

# Medicina Interna

## de México



# 2

### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo  
2005-2006

#### Presidente

Dr. José Halabe Cherem

#### Vicepresidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

#### Primer Secretario Propietario

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

#### Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

#### Tesorero

Dr. Carlos Lijszain Sklar

#### Primer Secretario Suplente

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

#### Segundo Secretario Suplente

Dr. Carlos 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

Dr. Claudia Monreal Alcantar

#### Vocal de Actividades Socioculturales

Dr. Sandra Alvarado Romero

#### Editores

Dr. Manuel Ramiro H.

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez

#### Coeditores

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

#### Consejo Editorial

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

#### Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)

Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)

Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)

Dr. Stefan Lindgren (Suecia)

Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

#### COMISIONES ESPECIALES

##### Planificación

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Dr. Heriberto A. Martínez Camacho

##### Asuntos Internacionales

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Dr. Antonio González Chávez

##### Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

##### Asesoría

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

##### Servicio Social Profesional

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Dr. Carlos Lijszain Sklar

##### Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

##### Educación Médica

Dr. Enrique Romero Romero

Dr. Jaime Camacho Aguilera

##### Ética y Bioética Médica

Dra. María Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

##### Investigación

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Haiko Nellen Hummel

##### Gestión de Calidad

Dr. José Antonio García García

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

**Fotografía de portada:** Pintura restaurada (antes del año 1500 aC) de Thera, que muestra a dos jóvenes boxeando. La competencia atlética fue parte importante de la educación a la juventud griega, con la que se esperaba equilibrar la actividad intelectual y física. Museo Arqueológico Nacional, Atenas.

Volumen 22  
marzo-abril, 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.

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 81 **Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el personal de enfermería**  
*Efrén Ricardo Fong Mata, Mónica Zazueta Castañeda, Dalia Fletes González, Cristina Pérez Hernández*
- 85 **Disfunción diastólica en pacientes con hipertensión de bata blanca**  
*Salvador Fonseca Reyes, Gustavo Zúñiga Sedano, Javier E. García de Alba García, José Z. Parra Carrillo, Sergio Ruiz Rosas*
- 93 **Trombofilia multifactorial en México: descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas**  
*Israel Parra Ortega, Guillermo Ruiz Argüelles*

ORIGINAL ARTICLES

- 81 **Prevalence of overweight and obesity in nursing personnel**  
*Efrén Ricardo Fong Mata, Mónica Zazueta Castañeda, Dalia Fletes González, Cristina Pérez Hernández*
- 85 **Diastolic dysfunction in patients with white coat hypertension**  
*Salvador Fonseca Reyes, Gustavo Zúñiga Sedano, Javier E. García de Alba García, José Z. Parra Carrillo, Sergio Ruiz Rosas*
- 93 **Multifactorial thrombophilia in Mexico: description of the case of 18 Mexican mestizo patients with adhesive platelets syndrome**  
*Israel Parra Ortega, Guillermo Ruiz Argüelles*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 97 **Hiperglucemia en el enfermo grave. ¿Epifenómeno o factor de riesgo?**  
*Raúl Carrillo Esper, Antonio González Chávez, Héctor I. Cedillo Torres*
- 107 **Eritrasma. Revisión y actualización**  
*Adriana López Bárcenas, Víctor Hugo Olmedo Canchola, Roberto Arenas*
- 113 **Hipertensión portopulmonar**  
*Víctor Hugo Jiménez Zepeda, Elvira Martínez Leyva, Leo Antonio Gallardo Alonso*

REVIEW ARTICLES

- 97 **Hyperglycemia un the critically ill patient. Epiphenomena or risk factor?**  
*Raúl Carrillo Esper, Antonio González Chávez, Héctor I. Cedillo Torres*
- 107 **Erythrasma. Review and update**  
*Adriana López Bárcenas, Víctor Hugo Olmedo Canchola, Roberto Arenas*
- 113 **Portopulmonary hypertension**  
*Víctor Hugo Jiménez Zepeda, Elvira Martínez Leyva, Leo Antonio Gallardo Alonso*

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 128 **El método Mexicano para trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas rompió dogmas y favoreció a muchos pacientes**  
*Guillermo J. Ruiz Argüelles, Lissbett Suárez González, David Gómez Almaguer*

OPINION ARTICLE

- 128 **The Mexican method to perform bone marrow transplantation broke dogmas and favored a lot of patients**  
*Guillermo J. Ruiz Argüelles, Lissbett Suárez González, David Gómez Almaguer*

CASOS CLÍNICOS

- 139 **Neumonitis y pleuritis agudas asociadas con la rotura de una prótesis mamaria de silicón. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**  
*José Luis Carrillo Alduenda, Josué Hernández Ríos, Eliseo Poblano Eliseo, José Halabe Cherem*
- 143 **Larva migrans cutánea: revisión del tema y descripción de cuatro casos**  
*Teodoro Carrada Bravo*

CLINICAL CASES

- 139 **Acute pneumonitis and pleuritis related to the rupture of a silicone breast implant. A report of a case and literature review**  
*José Luis Carrillo Alduenda, Josué Hernández Ríos, Eliseo Poblano Eliseo, José Halabe Cherem*
- 143 **Cutaneous larva migrans: a review of the literature and description of four cases**  
*Teodoro Carrada Bravo*

**149 Síndrome de antifosfolípidos. Caso clínico y revisión de la bibliografía**

*José Eduardo Etulain González, Magally Arcos Zamora, José Antonio Villalobos Silva, Bernardo Tanur Tatz, Janet Aguirre Sánchez, Jesús Martínez Sánchez*

**149 Antiphospholipid syndrome. A report of a case and literature review**

*José Eduardo Etulain González, Magally Arcos Zamora, José Antonio Villalobos Silva, Bernardo Tanur Tatz, Janet Aguirre Sánchez, Jesús Martínez Sánchez*

---

**161 RINCÓN DEL INTERNISTA**

**161 THE INTERNIST'S CORNER**



## Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el personal de enfermería

Efrén Ricardo Fong Mata,\* Mónica Zazueta Castañeda,\* Dalia Fletes González,\* Cristina Pérez Hernández\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** en México se reconoce que la obesidad es un problema de salud pública muy importante, por lo cual, en diciembre de 1998, se publicó la Norma Oficial Mexicana para el Manejo Integral de la Obesidad. En la actualidad, para determinar el sobrepeso y la obesidad la herramienta clínica de mayor utilidad es el índice de masa corporal. El control del sobrepeso y la obesidad en el personal de salud es un área poco estudiada en México, a diferencia de países anglosajones donde han demostrado las complicaciones relacionadas con esta enfermedad.

**Objetivo:** determinar la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en el personal de enfermería de la Clínica Hospital ISSSTECALI de Ensenada.

**Pacientes y método:** se realizó un estudio observacional y transversal de 107 enfermeros que laboran en la Clínica Hospital ISSSTECALI de Ensenada, BC; se evaluaron las variables de peso, edad, género e índice de masa corporal; los datos se procesaron mediante programas de cómputo como STATS v. 1.1 y Excel XP Profesional.

**Resultados:** en el estudio, 80% de los participantes fueron mujeres. Se encontró que la edad fue de 21 a 64 años, con media de 34.6; el peso osciló entre 48 y 108 kg, con media de 67.13, y la talla fue de 147 a 170 cm, con media de 159. La prevalencia del sobrepeso fue del 18% y de la obesidad del 37%.

**Conclusiones:** los resultados de este estudio demuestran que 55% del personal de enfermería de la Clínica Hospital ISSSTECALI tiene algún grado de sobrepeso y obesidad. Se necesitan estudios de seguimiento, identificación y modificación de los factores que predisponen al aumento de peso en los enfermeros para lograr el control adecuado que evite las complicaciones relacionadas con estas enfermedades.

**Palabras clave:** índice de masa corporal, prevalencia, obesidad, sobrepeso.

### ABSTRACT

**Background:** Obesity in Mexico is a very important public health issue, therefore, in December 1998 it was published the Official Mexican Guideline for Integral Management of Obesity. Body mass index (BMI) is one of the best clinical indicators of overweight and obesity. Controlling overweight and obesity among health personnel is a seldom studied area, unlike English spoken countries where complications associated to obesity and overweight are well documented.

**Objective:** To evaluate prevalence of overweight and obesity in nursing personnel at Clínica Hospital ISSSTECALI of Ensenada.

**Patients and methods:** An observational, transversal study was performed in 107 nurses working at Clínica Hospital ISSSTECALI of Ensenada. Weight, gender and BMI were assessed. Statistical analysis was performed with STATS v. 1.1 and Excel XP Pro.

**Results:** In the present study 80% of the participants were female. Age was from 21 to 64 years, with an average of 34.6, body weight was between 48 to 108 kg, average 67.13 kg, height was 147 cm to 170 cm, and average 159 cm. Prevalence was 18% for overweight and 37% for obesity.

**Conclusion:** This study shows that overweight and obesity in nursing personnel at Clínica Hospital ISSSTECALI is very important, because 55% has attained some degree of overweight or obesity. More studies are needed in order to identify and modify predisposing factors to increasing body weight in nurses, and achieve control in order to avoid known complications of these pathologies.

**Key words:** body mass index (BMI), prevalence, obesity, overweight.

\* Servicio de Medicina Interna del Hospital ISSSTECALI de Ensenada, Baja California.

Correspondencia: Dr. Efrén Ricardo Fong Mata. Calzada Cortés número 42, Fraccionamiento Bahía, CP 22880, Ensenada, Baja California. E-mail: efrenfong@hotmail.com  
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

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

La obesidad es un estado de adaptación que, según su grado y especialmente su duración, puede transformarse en una enfermedad, desencadenar anormalidades metabólicas, hormonales, mecánicas, cardiovasculares, etc., según la predisposición de los individuos y de las poblaciones. Por lo general, y debido al alto impacto de los deter-

minantes ambientales, a partir del exceso de grasa no hay tendencia a su pérdida, sino más bien a su mantenimiento e incremento. Esto explica que la obesidad sea una enfermedad crónica, evolutiva y con recidiva.<sup>1</sup>

En los últimos 20 años la obesidad se incrementó alarmantemente en el mundo.<sup>2</sup> Entre algunas de las razones que explican este hecho se encuentra el escepticismo acerca de la eficacia de los tratamientos por parte del paciente y el personal de salud. También intervienen factores como: la falta de tiempo, falta de apego al tratamiento y poca capacitación del médico al paciente para aconsejarlo y motivarlo a modificar sus hábitos de vida.<sup>3-5</sup>

En la actualidad, para determinar el sobrepeso y la obesidad la herramienta clínica de mayor utilidad es el índice de masa corporal, que se obtiene mediante la siguiente fórmula:  $\text{peso}[\text{kg}]/\text{altura}[\text{m}]^2$ .

La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un índice de masa corporal de 25.0 a 29.9 y a la obesidad como un índice igual o mayor de 30.<sup>2,6</sup>

El incremento del índice de masa corporal, alcance o no el grado de obesidad según la definición de la OMS, se acompaña de mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes.<sup>7</sup>

Según los resultados del estudio Framingham, la obesidad se relaciona con un riesgo casi tres veces mayor de muerte súbita y con la duplicación del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria.<sup>8,9</sup>

En México se reconoce que la obesidad es un problema de salud pública muy importante, que incluye al sobrepeso como estado premórbido, por lo cual en diciembre de 1998 se publicó la Norma Oficial Mexicana para el Manejo Integral de la Obesidad. Debido a las diferencias étnicas, en esta norma se realizó una adaptación a nuestra población, que difiere de los valores de índice de masa corporal propuestos por la OMS. En nuestro país, el sobrepeso se define como un estado premórbido de la obesidad que se distingue por un índice de masa corporal mayor de 25 y menor de 27 en población adulta, y mayor de 23 y menor de 25 en población adulta de talla baja. Se considera talla baja la estatura menor de 1.50 y 1.60 metros en mujeres y hombres adultos respectivamente.

