupo farmacológico de elección en angina de pecho, en el síndrome coronario agudo y en el posinfarto.<sup>7,8</sup>

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).** No alteran el metabolismo de la glucosa, ni modifican las concentraciones de lípidos.<sup>14</sup> Reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, incluso cuando

existe deterioro de la función o dilatación del ventrículo izquierdo y previenen la remodelación posinfarto.<sup>8-11</sup>

**Calcioantagonistas.** Son efectivos en pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio y aún en sujetos con isquemia silenciosa. También se ha invocado su ventaja al reducir la hipertrofia ventricular izquierda, así como la reducción de la resistencia coronaria.<sup>12</sup>

**Bloqueadores de los receptores alfa adrenérgicos.** Sus efectos colaterales limitan su empleo en pacientes con cardiopatía isquémica añadida.

**Medicamentos de acción central (alfa metildopa, clonidina y reserpina).** No han demostrado efecto benéfico en pacientes con cardiopatía isquémica.

**Antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II (ARA).** Comparten con los IECA las características cardioprotectoras.<sup>8-11</sup>

Los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica requieren cumplir estrictamente con las siguientes metas:

1. Lograr y mantener cifras de presión arterial < 130/80 mmHg.
2. Lograr y mantener concentraciones de LDL-colesterol < 100 mg/dL
3. Lograr y mantener concentraciones de triglicéridos < 150 mg/dL.
4. Lograr y mantener concentraciones de HDL-colesterol > 40 mg/dL.
5. En caso de diabetes mellitus lograr y conservar concentraciones de hemoglobina glucosilada < 7%.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

En el paciente con insuficiencia renal avanzada, la coexistencia de hipertensión arterial alcanza incluso 90%; más de la mitad de estos pacientes fallecen por complicaciones cardiovasculares.<sup>13</sup>

La hipervolemia representa el principal factor condicionante de la hipertensión arterial, por lo que se recomienda la prescripción de diuréticos de "asa" como la furosemida y la bumetanida. Se indican en grandes dosis cuando la creatinina plasmática es superior a 2.5 mg/dL. El suplemento de potasio y las sustancias retenedoras de este ión están contraindicadas en insuficiencia renal, aunque ésta sea leve.

El control del proceso hipertensivo deberá, además de controlar la presión arterial sistémica, mejorar la hemodinámica intrarrenal para evitar el deterioro anatómico del riñón.<sup>14,15</sup> Dado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) producen ambos efectos, se han utilizados en pacientes con nefropatía diabética; en éstos han demostrado disminuir la proteinuria y el progreso de la insuficiencia renal.<sup>8,11,16,17</sup>

En pacientes con estenosis renovascular bilateral o en riñón único, los IECA inducen insuficiencia renal aguda, quizá debido a una caída importante de la filtración glomerular, ya que son abolidas las resistencias posglomerulares por la disminución de la angiotensina II.

En la insuficiencia renal crónica, la acción ahorradora de potasio de los IECA puede ocasionar hipercaliemia.

Los calcioantagonistas han mostrado ser eficaces e inocuos.<sup>18,19</sup>

En estos enfermos el control adecuado de las cifras de presión arterial deberá ser de 130/85 mmHg o menores.<sup>20</sup> En los pacientes con proteinuria mayor a 1 g/24 h, la meta del tratamiento antihipertensivo será alcanzar y mantener cifras < 125/75 mmHg.

Debe restringirse la ingestión de sodio a menos de 100 mmol/día, emplear dietas hipoproteicas y cuidar el aporte calórico total, para evitar desnutrición. En pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min es necesaria la restricción de potasio y fósforo en la dieta.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

El paciente diabético es quien más factores de riesgo endógeno de padecer enfermedad cardiovascular tiene; su asociación sobrepasa en forma amplia lo esperado al azar. La prevalencia de hipertensión es mayor del 50% en los diabéticos.<sup>21</sup> El riesgo cardiovascular en las personas con diabetes es cuatro veces mayor.<sup>22</sup>

La resistencia a la insulina se ha identificado como un factor común a la diabetes tipo 2, a la obesidad y a la hipertensión arterial esencial, por lo que se ha propuesto a la hiperinsulinemia como un factor patogénico de riesgo cardiovascular.<sup>23</sup>

### Consideraciones terapéuticas

#### *Medidas no farmacológicas*

De capital importancia es el control metabólico, la disminución de la ingestión de sodio, la adecuación del peso y el ejercicio físico sistemático.