La obesidad es la enfermedad cuya característica sobresaliente es el exceso de tejido adiposo, con un

índice de masa corporal mayor de 27 y en la población de talla baja mayor de 25.<sup>10</sup>

Este problema de salud pública, de proporciones alarmantes, necesita programas de educación para el personal de primer contacto (enfermeros) diseñados para que incluyan adiestramiento específico con insistencia en la asesoría al paciente.<sup>11</sup>

Desafortunadamente, aún existe cierta indolencia en el personal de salud de primer contacto hacia el control de peso, tanto entre médicos como enfermeras, incluso en países del primer mundo. Por lo tanto, se hace necesaria una estrategia comprensiva e integradora hacia el manejo del sobrepeso y la obesidad.<sup>12</sup>

El índice de masa corporal elevado se relaciona con menores niveles de rendimiento físico entre enfermeros de edad media y geriátrica.<sup>13</sup>

Estudios de población en enfermería también han demostrado que el aumento del índice de masa corporal predispone a mayor riesgo de hipertensión<sup>14</sup> y de necesitar colecistectomía.<sup>15</sup>

En estudios prospectivos a 10 años se observó que el riesgo de padecer enfermedades crónicas en esta población va de la mano con la gravedad del sobrepeso alcanzado.<sup>16</sup> Recientemente se demostró que el sobrepeso y la obesidad en la población de enfermeras, antes del diagnóstico de diabetes, se relaciona con riesgo de enfermedad arterial coronaria.<sup>17</sup> Aunado a lo anterior, recientemente se comprobó que la obesidad incrementa de manera significativa el riesgo de necesitar reemplazo total de cadera en las enfermeras.<sup>18</sup>

En este contexto, es de gran importancia insistir en el hecho de que el sobrepeso y la obesidad en la población en general son factores de riesgo de múltiples enfermedades. Algunas de ellas pueden evitarse con la modificación del estilo de vida. Particularmente, es necesario hacer hincapié en el personal de salud de primer contacto con el paciente, sobre todo las enfermeras.

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio se realizó en personal de enfermería de la Clínica Hospital ISSSTECALI de Ensenada, en el periodo comprendido entre octubre y noviembre del 2003.

Se incluyeron 107 enfermeros que laboran actualmente en ISSSTECALI.

Se excluyó al personal que se encontraba de vacaciones o incapacitado durante el periodo de estudio.

Se definió obesidad y sobrepeso de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-174-SSA1-1998) para el Manejo Integral de la Obesidad; se estipuló como sobrepeso un índice de masa corporal de 25 a 27 y mayor de 27 como obesidad. Se consideró a la obesidad en grados I, II y III si se encontraban entre los rangos de 27 a 29.9, 30 a 39.9 y mayor de 40, respectivamente.

Se utilizó una báscula y estadímetro marca Detecto, con límites de medición de 160 kg y 198 cm.

El análisis estadístico se llevó a cabo con STATS v. 1.1 para la selección de la muestra y con Excel XP Profesional para el procesamiento de datos, y se analizaron media, porcentajes y frecuencias.

## RESULTADOS

Se midieron el peso y la talla de 107 enfermeros; 80% de los participantes eran mujeres, con una tasa de ajuste para el género.

La edad de los participantes tuvo como límites 21 y 64 años, con media de 34.6.

El peso fue de 48 a 108 kg, con media de 67.13. La talla fue de 147 a 170 cm, con media de 159 cm.

En la población estudiada la prevalencia de sobrepeso fue del 18% y la de obesidad del 37%.

En cuanto a la distribución por grado de obesidad, 97% comprendió los grados I y II en porcentaje similar y 3% perteneció al grado III.

La distribución de frecuencia por edad puso de manifiesto la mayor prevalencia de obesidad entre personal de enfermería menor de 50 años, este grupo etario incluyó los tres grados de obesidad.

## DISCUSIÓN

El estudio demostró la alta prevalencia del sobrepeso y la obesidad (55%) en el personal de enfermería de esta unidad hospitalaria.

La prevalencia de la obesidad en el personal de enfermería (37%) sobrepasa, por mucho, la media nacional de la población en general (24.4%) y a la media de los estados del norte (31.3%), según estándares de la ENSA 2000.

Lo preocupante de esta situación es que se trata de personal de salud que labora en instituciones donde se recomienda la dieta y el ejercicio como medidas de prevención de enfermedades crónico-degenerativas. Aunque se trata de personal capacitado para orientar al público, un gran porcentaje tiene algún grado de sobrepeso.

Aunado a lo anterior, el asunto es más grave si se toma en cuenta que la mayor parte del personal que tiene cierto grado de obesidad son jóvenes en edad productiva.

Es necesario realizar estudios de seguimiento a fin de identificar factores de riesgo inherentes al personal de salud que contribuyan al incremento patológico de peso, así como establecer clínicas de obesidad que tengan como finalidad primordial el enfoque hacia el personal de enfermería (además, obviamente del público en general). El personal de enfermería es un grupo de riesgo poco estudiado en nuestro país y, desafortunadamente, con alta prevalencia de obesidad, como se demuestra en el presente estudio.

## REFERENCIAS

1. Montero J. Epidemiología de la obesidad en siete países de América Latina. *Nutri Obes* 2002;6(5):325-30.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva, WHO, 1997. (WHO Technical Report Series: No. 894).
3. Nawaz H, Katz DL. American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement. Weight management counseling of overweight adults. *Am J Prev Med* 2001;21:73-78.
4. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA. Council on Scientific Affairs American Medical Association. Obesity: Assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001;63:2185-96.
5. Polly HN, A Pugh J. Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002;5(325):757-61.
6. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-67.
7. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women: Risk within the 5. Pan American Health Organization (PAHO). Health in the Americas. Scientific publication N 569. Washington, DC, Pan American Health Organization, 1998.
8. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967;67:48-59.
9. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26 year follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para el manejo integral de la obesidad.

11. Hoppe R, Ogden J. Practice nurses' beliefs about obesity and weight related interventions in primary care. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(2):141-6.
12. Mercer SW, Tessier S. A qualitative study of general practitioners' and practice nurses' attitudes to obesity management in primary care. *Health Bull (Edinb)* 2001;59(4):248-53.
13. Coakley EH, Kawachi I, Manson JE. Lower levels of physical functioning are associated with higher body weight among middle-aged and older women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(10):958-65.
14. Huang Z, Willett WC, Manson JE. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128(2):81-88.
15. Syngal S, Coakley EH, Willett WC. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130(6):471-7.
16. Field AE, Coakley EH, Must A. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1581-6.
17. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002;25(7):1142-8.
18. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN. Total hip replacement due to osteoarthritis: The importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med* 2003;114(2):93-98.

## **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)



## Disfunción diastólica en pacientes con hipertensión de bata blanca\*

Salvador Fonseca Reyes,\*\* Gustavo Zúñiga Sedano,\*\*\* Javier E. García de Alba García,\*\*\*\* José Z. Parra Carrillo,\*\* Sergio Ruiz Rosas\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la disfunción diastólica puede preceder a la aparición de la hipertrofia ventricular; sin embargo, no se ha encontrado de manera consistente en los hipertensos de bata blanca.

**Objetivo:** medir la función y la estructura cardiaca en los pacientes con hipertensión de bata blanca.

**Pacientes y método:** se estudiaron de manera prospectiva 104 individuos obesos, no diabéticos, hipertensos leves o que estaban en proceso de dicho diagnóstico. Mediante medición auscultatoria y monitoreo ambulatorio de 24 horas se formaron tres grupos de pacientes: hipertensos sostenidos, hipertensos de bata blanca y no hipertensos. A todos se les realizó un ecocardiograma Doppler para identificar su estructura y función cardiaca.

**Resultados:** la fracción de eyección fue igual en los tres grupos. En los hipertensos de bata blanca la disfunción diastólica (32.2%;  $p < 0.05$ ) fue mayor que en los no hipertensos, pero menor en relación con los hipertensos sostenidos (50%;  $p < 0.05$ ). La hipertrofia ventricular izquierda en hipertensos sostenidos, hipertensos de bata blanca y no hipertensos fue de 46, 16 y 10%, respectivamente, aunque la diferencia entre los dos últimos grupos no fue significativa.

**Conclusiones:** la hipertensión de bata blanca se asocia con mayor prevalencia de disfunción diastólica, por lo que la identificación temprana del daño cardiovascular en estos pacientes podría utilizarse como marcador pronóstico y para prescribir un tratamiento.

**Palabras clave:** hipertensión de bata blanca, disfunción diastólica, daño a órgano blanco.

### ABSTRACT

**Background:** Diastolic dysfunction can be present in the hypertensive patients, even before the appearance of left ventricular hypertrophy. This change in the ventricular filling has not been found consistently in hypertensive patients with white coat hypertension.

**Objective:** To measure the left ventricle structure and function in white coat hypertension patients and compare the findings in individuals with sustained hypertension.

**Patients and method:** A total of 104 obese individuals (88% female, Quetelet index  $30.4 \pm 4.2$ ), without diabetes, slightly hypertensive or in study for this diagnosis were studied. Based on auscultatory measurement and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, three groups were formed: sustained hypertensives, white coat hypertensives, and non-hypertensives. A Doppler color echocardiogram was done on each patient to identify cardiac structure and function.

**Results:** Diastolic dysfunction was prevalent in all three groups; white coat hypertensives had greater diastolic dysfunction (32.2%) than non-hypertensives (22.8%) ( $p < 0.05$ ). Left ventricular hypertrophy was greater in white coat hypertensives than in non-hypertensives, but there was no statistical significance. Ejection fraction was equal in the three groups.

**Conclusions:** White coat hypertension is associated with a high prevalence of diastolic dysfunction, thus the identification of early cardiovascular damage in these patients could be used as a prognosis marker and to decide the treatment to be used.

**Key words:** diastolic dysfunction, white coat hypertension, target organ damage.

\* Este estudio se realizó con recursos de los investigadores y de las instituciones participantes.

\*\* Instituto de Investigación Cardiovascular, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. OPD Hospital Dr. Juan I. Menchaca. Departamento de Medicina Interna, Universidad de Guadalajara.

\*\*\* Unidad de Cardiología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\*\* Unidad de Investigación Epidemiológica, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Salvador Fonseca. José Enrique Rodó 2921, Prados Providencia, CP 44690, Guadalajara, Jalisco, México.

E mail: salvadorf@mail.hcg.udg.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)

La hipertensión arterial sistémica es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en México. La Encuesta Nacional de Salud 2000 mostró que alrededor de 15 millones de adultos la padecen y que al año mueren, por complicaciones, aproximadamente 200,000 de ellos.<sup>1</sup> Cuando no se logra el control adecuado de la tensión arterial alta se lesionan algunos tejidos y órganos (daño a órgano blanco). Entre los órganos que más se dañan destacan: el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón, a los cuales afecta de manera crónica y aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular.<sup>2</sup>

Las guías internacionales recomiendan la identificación del daño a órgano blanco como parte importante en la evaluación del paciente con hipertensión arterial sistémica, por su utilidad como marcador clínico para prescribir un tratamiento y como factor pronóstico.<sup>3,4,5</sup> Las pruebas clínicas recientes muestran a la hipertrofia ventricular izquierda como uno de los marcadores de daño a órgano blanco más sensibles y reproducibles de riesgo cardiovascular.<sup>6,7</sup> Más aún, se ha reportado que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es un marcador temprano de alteración cardiaca, incluso antes de la aparición de la hipertrofia ventricular izquierda.<sup>8,9</sup>

Un hallazgo interesante de la última Encuesta Nacional de Salud fue que 15.6% de los individuos que se conocían previamente como hipertensos (diagnóstico realizado por un médico en el consultorio) y que por diversos motivos no tomaban antihipertensivos, tenían la tensión arterial normal al momento de la encuesta (tensión arterial tomada en casa por un técnico capacitado en la toma de la misma).<sup>1</sup> Aunque varios de estos sujetos pudieron ser diagnosticados como hipertensos de manera inadecuada, ya sea por efecto de la variabilidad intrínseca de la tensión arterial o, bien, por la ausencia de un seguimiento adecuado, es probable que una proporción significativa de ellos manifestara hipertensión de bata blanca. Esta variante de hipertensión se identifica cuando la tensión arterial es alta en el consultorio pero normal cuando se mide fuera de éste.<sup>10,11</sup> Su frecuencia varía dependiendo de la clasificación de los valores de la tensión arterial, pero aproximadamente es del 20%.<sup>10,12</sup>

El método clínico más útil para identificar a estos pacientes es la medición ambulatoria de la tensión arterial, que utiliza monitores automatizados durante 24 horas.<sup>13</sup> Una de las principales ventajas del monitoreo ambulatorio de la tensión arterial, a diferencia de la medición realizada en el consultorio mediante la técnica auscultatoria, es su mayor asociación con la predicción de riesgo cardiovascular.<sup>14-17</sup>

No existe consenso respecto al significado y pronóstico de la hipertensión de bata blanca. Mientras que para algunos se trata de una enfermedad benigna, que no requiere tratamiento farmacológico,<sup>18,19</sup> para otros se trata de un trastorno que puede

evolucionar a hipertensión sostenida,<sup>20,21</sup> con afectación cardiovascular.<sup>22,23</sup>

Dado que la tensión arterial ambulatoria es más baja en los sujetos con hipertensión de bata blanca en relación con los hipertensos sostenidos, es de esperarse menor daño a órgano blanco que el observado en los hipertensos identificados por la medición en consultorio y ambulatoria, pero diferente al de los individuos no hipertensos. El propósito principal de este estudio fue identificar si la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es un signo temprano de daño a órgano blanco en pacientes con hipertensión de bata blanca.

## PACIENTES Y MÉTODO

La investigación se realizó en individuos que previamente habían participado en otro estudio para identificar y confirmar que padecían hipertensión arterial sistémica.<sup>12</sup> Las características de estos sujetos fueron: adultos de cualquier sexo, pertenecientes a una unidad médica familiar, con diagnóstico establecido de hipertensión arterial sistémica grado I de la clasificación de la OMS,<sup>4</sup> o en sospecha del mismo con base en mediciones auscultatorias. No se incluyó a: mujeres embarazadas, diabéticos y pacientes con antecedente de crisis hipertensiva, de cardiopatía isquémica, o con enfermedad valvular o arritmia. Todos los individuos habían sido referidos por su médico familiar a la clínica de hipertensión ubicada en el Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca en Guadalajara, Jalisco.

A todos los sujetos del estudio se les habían realizado mediciones de la tensión arterial por el método auscultatorio en dos visitas previas a la clínica, con intervalo de dos semanas entre una y otra. Una semana después de la segunda visita se les colocó el dispositivo para monitoreo ambulatorio de la tensión arterial. Cuando el promedio de la tensión arterial auscultatoria en las dos visitas fue alto ( $\geq 140$  mmHg sistólica o  $\geq 90$  mmHg diastólica), aunado a un valor normal del periodo diurno por medición ambulatoria ( $< 135$  mmHg sistólica y  $< 85$  mmHg diastólica), el paciente se diagnosticó como hipertenso de bata blanca. Este criterio lo reconocen diferentes consensos internacionales.<sup>24,25</sup> Cuando la tensión arterial fue igual o mayor en ambos puntos de corte se estableció el diagnóstico

de hipertensión sostenida. A los sujetos cuyo promedio de tensión arterial, en las dos visitas a la clínica de hipertensión, fue menor de 140/90 mmHg se les consideró no hipertensos. Estos individuos provenían de la misma población de donde se obtuvieron los hipertensos, sólo que su tensión arterial no alcanzó valores de hipertensión. A este grupo no se le realizó monitoreo ambulatorio de tensión arterial, dado que en ellos no era parte del protocolo diagnóstico.

**Mediciones de la tensión arterial.**<sup>12</sup> Para la medición auscultatoria se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio Tycos Instrument y dos tamaños diferentes de brazalete (12 y 15 cm de ancho). El de mayor tamaño se usó para la circunferencia braquial mayor de 33 cm. Las mediciones las realizó el mismo investigador, quien estaba adiestrado en la técnica de medición. Todas las mediciones fueron en el brazo derecho, con reposo previo de 10 minutos, con el paciente sentado y con intervalo de dos minutos entre cada medición. Para determinar la tensión arterial sistólica y diastólica se tomó el primero y quinto ruido de Korotkoff, respectivamente.<sup>26</sup> El monitoreo ambulatorio de la tensión arterial se hizo con el dispositivo electrónico SpaceLab, Redmond WA, USA, modelo 90207,<sup>27</sup> y con dos diferentes tamaños de brazalete para la circunferencia braquial, de 24 a 32 cm y de 33 a 42 cm, según el tamaño del brazo de cada paciente. Se obtuvieron mediciones durante 24 horas en un día de actividades normales del individuo. Se sacó el promedio de todas las mediciones registradas de cada periodo mediante el intervalo de horario fijo: cada 15 minutos, de las 8:00 a las 23:00 horas (periodo diurno), y cada 20 minutos, de las 23:00 a las 8:00 horas (periodo nocturno).<sup>28</sup>

**Ecosonograma Doppler pulsado.** A todos los participantes se les realizó un ecocardiograma Doppler a color para medir la masa ventricular y la función diastólica por lo menos ocho semanas después de haberles suspendido cualquier medicamento con efecto cardiovascular conocido.

El ecosonograma fue de tipo Doppler pulsado (Toshiba Sonolayer SSA-270-A con transductor de 2.5 MHz). Esta prueba la realizó el mismo ecosonografista, quien al momento del estudio desconocía a qué grupo pertenecía cada paciente. El estudio se realizó en un plano apical de cuatro cámaras, con el volumen de muestra colocado entre las puntas de la valva mitral.

Se determinó la velocidad E y A, la relación E/A, el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI) y la desaceleración de E. Los valores tomados fueron el resultado de cinco latidos consecutivos.<sup>29</sup> Se consideró disfunción diastólica la existencia de dos o más de las variables anteriores (la relación E/A es al menos una de ellas) por arriba de los parámetros de corte ajustados para mayores de 40 años de edad. La masa ventricular se evaluó mediante el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), con la fórmula desarrollada por Devereux.<sup>30</sup> El IMVI se calculó al dividir la masa ventricular izquierda entre la superficie corporal. Se consideró hipertrofia ventricular izquierda un valor igual o mayor de 134 y 110 g/m<sup>2</sup> en hombres y mujeres, respectivamente.<sup>31</sup> Las variables para determinar la alteración cardiaca fueron la masa ventricular y la disfunción diastólica.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, lo aprobó el comité de ética del propio hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito. Los resultados se presentan como promedios, proporciones y desviación estándar. Para conocer las diferencias estadísticas entre los tres grupos de estudio se utilizó el análisis de variancia y la prueba de F para los promedios; se tomó como significativa una  $p \leq 0.05$ . Para los datos no continuos se utilizó la prueba de la ji al cuadrado con corrección de Yates.

## RESULTADOS

Se evaluaron 107 sujetos; en tres de ellos faltó información del ecocardiograma Doppler, por lo que no se incluyeron. Se analizaron los resultados de 104 individuos, de los cuales 31 tuvieron hipertensión arterial sistémica, 33 hipertensión de bata blanca y 40 fueron no hipertensos. Las características por grupo se muestran en el cuadro 1. Puede observarse que el grupo de pacientes sanos tuvo, en promedio, menor edad que los otros dos grupos de hipertensos. Se incluyeron más mujeres que hombres en la población estudiada, pero no hubo diferencia significativa en la proporción de uno y otro sexo.

La tensión arterial auscultatoria fue significativamente mayor en los dos grupos con hipertensión (cuadro 2). La tensión arterial sistólica y diastólica

**Cuadro 1.** Datos demográficos de los pacientes en los tres grupos estudiados

|                                   | Edad        | Sexo |      | Índice de masa corporal |
|-----------------------------------|-------------|------|------|-------------------------|
|                                   |             | M    | F    |                         |
| Sanos                             | 47.7 ± 9.2* | 7**  | 33** | 30.9 ± 5.6**            |
| Hipertensión de bata blanca (HBB) | 55.9 ± 9.3  | 6**  | 25** | 30.2 ± 4.6**            |
| Hipertensión (HAS)                | 56.7 ± 11   | 10** | 23** | 29.5 ± 3.9**            |

M: masculino; F: femenino.

\* Sanos vs HBB, p &lt; 0.001; \*\* Sanos vs HBB, p NS; \* Sanos vs HAS, p &lt; 0.001; \*\* Sanos vs HAS, p NS; \*\* HBB vs HAS, p NS

**Cuadro 2.** Valores de presión arterial por método auscultatorio y monitoreo ambulatorio

|                                       | Medición auscultatoria |            | Monitoreo ambulatorio |            |
|---------------------------------------|------------------------|------------|-----------------------|------------|
|                                       | Sistólica              | Diastólica | Sistólica             | Diastólica |
| Sanos                                 | 119.0 ± 8.2            | 77.0 ± 6.3 | -                     | -          |
| Hipertensión de bata blanca (HBB)     | 142.5 ± 9.2            | 85.1 ± 7.6 | 127.1 ± 5.6           | 76.1 ± 5.5 |
| Hipertensión arterial sistémica (HAS) | 149.0 ± 13.3           | 88.0 ± 9.7 | 147.2 ± 12            | 88.0 ± 9.8 |

Auscultatoria: Sistólica: Sanos vs HBB, &lt; 0.01; Sanos vs HAS, &lt; 0.01; HBB vs HAS &lt; 0.0.

Diastólica: Sanos vs HBB, &lt; 0.001; Sanos vs HAS, &lt; 0.05; HBB vs HAS NS.

Ambulatoria: Sistólica: HBB vs HAS, &lt; 0.01.

Diastólica: HBB vs HAS, &lt; 0.05.

de los pacientes con hipertensión de bata blanca y con hipertensión arterial sistémica sostenida fue más alta, 23.5 y 8.1 mmHg, respectivamente, en el primer grupo y 30 y 11 mmHg en el segundo grupo. La tensión arterial sistólica y diastólica por monitoreo ambulatorio de tensión arterial diurno fue más alta en los hipertensos sostenidos que en los hipertensos de bata blanca, 20.1 y 7.9 mmHg, respectivamente.