#### *Medidas farmacológicas*

Es necesario considerar que varios fármacos antihipertensivos desencadenan cambios que interfieren con el control metabólico y acrecientan la dislipidemia, como las tiazidas (excepto la indapamida) que incrementan en cierto grado la resistencia a la insulina, así como las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y de muy baja densidad y de ácido úrico. Los betabloqueadores que disminuyen la secreción de insulina, la glucogenólisis muscular y la disponibilidad de sustratos gluconeogénicos, por lo que pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores AT1 de AG II, tienen un lugar especial en el tratamiento del hipertenso diabético, ya que además de no modificar el metabolismo de lípidos, aumentan la sensibilidad a la insulina, evitan el desarrollo de microalbuminuria y disminuyen la proteinuria cuando ésta es manifiesta.<sup>24-26</sup> Los calcioantagonistas de acción prolongada pueden prescribirse también con seguridad en estos pacientes.<sup>27</sup>

La estrecha relación entre diabetes, hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis obliga al tratamiento integral simultáneo que permita alcanzar metas más estrictas, pero siempre relacionadas con las condi-

ciones biológicas y metabólicas del sujeto normal (cuadro 6.1).

**Cuadro 6.1.** Metas en el paciente hipertenso diabético

Parámetro	Meta
Presión arterial sistólica	< 130 mmHg
Presión arterial diastólica	< 80 mmHg
Glucemia	< 100
Hemoglobina glucosilada	< 7
LDL-colesterol	< 100 mg/dL

### SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Es un concepto bioquímico-molecular, en el que hay una respuesta biológica de la insulina menor a la esperada, al actuar sobre sus diversos órganos blanco, expresada como hiperinsulinemia con hiperglucemia o como hiperinsulinemia con intolerancia a la glucosa.

La resistencia a la insulina se considera un tronco fisiopatológico común de varias enfermedades, como la hipertensión arterial, donde aproximadamente 30% de los hipertensos cursan con resistencia a la insulina,<sup>28</sup> diabetes mellitus, obesidad central, hiperuricemia y aterosclerosis entre otras, que ocasionan aumento importante de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por su coexistencia y corresponsabilidad se le ha denominado síndrome metabólico.<sup>29</sup>

La mayor parte de las consecuencias de la resistencia a la insulina se deben al exceso de acciones no inhibidas de la insulina, que son potencialmente dañinas, como el sobrestímulo simpático, la retención de sodio, efectos endoteliales, metabólicos sobre lípidos y sobre el sistema renina-angiotensina y efectos vasculotóxicos (cuadro 6.2).<sup>30-32</sup>

La resistencia a la insulina puede ser un mecanismo patogénico en algunos casos de hipertensión arterial primaria y en otros factor contribuyente, por lo que en todo hipertenso estamos obligados a buscar otros elementos del síndrome metabólico y a considerar esta posibilidad para ofrecer el tratamiento adecuado.

Entre las acciones no farmacológicas a seguir destaca la realización de ejercicio físico sistemático, dieta pobre en grasas saturadas, con pocos carbohidratos simples y alta en fibras, evitar o corregir el sobrepeso y la obesidad y eliminar el tabaquismo.

**Cuadro 6.2.** Efectos de la hiperinsulinemia

Retención renal de sodio (antinatriurético)  
 Estímulo de la actividad de la bomba Na<sup>+</sup> - H<sup>+</sup>  
 Disminución de la actividad de la Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATPasa dependiente de calcio  
 Aumento de la expresión del gen de la endotelina-1  
 Aumento de la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina-1  
 Activación del sistema nervioso simpático  
 Estimulación del sistema renina-angiotensina  
 Crecimiento y proliferación de las células del músculo liso vascular  
 Participación de varios péptidos  
 Efectos vasculotóxicos del endotelio  
 Alteraciones metabólicas: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad y disminución de las de alta densidad.

Al indicar fármacos antihipertensivos hay que preferir los que puedan mejorar la sensibilidad a la insulina o que cuando menos no compliquen las diversas alteraciones existentes, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores AT1 y los calcio-antagonistas; evitar las dosis altas de tiazidas y los betabloqueadores. También han sido útiles las biguanidas, la metformina<sup>29</sup> y la acarbosa.<sup>33</sup>

### REFERENCIAS

1. Royle DT. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Massachusetts, USA, A Commonwealth Fund Book, 1980;pp:91-120.
2. MacMahon S, Peto R, Cuffler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
3. Vogt M, Motz W, Scheler S, Strauer BE. Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990;65:45G-50G.
4. Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S, Geibel A, et al. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992;85:1808-15.
5. Francisco LL, Ferris TF. The use and abuse of diuretics. *Arch Intern Med* 1982;142:28-33.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
7. Frishman WH, Furberg CD, Friedewald WT. Beta-adrenergic