Por lo que se refiere a la estructura cardiaca, los hipertensos sostenidos tuvieron mayor índice de masa ventricular izquierda y más hipertrofia ventricular izquierda que los pacientes con hipertensión de bata blanca y que los sujetos sanos. Aunque en los hipertensos de bata blanca se identificó mayor hipertrofia ventricular izquierda que en los sujetos sanos, la diferencia no fue significativa. El valor promedio del índice de masa ventricular izquierda fue más bajo en los pacientes con hipertensión de bata blanca que en los no hipertensos; no obstante, tampoco hubo diferencia estadística entre ambos grupos. En contraste, en los sujetos con hipertensión arterial sistémica sostenida el índice de masa ventricular

izquierda fue alto y hubo, además, una diferencia significativa al compararlos con los individuos sanos y con los hipertensos de bata blanca (cuadro 3).

El porcentaje de pacientes con disfunción diastólica fue significativamente alto en los tres grupos. Se observó aumento progresivo de la frecuencia cuando se compararon los resultados entre los grupos: sanos vs hipertensos de bata blanca e hipertensos de bata blanca vs hipertensos sostenidos. En el cuadro 4 se muestran los parámetros de la función ventricular diastólica. Se observa que la relación E/A fue menor en ambos grupos de pacientes hipertensos, y aunque fue más baja en el grupo de hipertensos de bata blanca no hubo diferencia estadística significativa entre ellos. La velocidad de A fue mayor en los dos grupos de hipertensos y normal en los no hipertensos. No se encontraron diferencias en la velocidad y la desaceleración de E entre los tres grupos.

La fracción de eyección fue discretamente diferente en los tres grupos, aunque estas diferencias no tuvieron significado estadístico (cuadro 3).

**Cuadro 3.** Hipertrofia ventricular, masa ventricular, fracción de eyección y disfunción diastólica en los tres grupos estudiados

|      | Sanos      | HBB         | Hipertensión | Sanos vs HBB | <i>p</i><br>Sanos vs HAS | HBB vs HAS |
|------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------------------|------------|
| FE   | 74.2 ± 7.7 | 75.8 ± 10.9 | 73.2 ± 9.7   | NS           | NS                       | NS         |
| DD   | 22.8%      | 32.2%       | 50%          | < 0.05       | < 0.001                  | < 0.05     |
| HVI  | 10%        | 16%         | 46%          | NS           | < 0.001                  | < 0.05     |
| IMVI | 93.6 ± 2   | 89.7 ± 2    | 111 ± 3      | NS           | < 0.05                   | < 0.05     |

HBB: hipertensión de bata blanca; HAS: hipertensión arterial sistémica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; FE: fracción de eyección; DD: disfunción diastólica.

**Cuadro 4.** Variables ecocardiográficas de la función diastólica en los tres grupos de estudio

|          | Grupo 1<br>Sanos | Grupo 2<br>HBB | Grupo 3<br>HTA | 1 vs 2  | <i>p</i><br>1 vs 3 | 2 vs 3 |
|----------|------------------|----------------|----------------|---------|--------------------|--------|
| Vel. E   | 0.76 ± .19       | 0.69 ± .20     | 0.73 ± .17     | NS      | NS                 | NS     |
| Vel. A   | 0.67 ± .19       | 0.80 ± .19     | 0.81 ± .2      | < 0.01  | < 0.01             | NS     |
| Rel. E/A | 1.14 ± .22       | 0.89 ± .31     | 0.99 ± .4      | < 0.001 | NS                 | NS     |
| Des. E   | 209.0 ± 27.45    | 217.2 ± 52.2   | 203.8 ± 47.0   | NS      | NS                 | NS     |
| TRIVI    | 101.2 ± 15.61    | 106.64 ± 24    | 129.5 ± 53.1   | NS      | < 0.01             | < 0.05 |

Vel. E: velocidad de E; Vel. A: velocidad de A; Rel. E/A: relación E/A; Des. E: desaceleración de E; TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica.

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo fue mayor afectación en los índices de llenado diastólico, sin alteración de la función sistólica en los dos grupos de hipertensión comparados con los no hipertensos. A pesar de la mayor disfunción diastólica en el grupo de hipertensos de bata blanca en relación con los sujetos sanos, no hubo diferencia significativa en la masa ventricular de ambos grupos. Algunos autores también han reportado disfunción diastólica con menor aumento de la masa ventricular en los pacientes hipertensos<sup>8,9</sup> y con hipertensión de bata blanca,<sup>32-34</sup> aunque se ha observado que ambas alteraciones se asocian a medida que evoluciona la hipertensión.<sup>35</sup> Esta última situación también se apreció en este estudio, ya que en el grupo de hipertensos sostenidos el porcentaje de hipertrofia ventricular y disfunción diastólica fue del 46 y 50%, respectivamente, mientras que en los hipertensos de bata blanca fue del 16 y 32%. Los resultados de este estudio demuestran que los individuos con hipertensión de bata blanca tuvieron mayor disfunción diastólica y mayor aumento de la masa ventricular que los sujetos sanos.

Una situación controvertida y que podría tener importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas es si los pacientes con hipertensión de bata blanca tienen un riesgo cardiovascular similar al de los hipertensos sos-

tenidos o al de los sujetos sanos. En parte, la respuesta a esta interrogante proviene de estudios transversales, de los cuales algunos han arrojado resultados que indican mayor afectación cardiovascular,<sup>22,23,36,37</sup> mientras que otros han demostrado los mismos hallazgos que los encontrados en sujetos sanos.<sup>18,19,38</sup>

Una limitante de algunos estudios fue no haber incluido un grupo control de comparación.<sup>18,19</sup> Un estudio similar a éste, publicado por Grandi y colaboradores, demostró hallazgos morfofuncionales cardiacos en un grupo de pacientes con hipertensión de bata blanca, hipertensos sostenidos y sujetos normales que se parearon por edad, sexo, índice de masa corporal y nivel de tensión arterial auscultatoria.<sup>39</sup> Los pacientes con hipertensión de bata blanca tuvieron mayor masa ventricular izquierda y menores índices de llenado diastólico ventricular comparados con los sujetos sanos, y fueron similares a los observados en los hipertensos sostenidos. Los resultados de este estudio concuerdan con los reportados por dicho autor.<sup>39</sup>

Existen pocos reportes longitudinales que hayan comparado la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En los dos únicos estudios hechos con el seguimiento más largo, de casi 10 años, sigue la controversia.

En el más reciente de ellos, Gustavsen y colaboradores siguieron una cohorte de 566 pacientes durante un promedio de 10.2 años y encontraron mayor tasa de eventos cardiovasculares en los sujetos con hipertensión de bata

blanca (18.4%) cuando se compararon con individuos no hipertensos (6.8%), y tasas muy similares cuando se compararon con los hipertensos sostenidos (16.3%).<sup>40</sup> En el otro estudio, realizado por Khattar y sus colaboradores, con seguimiento a 9.1 años y que incluyó a 479 pacientes, se encontró mayor tasa de eventos cardiovasculares en los hipertensos sostenidos (2.56 eventos por 100 pacientes al año) que en los hipertensos de bata blanca (1.32).<sup>18</sup> Sin embargo, una limitante de este estudio fue no haber incluido un grupo control de no hipertensos para poder compararlos con los hipertensos de bata blanca.

Si se acepta que en los hipertensos sostenidos la disfunción diastólica es un hallazgo temprano que a menudo precede a la manifestación de hipertrofia ventricular izquierda,<sup>8,9,41,42</sup> entonces el mismo fenómeno sucede en los individuos con hipertensión de bata blanca. Lo anterior se demostró en los resultados de este estudio, porque hubo mayor prevalencia de disfunción diastólica a pesar de menor hipertrofia ventricular izquierda en dichos pacientes. La mayor afectación cardiaca en los sujetos con hipertensión de bata blanca sugiere que estos pacientes estimulan, de alguna manera, una adaptación fisiopatológica a los aumentos transitorios de la tensión arterial, por lo que algunos de ellos tienen mayor riesgo cardiovascular y, por ende, requieren tratamiento antihipertensivo.<sup>43</sup>

Los cambios en la función diastólica y en la masa ventricular dependen también de otros factores, como la edad.<sup>9,44</sup> A este respecto, es posible que los hallazgos de este estudio tengan un sesgo, ya que el grupo de sujetos sanos fue más joven que los grupos de pacientes hipertensos. Sin embargo, el índice de masa ventricular izquierda en los individuos no hipertensos fue discretamente más alto que el de los hipertensos de bata blanca, aunque la diferencia no fue significativa.

La manifestación del daño a órgano blanco puede depender no sólo de parámetros relacionados con los valores promedio de la tensión arterial y sus derivados, sino también de otros factores no hemodinámicos, como la edad, el sexo, las alteraciones metabólicas, la herencia o las influencias neurohumorales.<sup>45</sup>

Una limitante de este estudio fue no haber realizado pruebas bioquímicas para conocer las concentraciones de lípidos y de glucosa y la resistencia a la insulina, que podrían explicar la afectación en la masa y la función ventricular. Se ha reportado la existencia de un síndro-

me de hipertensión de bata blanca que se asocia con el síndrome de resistencia a la insulina y que tiene mayor correlación con la manifestación del daño a órgano blanco.<sup>46</sup> Es probable que un número importante de pacientes con hipertensión de bata blanca tuvieran dicho síndrome, dado que su índice de masa corporal se encontraba en el rango de obesidad, que se ha vinculado con el síndrome metabólico. Sin embargo, los tres grupos fueron idénticos en este aspecto, puesto que no existieron diferencias significativas en el índice de masa corporal. Incluso, el mayor porcentaje al esperado de hipertrofia ventricular izquierda y de disfunción diastólica encontrado en los sujetos no hipertensos puede explicarse por la coexistencia de obesidad en este grupo de individuos.<sup>47</sup>

Otras variables que pueden intervenir para explicar el daño a órgano blanco son la duración previa de la enfermedad y lo regular o no del tratamiento antihipertensivo. Es difícil establecer con precisión el tiempo que la hipertensión arterial sistémica ha estado presente y ha ejercido su efecto dañino en órganos blanco. En este sentido, la mayoría de los pacientes tenía el antecedente de tratamiento antihipertensivo, aunque había pasado por lo menos un mes sin tratamiento antes de las mediciones de la tensión arterial por ambas técnicas y dos meses antes de hacer el ecocardiograma.

El reducido número de sujetos en cada grupo puede ser otra limitante de este estudio. No obstante, el haber incluido un grupo comparativo de individuos no hipertensos y el hecho de que provinieran de la misma población de pacientes puede limitar el efecto del reducido tamaño de la muestra. Sin duda, con mayor número de individuos en cada grupo la consistencia de los hallazgos hubiera sido mayor.<sup>48</sup>

## CONCLUSIONES

El aspecto más relevante de identificar pacientes con hipertensión de bata blanca radica en que a estos individuos, por lo general, sólo se les recomiendan modificaciones al estilo de vida, puesto que aún no existen pruebas de que los fármacos antihipertensivos modifiquen su pronóstico.<sup>49</sup> No obstante, los pacientes con hipertensión de bata blanca son un grupo heterogéneo y entre ellos existen algunos con mayor riesgo cardiovascular; por ejemplo, los que tienen daño a órgano blanco o síndrome metabólico. La manifestación

de una o ambas alteraciones justifica el tratamiento farmacológico de estos pacientes; por el contrario, su ausencia sólo indica que hay que realizar cambios al estilo de vida y una búsqueda a largo plazo de la hipertensión arterial sistémica sostenida.

A pesar de las limitantes descritas, los hallazgos de este estudio concuerdan con reportes previos que asocian mayor afectación cardiovascular en pacientes con hipertensión de bata blanca. Para conocer con mayor precisión el significado de dicha variante de hipertensión hace falta realizar más estudios comparativos y longitudinales, con grupos más grandes de pacientes, con el tiempo suficiente de seguimiento, y que evalúen, al mismo tiempo, el riesgo de manifestar hipertensión sostenida y las complicaciones cardiovasculares.

## REFERENCIAS

1. Velásquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
2. Zanchetti A. Impact of hypertension and antihypertensive treatment on organ damage. *Am J Cardiol* 1999;84:18K-24K.
3. Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. *J Hypertens* 2001;6:1-28.
4. 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.
5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
6. Odama U, Bakris GL. Target organ damage in hypertension. *J Clin Hypertens* 2000;2:312-8.
7. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597-604.
8. Inouye IK, Massie BM, Loge D, Topic N, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120-6.
9. De Mora-Martín M, Aranda-Lara P, Aranda-Lara FJ, Barakat S, et al. Disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y microalbuminuria en la hipertensión arterial esencial ligera-moderada. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:233-8.
10. Pickering TG, James GD, Boddie CH, Harsfield GA, et al. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
11. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grasi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-15.
12. Fonseca-Reyes S. Comparación del modelo de automedición con el convencional para confirmar o excluir hipertensión arterial estadio 1 con validación por monitoreo ambulatorio en un primer nivel de atención médica. Tesis recepcional. Maestría en Ciencias Médicas. Universidad de Guadalajara, 1999.
13. White WB. Clinical utility of ambulatory blood pressure: perspectives for national insurance coverage. *Blood Press Monit* 2002;7:27-31.
14. White WB, Schulman P, McCabe E, Dey H. Average daily blood pressure, not office pressure determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989;261:873-7.
15. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983;249:2792-8.
16. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
17. Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D, de Leeuw P, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recording in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
18. Khattar RS, Señor R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat *versus* sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1834-6.
19. Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J. White coat hypertension. No harm for the heart. *Hypertension* 1993;22:766-70.
20. Bidlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M, Waeber B, Brunner H. Isolated office hypertension: a prehypertensive state? *J Hypertens* 1996;14:327-32.
21. Fonseca-Reyes S, Parra-Carrillo J, García de Alba-García JE. Evolution of blood pressure in white coat hypertension patients evaluated with ambulatory monitoring [abstract]. American Society of Hypertension, Eighteenth Annual Scientific Meeting. *Am J Hypertens* 2003;16:48A.
22. Glen S, Elliot H, Curcio J, Lees K, Reid J. White coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996;348:654-7.
23. Gómez-Cereso J, Ríos-Blanco J, Suárez-García I, Moreno-Anaya P, et al. Noninvasive study of endothelial function in white coat hypertension. *Hypertension* 2002;40:304-9.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7-Complete version). *Hypertension* 2003;42:1206-52.
25. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, et al. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
26. Fonseca-Reyes S, Parra-Carrillo JZ, García de Alba-García JE. La medición auscultatoria de la presión arterial. *Investigación en Salud* 1999;1:188-96.
27. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the Spacelabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *J Hypertens* 1991;9:573-4.
28. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-34.
29. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
30. Devereux RB, Lutas EM, Casale PM, Kligfield P, et al. Standardization M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1222-30.
31. Savage DD, Garrison RY, Kannel WB. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987;75:26-33.

32. Gleen S, Eliot H, Curzio J, Lees K. White coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996;384:654-7.
33. Cardillo C, de Fellice F, Campia U, Folli F. Psychophysiological reactivity and cardiac end organ changes in white coat hypertension. *Hypertension* 1993;21:836-44.
34. Soma J, Wideroe TD, Dahl K, Rossvol O, Skjaerpe T. Left ventricular systolic and diastolic function assessed with two-dimensional and Doppler echocardiography in "white coat" hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:190-6.
35. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 1990;11:679-91.
36. Chang NC, Lai ZY, Chan P, Wang TC. Left ventricular filling profiles in young white coat hypertensive patients without hypertrophy. *Hypertension* 1997;30:746-52.
37. Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrrell K, Manuck SB. White coat hypertension and carotid artery atherosclerosis: a matching study. *Arch Intern Med* 2000;160:1507-12.
38. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995;26:413-9.
39. Grandi A, Broggi R, Colombo S, Santillo R, et al. Left ventricular changes in isolated office hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161:2677-81.
40. Gustavsen PH, Hoegholm BL, Kristensen K. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003;17:811-7.
41. Iriarte Ezkurdia MM. La disfunción diastólica como causa de insuficiencia cardiaca en el hipertenso. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:444-52.
42. Shepherd RF, Zacheriah PK, Shub G. Hypertension and left ventricular diastolic function. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1521-52.
43. Moser M. White-coat hypertension. To treat or not to treat. A clinical dilemma (editorial). *Arch Intern Med* 2001;161:2655-6.
44. Kuwajima I, Suzuki A, Juranoto K. Is the white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993;22:826-31.
45. Redon J, Miralles A, Pascual JM, Baldo E, et al. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15:79-86.
46. Kazuomi K, Pickering T. White-coat hypertension or white-coat hypertension syndrome: which is accompanied by target organ damage? *Arch Intern Med* 2000;160:3497-8.
47. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991;266:231-6.
48. Parati G, Redon J. Direct and surrogate measures of the white-coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens* 2000;18:379-82.
49. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and non-sustained systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139-44.



## Trombofilia multifactorial en México: descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas

Israel Parra Ortega,\* Guillermo Ruiz Argüelles\*,\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome de las plaquetas pegajosas provoca trastornos en la agregación de las plaquetas. Tiene tendencia a ocasionar fenómenos trombóticos arteriales y venosos, y es causa frecuente de trombofilia.

**Objetivo:** describir los resultados de la investigación realizada a 18 pacientes trombofílicos que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Esta enfermedad se distingue por el síndrome de las plaquetas pegajosas.

**Material y métodos:** se investigaron 18 pacientes con estado de trombofilia (síndrome de plaquetas pegajosas). Se estudiaron otros marcadores clínicos de trombofilia, como: fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, proteína C y S de la coagulación, antitrombina III, anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares, fibrinógeno, mutación Leiden del factor V, haplotipo HR2 del gen del factor V y la mutación 667 C>T en MTHFR.

**Resultados:** los 18 pacientes se dividieron en síndrome de las plaquetas pegajosas tipo I (39%), tipo II (33%) y tipo III (28%). En cinco (24%) pacientes no se encontró otro marcador de trombofilia relacionado y en 13 (76%) se encontraron de dos a cuatro anomalías. Se identificaron nueve (50%) individuos con la mutación 667 C>T en MTHFR, seis heterocigotos y tres homocigotos. Tres (17%) tuvieron la mutación Leiden del gen del factor V, todos heterocigotos. Tres (17%) tuvieron hiperfibrinogenemia, dos (11%) anticuerpos antinucleares y dos (11%) anticuerpos antifosfolípidos. No se encontraron anomalías en la investigación del fenotipo de resistencia a: la proteína C reactiva, las proteínas C y S, la antitrombina III y el haplotipo HR2 del factor V.

**Conclusiones:** el síndrome de las plaquetas pegajosas es una causa común de trombofilia que suele ignorarse. Provoca aproximadamente 20% de las trombosis arteriales y 13% de las trombosis venosas que se producen inexplicablemente. Al hacer más estudios a pacientes trombofílicos, es mayor la posibilidad de encontrar alteraciones relacionadas con eventos vaso-oclusivos.

**Palabras clave:** trombofilia multifactorial, síndrome de las plaquetas pegajosas.

### ABSTRACT

**Background:** The sticky platelet syndrome is an inherited thrombophilic condition stemming from platelet hyperaggregability.

**Objective:** To describe the research results of 18 thrombophilic patients who assisted to the Hematology and Internal Medicine Center of Puebla because of having a thrombophilia state, characterized by "adhesive platelets syndrome".

**Material and methods:** Eighteen individuals with the sticky platelet syndrome were prospectively identified in the Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. In addition to the studies looking for the sticky platelet syndrome, other laboratory markers of thrombophilia were also studied. The activated protein C resistance phenotype, coagulation protein C activity and antigen, coagulation protein S, antithrombin III, plasminogen, tissue-type plasminogen activator activity, plasminogen activator inhibitor activity, plasminogen activator inhibitor type 1, IgG and IgM isotypes of anti-phospholipid antibodies, homocysteine levels, the factor V gene Leiden, Cambridge, Hong Kong and Liverpool mutations, the 677 C->T mutation in the 5,10-methylen-tetrahydrofolate-reductase (MTHFR) and the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene.

**Results:** Of the 18 patients with sticky platelet syndrome, the variant was found to be: Type I (39%), type II (33%) and type III (28%). In 5 individuals (24%), no other marker of thrombophilia was found, whereas in 76%, additional thrombophilic markers were identified; In 9 patients (50%), the mutation 667 C>T in MTHFR was found, (6 heterozygous and 3 homozygous), in 3 patients (17%), the factor V Leiden mutation was found, in 3 (17%) there was also hyperfibrinogenemia, in 2 (11%) antinuclear antibodies and in 2 (11%) anti-phospholipid antibodies.,

**Conclusions:** The sticky platelet syndrome is a common but unknown cause of thrombophilia, it is responsible for approximately 20% of arterial thrombotic events and 13% of the venous thrombotic events. Most cases of the sticky platelet syndrome are associated with the presence of other either inherited or acquired thrombophilic conditions. The results are consonant with the idea that most cases of thrombophilia in Mexico are multifactorial.

**Key words:** multifactorial thrombophilia, adhesive platelets syndrome.

\* Laboratorios Clínicos de Puebla.

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

243 8100. E-mail: [gruiz1@clinicaruz.com](mailto:gruiz1@clinicaruz.com)

Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz 808, colonia Anzures, CP 72530, Puebla, Puebla, México. Tel.: (01-222)

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

**E**n 1983, Holliday y Mammen describieron al síndrome de las plaquetas pegajosas como un conjunto de síntomas relacionados con infarto cerebral en adultos jóvenes, el cual causa trastornos en la agregación de las plaquetas, que se distinguen por incremento anormal de la plaqueta y, en consecuencia, tendencia a ocasionar eventos trombóticos arteriales y venosos.<sup>1,2</sup> En 1985 su prevalencia motivó su reconocimiento en las publicaciones médicas.<sup>1,3,4</sup> En 1986, Melvyn y Mammen presentaron un estudio de 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales. Encontraron hiperagregación plaquetaria en pruebas realizadas con adenosindifosfato y epinefrina que resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).<sup>2</sup> En 1995, Mammen publicó su experiencia de diez años en el estudio del síndrome de las plaquetas pegajosas en más de 200 pacientes (entre cinco y 45 años de edad), quienes tenían trombosis principalmente arteriales y venosas, sin factores relacionados. Todos tenían hiperagregación con adenosindifosfato y epinefrina.<sup>6</sup> El síndrome de las plaquetas pegajosas es responsable de aproximadamente 20% de las trombosis arteriales y del 13% de las trombosis venosas cuyas causas son inexplicables.<sup>7,8</sup> Se describieron tres variantes del síndrome de las plaquetas pegajosas de acuerdo con los resultados en las pruebas de agregación plaquetaria: tipo I, II y III. El tipo I es la hiperagregación con epinefrina y adenosindifosfato, el tipo II la hiperagregación únicamente con epinefrina y el tipo III la hiperagregación sólo con adenosindifosfato.<sup>1-7</sup> Las pruebas de agregación con epinefrina se realizan con concentraciones de 11, 1.1 y 0.55  $\mu\text{m}$ . Las de adenosindifosfato fueron de 2.34, 1.17 y 0.58  $\mu\text{m}$ .