- blockade for survivors of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;310:830.
8. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
  9. Currie WJC, Cooper WD. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Lancet* 1985;1:580.
  10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
  11. European Society of Hypertension. European Society of Cardiology. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
  12. Theroux P, Taeymans Y, Waters D. Calcium antagonists: Use in the treatment of angina. *Drugs* 1983;25: 179.
  13. Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in human disease. *J Hypertens* 1992;10:701-12.
  14. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Antihypertensive therapy must control glomerular hypertension to limit glomerular injury. *J Hypertens* 1986;4(Suppl 5):S242-S244.
  15. Anderson S, Brenner BM. The role of intraglomerular pressure in the initiation and progression of renal disease. *J Hypertens* 1986;4(Suppl 5):S236-S238.
  16. Rodicio JL, Alcázar JM, Ruilope LM. Influence of converting enzyme inhibition on glomerular filtration rate and proteinuria. *Kidney Int* 1990;28:590-94.
  17. Mann JF, Reisch C, Ritz E. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function: a retrospective study. *Nephron* 1990;55:S38-S42.
  18. Eliahou HE, Cohen D, Hellberg B. Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* 1988;8:285-90.
  19. Doyle AE, Alford F, Cooper ME, De Luise MM, et al. A comparison of the effects of blood pressure reduction with perindopril and nifedipine on microalbuminuria in hypertensive and normotensive diabetics. *J Hypertens* 1989;7(Suppl 6): S361.
  20. National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension and Chronic Renal Failure. *Arch Intern Med* 1991;151:1280-87.
  21. Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (Prolam) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1998;116:1713-24.
  22. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type II diabetic patients. *J Hypertens* 1993;11:319-25.
  23. Tuck M. Management of hypertension in the patients with diabetes mellitus. Focus on the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1988; 1(Suppl 2):384S-388S.
  24. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ* 1998;317:713-20.
  25. Edelson GW, Sowers JR. Treatment of hypertension in selected patients groups: an emphasis on diabetes mellitus and hypertension. *Endocrinol* 1994;4:205-11.
  26. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
  27. Brown MJ. Implications from hypertension outcome trials for the management of patients with hypertension and diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003;3:245-51.
  28. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, et al. Hyperinsulinemia, a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
  29. González CHA. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999;10(1):3-19.
  30. Ferranini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;4:1274-82.
  31. Taddei S, Virdis A, Mattei P. Vascular renin angiotensin system and sympathetic nervous system activity in human hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 (Supl):S9-S14.
  32. Wong F, Blendis L, Logan A. Effects of insulin on renal function, sympathetic nervous activity and forearm blood flow in normal human subjects. *Clin Invest Med* 1997;20(5):344-53.
  33. Chiasson J, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. The STOP –NIDDM Randomized Trial. *Lancet* 2002;359:2072-77.

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

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

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente en nuestras direcciones

[www.cmim.org.mx](http://www.cmim.org.mx)

[www.amim.org.mx](http://www.amim.org.mx)



## Kraus A. ¿Quién hablará por ti? Un recuento del holocausto en Polonia. México, Taurus, 2005

**A**rnoldo Kraus es un internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Es un magnífico reumatólogo y tenaz estudioso de la bioética que, acerca de este último tema y otros aspectos sociales y económicos de la medicina, colabora semanalmente en *La Jornada* (periódico nacional). Ha escrito ya otros libros, pero en *¿Quién hablará por ti?* nos sorprende muy gratamente. Esta obra está magníficamente escrita. Se supone que es una biografía de sus padres, especialmente de su madre, donde realiza un juego muy bien logrado entre el pasado, presente y futuro, que se entrelaza con los datos proporcionados por su madre y las opiniones del propio autor. A través de Kraus, Helen y Moisés es relatada una muy dolorosa experiencia, pero desde un punto de vista esperanzador y sin rencor. Arnoldo, con su vasta cultura filosófica, hace un examen riguroso de esta oscura etapa de la humanidad, comentando y analizando la obra de varios autores, como la de Primo Levi, pero también con opiniones personales,

algunas extremadamente fuertes aunque siempre justas y juiciosas. Todo está perfectamente bien narrado con un profundo cariño, respeto y admiración por los personajes.

Indirectamente nos damos cuenta de lo generoso que ha sido el pueblo mexicano al recibir diversos exilios que fueron ocasionados por diferentes causas. Hasta antes de este libro no nos cuestionábamos que Arnoldo Kraus fuera judío, polaco y sus padres pudieran ser supervivientes del holocausto, sabíamos que era un brillante profesionista, analista de la atención médica y de la bioética, con cuyas opiniones unas veces estamos de acuerdo y otras no.

Éste es un brillante libro que analiza uno de los muchísimos microcosmos del holocausto, ignominiosa etapa de la humanidad en la que hay que pensar para evitar que se repita en cualquier forma.

**Manuel Ramiro Hernández**  
*Editor*

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los originales será de 15 hojas, de los casos clínicos 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 hojas.  
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones** deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimen-

tos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.  
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:  
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.  
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:  
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.  
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

**Medicina Interna de México** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)