En los últimos años, Ruiz Argüelles y sus colaboradores se interesaron en analizar las características del sistema hemostático de los mestizos mexicanos con trombofilia.<sup>9-14</sup> En la República Mexicana se encontró, en individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria, que 60% tenían síndrome de las plaquetas pegajosas relacionado o no con otras enfermedades trombofílicas.<sup>11</sup> Esto significa que en México el síndrome de las plaquetas pegajosas es la enfermedad de trombofilia heredada más frecuente, que supera a: la deficiencia de proteínas C y S de coagulación, la deficiencia de antitrombina III, la resis-

tencia a la proteína C reactiva, la mutación tipo Leiden del gen del factor V y la mutación 20210 del gen de la protrombina.<sup>9-14</sup> Se describen los resultados de la investigación a 18 pacientes que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla por estado de trombofilia, que se distingue por el síndrome de las plaquetas pegajosas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se estudiaron 18 pacientes, 14 del sexo femenino y cuatro del masculino, con edad de 24 a 80 años, que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla por hipercoagulación (síndrome de las plaquetas pegajosas).

### Métodos analíticos

La investigación a los 18 pacientes comprendió: plaquetas pegajosas, fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, proteína C y S de la coagulación, antitrombina III, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos antinucleares, fibrinógeno, mutación Leiden del factor V, haplotipo HR2 del gen del factor V y mutación 667 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa.

### Metodología analítica

El método que se utilizó para determinar el síndrome de las plaquetas pegajosas fue el de Mammen.<sup>3</sup> La agregación plaquetaria se realizó en un agregómetro (Chrono Log Corporation, Havertown, PA EUA) mediante la técnica de Born y Cross.<sup>15</sup> Las variantes del síndrome de las plaquetas pegajosas se definen de acuerdo con los resultados: el tipo 1 se caracteriza por hiperagregación con adenosindifosfato y epinefrina, el tipo II con hiperagregación plaquetaria sólo con epinefrina y el tipo III por hiperagregación plaquetaria sólo con adenosindifosfato.

El fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, las proteínas C y S, la antitrombina III y los anticuerpos antifosfolípidos se investigaron con las técnicas descritas.<sup>9-14</sup> Los anticuerpos antinucleares se realizaron con la técnica de inmunofluorescencia indirecta. La cuantificación del fibrinógeno se realizó con el método de coagulometría.

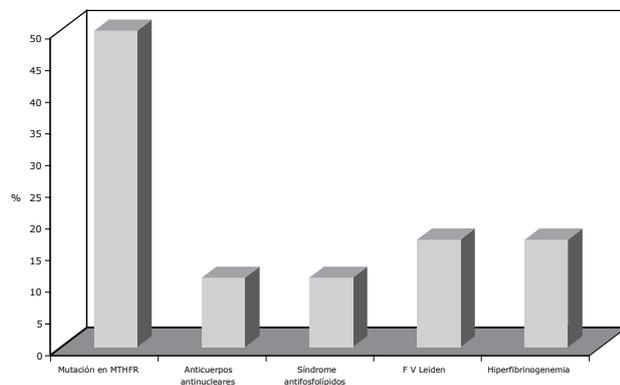
La mutación Leiden del gen del factor V (R-506-Q) se analizó por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en combinación con el polimorfismo del tamaño de fragmentos de restricción. Se usaron dos iniciadores del exon 10 del factor V de acuerdo con Zöller y Dahlbäck.<sup>16</sup> El producto de amplificación obtenido se expuso a digestión con la enzima Mnl I, y el patrón producido se analizó en gel de poliacrilamida al 4.5%.

Para determinar el haplotipo HR2 del factor V se amplificó el exon 13 con dos iniciadores, según Lunghe y sus colaboradores.<sup>17</sup> Posteriormente se expuso a digestión con Rsa I y, mediante un corrimiento electroforético se identificaron los diferentes genotipos R1/R1, R1/R2 y R2/R2.

La mutación 667 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa se detectó según lo expuesto por Kluijman y sus colaboradores.<sup>18</sup> Para determinar el genotipo, la ampliación se expuso a digestión con la enzima HinfI.

## RESULTADOS

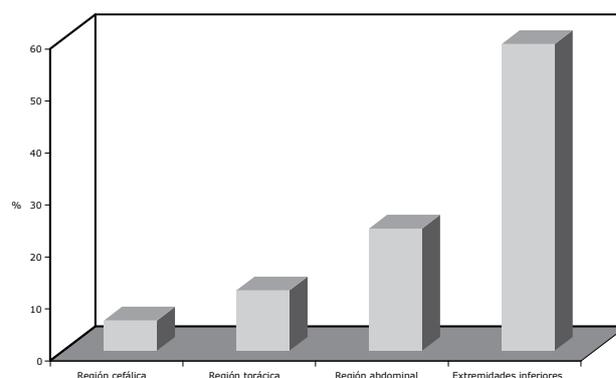
De acuerdo con el patrón de agregación obtenido, los 18 pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas se dividieron en: tipo I (39%), tipo II (33%) y tipo III (28%). En cinco (24%) pacientes no se encontró otro marcador de trombofilia relacionado. En 13 (76%) de los 18 pacientes había de dos a cuatro anomalías. Se identificaron nueve (50%) portadores de la mutación 667 C>T en la 5, 10 metilentetrahidrofolato reductasa, 6 heterocigotos y 3 homocigotos. Tres (17%) tenían la



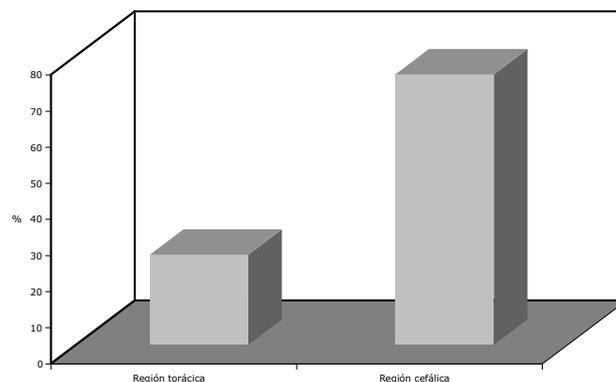
**Figura 1.** Padecimientos concomitantes con el síndrome de plaquetas pegajosas.

mutación Leiden del gen del factor V (R-506-Q) todos heterocigotos, tres (17%) hiperfibrinogenemia, dos (11%) anticuerpos antinucleares y dos (11%) anticuerpos antifosfolípidos (figura 1). En la investigación del fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva no se encontraron anomalías en: las proteínas C y S, la antitrombina III y el haplotipo HR2 del factor V.

Se registraron 21 eventos trombóticos en los 18 pacientes: 17 (81%) venosos y cuatro (19%) arteriales. En las extremidades predominaron los venosos: en las inferiores fueron 10 (59%), en la región abdominal cuatro (23.5%), en la región torácica dos (11.6%) y en la región cefálica uno (5.8%) (figura 2). La mayor parte de los eventos arteriales ocurrieron: tres en la región cefálica (75%) y uno (25%) en la torácica (figura 3). Ocurrieron cinco abortos: en dos pacientes dos en cada una y en otra sólo uno.



**Figura 2.** Ubicación de los eventos trombóticos venosos en los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas.



**Figura 3.** Ubicación de los eventos trombóticos arteriales en los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas.

## DISCUSIÓN

El síndrome de las plaquetas pegajosas sólo puede determinarse con las pruebas de agregación plaquetaria, y se investiga cuando el paciente tuvo un evento vaso-oclusivo. Es evidente que en los estudios de los pacientes mestizos mexicanos hay avances en la comprensión de la trombofilia. En este caso, el mayor porcentaje de datos de laboratorio de los pacientes con síndrome de las plaquetas pegajosas es la mutación 667 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (50%), que en reportes previos se describió su alta frecuencia en mestizos mexicanos.<sup>9-14</sup> La mutación Leiden del gen del factor V (R-506-Q) se relaciona con un porcentaje menor (17%), como lo reportado en este trabajo;<sup>9</sup> sin embargo, no deja de ser causa común de trombosis. En investigaciones anteriores, otras pruebas en busca de marcadores tromboticos no tuvieron resultados alterados,<sup>13,14</sup> como: la investigación del fenotipo de resistencia a la proteína C reactiva, las proteínas C y S, la antitrombina III y el haplotipo HR2 del factor V. Se mencionó que en pacientes mestizos mexicanos la prevaencia de estos datos es mínima, lo que se comprobó una vez más en este estudio. Estos datos apoyan el modelo propuesto por Schafer.<sup>19</sup> Probablemente todos los eventos tromboticos tienen predisposición genética heredada y, dependiendo del número de mutaciones o polimorfismo en los genes, un evento trombotogénico ocasiona trombosis de grado leve a grave. Entre más estudios se realicen a los pacientes con estados trombotofílicos, mayor es la probabilidad de encontrar alguna alteración relacionada con eventos vaso-oclusivos. En la descripción de estos 18 pacientes mestizos mexicanos, 76% tuvo más de un marcador de trombofilia; no obstante, en el futuro se podrá identificar mayor número de marcadores trombotofílicos y comprender aún más los episodios tromboticos.

## REFERENCIAS

- Chittoor SR, Elsehety AE, Roberts GF, Laughlin WR. Sticky platelet syndrome: A case report and review of the literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:280-4.
- Holliday PL, Mammen EF, Gilroy J, Buday J, Barnhart M. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation 1983; Phoenix, AZ. Abstracts.
- Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:361-5.
- Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ, López Martínez B. El "síndrome de las plaquetas pegajosas" una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002;54:394-6.
- Rubensfire M, Blevins RD, Barnhart M, et al. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986;57:657-60.
- Mammen EF. Ten years experience with the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;1:66-72.
- Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:77-81.
- Hernández-Hernández D, Villa R, Murillo-Bonilla LM, et al. Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) en eventos vasculares cerebrales en jóvenes. *Rev Hematol* 2002;3:19.
- Ruiz Argüelles GJ, González Estrada S, Garcés Eisele J, Ruiz Argüelles A. Primary thrombophilia in Mexico: A prospective study. *Am J Hematol* 1999;60:1-5.
- Ruiz Argüelles GJ, Garcés Eisele J, Reyes Nuñez V, Ramírez Cisneros F. Primary thrombophilia in Mexico II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombotophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31.
- Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Cruz Cruz D, Reyes Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelets syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:273-7.
- Ruiz Argüelles GJ, Poblete Naredo I, Reyes Nuñez V, et al. Primary thrombophilia in Mexico IV: Thrombotophilic mutations in the factor V gene in Mexican mestizos. *Rev Invest Clin Mex* 2004;56:600-4.
- Ruiz Argüelles GJ, Valdés Tapia P, Ruiz Delgado GJ. El concepto de trombofilia multifactorial: El caso de México. *Rev Hematol* 2005;6:35-42.
- Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Valdés Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-6.
- Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963;168:178-83.
- Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1536-8.
- Lunghe B, Castoldi E, Mingozzi F, Bernardi F. A new factor V gene polymorphism (His 1254 Arg) present in subjects of African origin mimics the R2 polymorphism (His 1299 Arg). *Blood* 1998;91:364-5.
- Kluijman LA, Van den Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia: A common mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
- Schafer AI. Inherited and acquired causes of thrombosis. In: Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. *Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment. Education program book.* San Diego; American Society of Hematology, 2003;pp:520-2.



## Hiperglucemia en el enfermo grave. ¿Epifenómeno o factor de riesgo?

Raúl Carrillo Esper,\* Antonio González Chávez,\*\* Héctor I. Cedillo Torres\*\*\*

### RESUMEN

La hiperglucemia es frecuente en el paciente grave y es secundaria al desequilibrio inmunometabólico y resistencia a la insulina que se manifiesta como parte de la respuesta inflamatoria local y sistémica. En diversas enfermedades atendidas en la unidad de terapia intensiva como: sepsis, episodio vascular cerebral, cardiopatía isquémica, traumatismo craneoencefálico y quemaduras, la hiperglucemia incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad. Por lo anterior, el control estricto de la glucosa es parte fundamental de los protocolos de tratamiento.

**Palabras clave:** hiperglucemia, control estricto, resistencia a la insulina, sepsis, respuesta inflamatoria local y sistémica.

### ABSTRACT

The metabolic disturbances as hyperglycemia are frequent in the critically ill patient. This alteration is consequence of the immunometabolic imbalance and insulin resistance that occurs during local and systemic inflammatory response. Hyperglycemia increases morbidity and mortality in patients admitted to intensive care unit with diagnosis of sepsis, stroke, burns, ischemic disease and trauma. The tight control of glucose serum levels is important in the critical care setting, and is related to better outcome, thus it must be considered in protocols of management at the intensive care unit.

**Key words:** hyperglycemia, glucose tight control, insulin resistance, systemic and local sepsis, inflammatory response.

La hiperglucemia en el paciente grave es frecuente y secundaria a la respuesta inmunometabólica al estrés y a la resistencia a la insulina.<sup>1,2</sup> Durante muchos años se le consideró un proceso de adaptación inocuo, pero recientemente se demostró que tiene efectos dañinos que incrementan la morbilidad y mortalidad.<sup>1,3</sup>

En Estados Unidos cerca del 30% de los enfermos que ingresan a un hospital tienen concentraciones de glucosa en ayuno de 126 a 200 mg/dL, sin ser diabéticos 30% de ellos.<sup>3</sup> En la unidad de terapia intensiva este fenómeno se observa con más frecuencia, y en diversos estudios se demostró que tienen hiperglucemia entre 50 y 70% de los pacientes no diabéticos con sepsis, episodio vascular cerebral e infarto agudo de miocardio.<sup>3</sup>

La hiperglucemia en el enfermo grave no diabético plantea los siguientes cuestionamientos: 1) ¿es una enfermedad propia o un epifenómeno? 2) ¿es diabetes mellitus? 3) ¿tiene un sustrato metabólico o fisiopatológico diferente? y 4) ¿requiere tratamiento especial? El propósito del presente trabajo es contestar a estas interrogantes y actualizarse en los conceptos fisiopatológicos y de tratamiento de este padecimiento.

\* Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, HCSAE, PEMEX. Profesor titular del curso de especialización en medicina del enfermo adulto en estado crítico en la Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

\*\* Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna del Hospital General de México. Expresidente del Colegio de Medicina Interna de México.

\*\*\* Residente de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, PEMEX.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo E. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos. Periférico Sur 4091, colonia Fuentes del Pedregal, México, DF, CP 14140.  
E-mail: seconcapcmamail@medinet.net.mx, antglez51@yahoo.com.mx, drgedillo2003@yahoo.com.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)

### FISIOPATOLOGÍA

#### Control fisiológico de la glucosa

Ante una carga de glucosa, la insulina mantiene un control glucémico estricto por inhibición de la gluconeogénesis y el incremento en la síntesis de

glucógeno.<sup>1</sup> En este proceso metabólico el músculo esquelético y el hígado tienen un papel fundamental, pues fosforilan la glucosa y regulan la vía metabólica al seguir a la glucólisis para la síntesis de ATP o a la síntesis de glucógeno, el cual es una forma de almacenamiento energético.<sup>1,2</sup> Por el contrario, cuando la concentración de glucosa disminuye, las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y la del crecimiento) incrementan la glucosa sérica y estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis; esto inhibe el consumo periférico de glucosa por su efecto antagónico a la insulina (cuadro 1).<sup>1,2</sup>

Lo anterior refleja que la regulación de la concentración de la glucosa sérica, en condiciones fisiológicas, resulta de la combinación de mecanismos autorreguladores que están en estrecho equilibrio y tienen como finalidad preservar el aporte energético.<sup>1</sup>

#### Respuesta neuroendocrina en el paciente grave

La respuesta neuroendocrina será distinta según la fase aguda o crónica en la que se encuentra el paciente grave.<sup>4,6</sup> La respuesta inicial, inducida por estrés, en las primeras 24 a 48 horas del episodio, deriva en hiperglucemia secundaria al incremento de la secreción de hormonas de la hipófisis anterior y a la desactivación de receptores con distribución periférica de hormonas anabólicas.<sup>1,4,6</sup> Esta fase se distingue por la activación

del eje somatotrópico, con liberación de cortisol, y de la hormona adrenocorticotropa. La actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical se manifiesta en forma característica con un patrón bifásico durante el curso de una enfermedad grave.<sup>4,6</sup>

En la fase aguda, el incremento de las concentraciones de cortisol sérico se debe al aumento de las concentraciones de hormona adrenocorticotropa ocasionado por efecto de la hormona liberadora de cortisol. Este estado de hipercortisolismo desvía el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas para que la energía resultante la aprovechen selectivamente los órganos vitales.<sup>4,6</sup> La retención de líquidos y el incremento de la respuesta vasopresora e inotrópica (por angiotensina II, catecolaminas y vasopresina) conservan el estado hemodinámico.<sup>4,6</sup>

Una función importante en esta fase es la inhibición del sistema inmunitario como mecanismo regulador antiinflamatorio, el cual es fundamental para evitar la progresión de la respuesta inflamatoria sistémica y el aumento de la disfunción orgánica múltiple.<sup>5-7</sup>

Otras respuestas endocrinas agudas comprenden la liberación de glucagón, hipersecreción de prolactina y hormona del crecimiento, con un factor de crecimiento similar a la insulina circulante (IGF-1), relacionado con

**Cuadro 1.** Mecanismos de acción de hormonas contrarreguladoras y citocinas para producir hiperglucemia

| <i>Hormonas</i>                  | <i>Mecanismos</i>   |
|----------------------------------|---|
| Glucagón                         | Incrementa la gluconeogénesis<br>Incrementa glucogenólisis hepática   |
| Epinefrina                       | Resistencia a la insulina en el músculo esquelético por alteraciones en las señales posreceptor<br>Incrementa la gluconeogénesis<br>Incrementa la glucogenólisis del músculo esquelético y hepático<br>Incrementa la lipólisis y ácidos grasos libres circulantes |
| Norepinefrina                    | Incrementa la lipólisis<br>Incrementa la gluconeogénesis con hiperglucemia sólo en altas concentraciones  |
| Glucocorticoides                 | Resistencia a la insulina en el músculo esquelético<br>Lipólisis incrementada<br>Gluconeogénesis aumentada  |
| Hormona del crecimiento          | Resistencia a la insulina en el músculo esquelético<br>Lipólisis aumentada<br>Gluconeogénesis aumentada<br>Resistencia a la insulina en el músculo esquelético alterando las señales posreceptor  |
| Factor de necrosis tumoral (FNT) | Resistencia hepática a la insulina  |

hipofunción tiroidea y gonadal.<sup>6,7</sup>

El paciente críticamente enfermo con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (que se define como la dependencia o el soporte intensivo durante más de 10 días) tiene una respuesta neuroendocrina diferente que se distingue por disfunción hipotalámica. Esta última se manifiesta como hipofunción hipofisiaria con disminución en la síntesis y acción de las hormonas liberadoras.<sup>4,5</sup>

La respuesta hiperglucémica inicial en las primeras 24 a 48 horas después del episodio está regulada y sostenida a través de mecanismos diferentes que la respuesta tardía (tres a cinco días después del suceso) y la respuesta hiperglucémica en diferentes enfermedades clínicas será distinta, por lo que también serán factores a tomar en cuenta cuando se considere el tratamiento glucémico de estos pacientes.<sup>2,6</sup>

#### **Alteración del metabolismo de la glucosa en el paciente grave**

En el paciente críticamente enfermo, el desequilibrio inmunometabólico de la respuesta inflamatoria sistémica se distingue por el incremento en las hormonas contrarreguladoras y sustratos gluconeogénicos, sobreexpresión de citocinas proinflamatorias (FNT alfa, interleucina 1,6) y resistencia a la insulina, lo que induce un desequilibrio en los mecanismos reguladores de la glucosa sérica que se traduce en hiperglucemia.<sup>2,4,6</sup>

#### *Hormonas contrarreguladoras y sustratos gluconeogénicos*

Las hormonas contrarreguladoras inducen aumento en el flujo de sustratos gluconeogénicos como el glicerol, alanina y lactato que en el hígado incrementan la producción de glucosa.<sup>1</sup> Este proceso es amplificado por la estimulación simpática y la acción de la epinefrina, la cual, además de estimular junto con el glucagón la glucogenólisis, inhibe la secreción de insulina.<sup>1,2</sup> De esta manera, el flujo de glucosa es mayor a su consumo, depuración y metabolismo. Este proceso metabólico lo corroboraron Gelfand y sus colaboradores<sup>8</sup> en un estudio en el que administraron hormonas contrarreguladoras a voluntarios sanos hasta alcanzar las concentraciones séricas observadas en estrés grave, lo que resultó en síntesis 300% mayor del basal de la glucosa a pesar de hiperinsulinemia.<sup>5</sup> En otros estudios

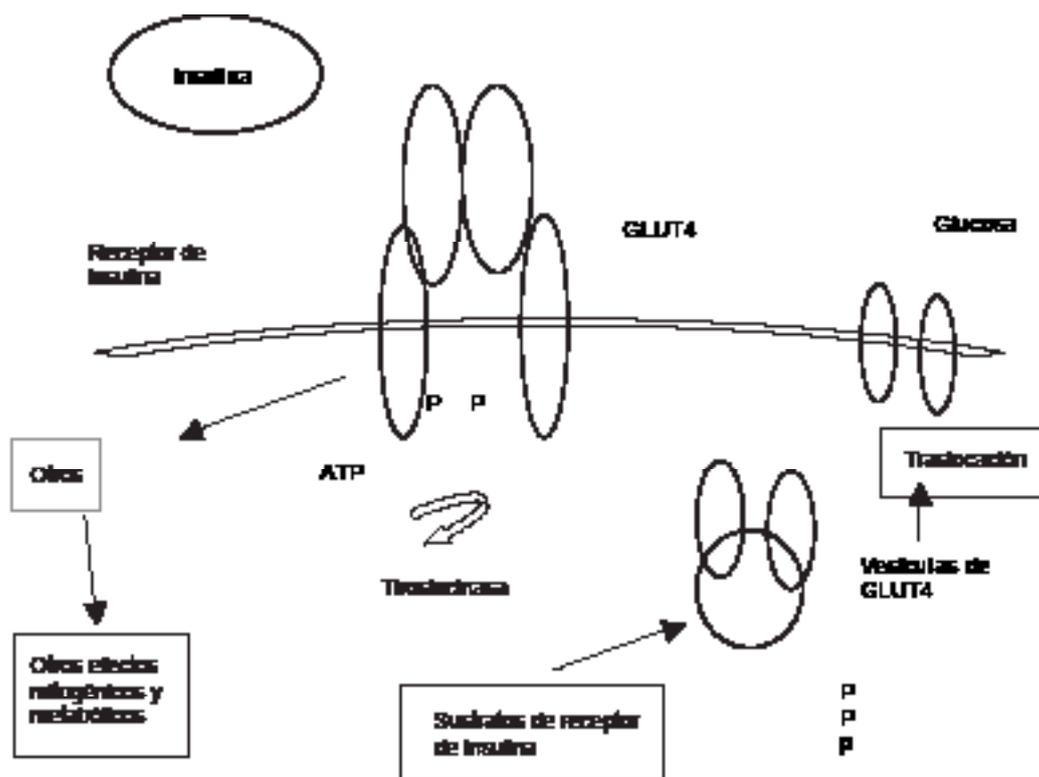
clínicos, en los que se valoraron las concentraciones de glucosa sérica y su síntesis, se observó que la infusión de catecolaminas por sí misma es suficiente para condicionar mayor hiperglucemia que la infusión de altas concentraciones de glucosa. Mediante un estudio de inhibición hormonal con somatostatina, Wolfe<sup>8</sup> demostró en pacientes quemados que el glucagón es la principal hormona contrarreguladora implicada en la síntesis de la glucosa. La proteólisis del músculo esquelético en el paciente grave es independiente de la síntesis hepática de la glucosa, pero fundamental para mantener la gluconeogénesis a través del aporte de alanina, la cual es el principal aminoácido gluconeogénico.<sup>1,2</sup> El lactato derivado de la glucólisis anaeróbica y del exceso de piruvato es un sustrato gluconeogénico alterno y precursor de la glucosa en el hígado. La lipólisis inducida por catecolaminas induce incremento en el flujo del glicerol, el cual se comporta en el hígado como sustrato gluconeogénico (figura 1).<sup>1,9</sup>

#### *Resistencia a la insulina y citocinas proinflamatorias*

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de esta hormona de llevar a cabo su efecto metabólico, ya sea por disminución en la cantidad o calidad de sus receptores o por interferencia o disfunción de los mecanismos posreceptores; lo cual resulta, entre otras cosas, en hiperinsulinemia e hiperglucemia.<sup>1,10</sup> La resistencia a la insulina es común en el paciente grave y se relaciona con múltiples complicaciones. Los factores que predisponen a este fenómeno son: infusión de catecolaminas, consumo de esteroides, obesidad, pancreatitis, politraumatismo, hipoxemia, respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, intervención quirúrgica, uremia, cirrosis, edad avanzada, APACHE II y SOFA elevados, etc.<sup>9,10</sup>

Los mecanismos celulares y moleculares de la resistencia periférica a la insulina en el enfermo grave, de acuerdo con lo demostrado por Shangraw<sup>9</sup> y sus colaboradores, están relacionados con alteraciones del receptor y de la activación de componentes tempranos e intermedios de las vías de señalización, como son la disminución en las concentraciones del transportador de glucosa GLUT 4 (paso limitante que permite la entrada de glucosa al interior de la célula) y disfunción del posreceptor.<sup>1,9</sup>

Las hormonas contrarreguladoras producen resisten-



**Figura 1.** Factores que promueven la gluconeogénesis en el paciente gravemente enfermo.

cia periférica a la insulina en forma directa o indirecta. Los tejidos sensibles a la acción de la insulina, tales como el músculo esquelético (que se encarga de 80% de la captación de la glucosa influida por insulina), el músculo cardiaco y el tejido adiposo, muestran incremento en la entrada de la glucosa cuando se estimula mediante insulina, conduciendo a la activación del glucotransportador GLUT 4.<sup>9</sup> Esta activación está alterada en sepsis y en enfermedades agudas, con decremento en la función de GLUT 4, el cual es otro mecanismo inductor de hiperglucemia. La resistencia a la insulina en estos enfermos se manifiesta por la disminución en la síntesis de glucógeno hepático.<sup>2</sup>

El mecanismo de resistencia a la insulina en el enfermo grave depende de hormonas contrarreguladoras y de citocinas proinflamatorias.<sup>11</sup> Se demostró, utilizando epinefrina en infusión en ausencia de otras hormonas, que se altera la entrada de glucosa influida por la insulina. En animales, la misma infusión de epinefrina aumentó la glucogenólisis en el músculo

esquelético e incrementó la producción de glucosa 6 P; se inhibió la enzima hexoquinasa, la cual es paso limitante del metabolismo de la glucosa intracelular.<sup>8,11</sup>

Los glucocorticoides alteran la entrada de glucosa controlada por la insulina mediante su inhibición en la translocación de GLUT 4 de su almacén en la membrana interna a la membrana plasmática. Esta inhibición ocurre a través de la regulación de varias proteínas de señalización controlada por la fosforilación de la tirosina.<sup>3,12</sup> El exceso de hormona de crecimiento también inhibe la cascada de señalización de la insulina, y en animales reduce los receptores de insulina a través de la fosforilación de residuos de tirosina, alterando la función de GLUT 4.<sup>3</sup> Los ácidos grasos libres se elevan debido a que la lipólisis persiste a pesar de la hiperinsulinemia, ya que la epinefrina, cortisol y la hormona de crecimiento estimulan este proceso.<sup>1</sup>

El papel de las catecolaminas en la resistencia a la insulina se apoya en datos que demuestran que el bloqueo en los receptores adrenérgicos  $\beta 2$  previene

la entrada de glucosa controlada por la insulina en ratas sépticas.<sup>2</sup>

En los pacientes críticamente enfermos, la liberación de diferentes citocinas de células mononucleares contribuye a la resistencia a la insulina y a la hiper glucemia. Las endotoxinas derivadas de la pared celular de bacterias gramnegativas son un estimulador potente de la producción de FNT  $\alpha$  y de IL-1 y -6.<sup>1</sup> Lang y sus colaboradores<sup>21</sup> demostraron que la infusión del FNT  $\alpha$  en ratas, bajo condiciones de hiperinsulinemia, incrementa la producción de glucosa y la resistencia a la insulina en el hígado y en los tejidos periféricos.

La producción de citocinas es el mecanismo primario por el cual se induce la resistencia a la insulina. La IL-6 y el FNT  $\alpha$  son secretados en respuesta a la inflamación en los adipocitos e inhiben directamente la fosforilación de tirosina influida por insulina.<sup>2</sup>

El FNT  $\alpha$  es la citocina más estudiada y actúa en forma directa alterando las vías de señalización de la insulina y la traslocación de GLUT 4 a la membrana plasmática.<sup>1</sup> Durante un episodio agudo, y principalmente secundario a la inflamación, existe incremento en las concentraciones de FNT  $\alpha$ , y éste es un potente inhibidor de tirosincinasa de los receptores de insulina en el hígado y en el músculo

esquelético, lo que induce resistencia mediante la modificación de las propiedades de señalización de los sustratos de insulina. El FNT  $\alpha$  también actúa en forma indirecta produciendo hiper glucemia a través de la estimulación de la secreción de hormonas contrarreguladoras, que estimulan la gluconeogénesis (figura 2).<sup>8,11</sup>

La respuesta a la insulina en las paredes vasculares de animales insulinoresistentes comprende una marcada disminución en la fosforilación del receptor de insulina, del sustrato de insulina (IRS-1) y de la quinasa de fosfatidil inositol 3 (paso crítico en las vías de señalización de insulina y entrada de glucosa), con actividad normal y aumentada de quinasas mitógenas como la proteína quinasa mitógeno activada (MAPK), que juega un papel importante en la regulación de síntesis de glucógeno.<sup>13</sup>

Estudios en modelos animales y humanos de sepsis demostraron la relación que existe entre las catecolaminas y la producción de citocinas proinflamatorias.<sup>12</sup> El efecto benéfico de la supresión de esos mediadores, en forma hipotética, está relacionado con el alivio temprano de la sepsis y la reducción de las infecciones nosocomiales.<sup>12</sup>

En cualquier proceso inflamatorio, la resistencia a

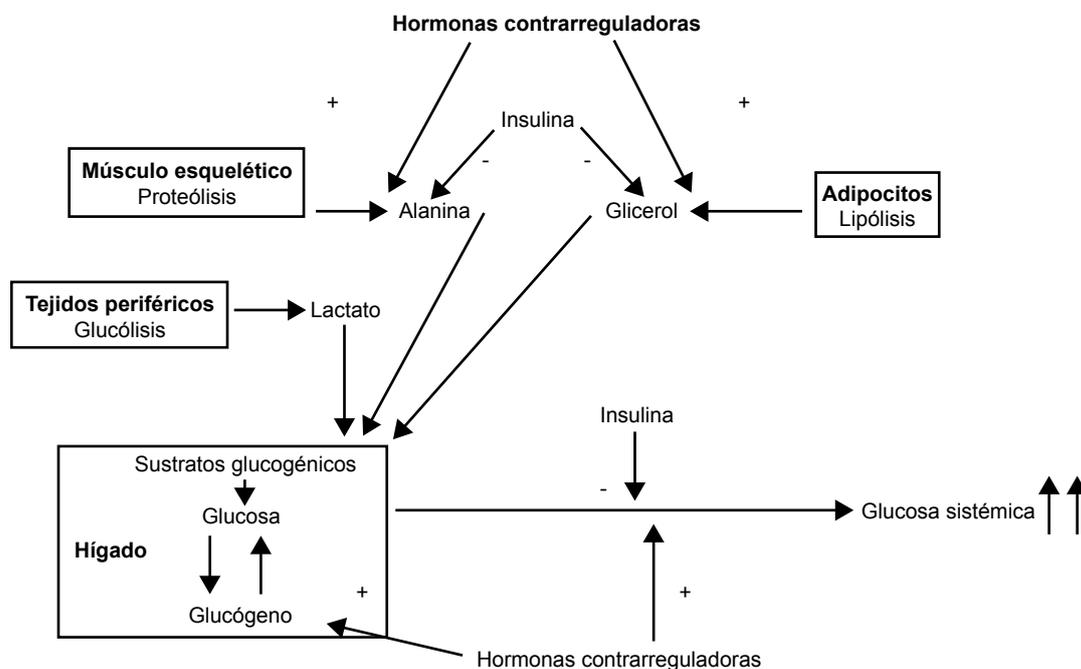


Figura 2. Mecanismo de entrada de glucosa en el músculo esquelético, cardiomiocito y tejido adiposo.

la insulina, generada por citocinas, se estimula por la activación de FN-k B mediante la activación de genes que regulan citocinas proinflamatorias, receptores inmunitarios y moléculas de adherencia. Esta resistencia juega un papel importante en el reclutamiento inicial de leucocitos a los sitios de inflamación y participa en la activación y en la amplificación de la respuesta inflamatoria.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que la mayor parte de las enfermedades graves se distinguen por la activación de la vía de cinasa inducible del FN-k B, que se considera decisiva para la activación de la respuesta celular a organismos infecciosos, citocinas proinflamatorias y sintetasa de óxido nítrico.<sup>13</sup> Uno de los factores que inducen la vía de IKK/Nf-kB en experimentos *in vivo* es la hiperglucemia, ya que incrementa la producción de mediadores proinflamatorios al activar esta vía (figura 3).<sup>14,15</sup>

#### Factores modificadores de glucotransportadores

En los pacientes graves, otros mecanismos implicados en la resistencia a la insulina e hiperglucemia, por su interacción con glucotransportadores en el músculo esquelético, son la inactividad muscular por reposo en la cama y el envejecimiento.<sup>2</sup> Seis días de reposo estricto en voluntarios sanos derivó en intolerancia a la glucosa oral e incrementó las concentraciones de insulina, tanto en ayuno como después de una carga

oral de glucosa. El envejecimiento está relacionado con incidencia elevada de hiperglucemia relacionada con el estrés; los estudios sugieren que es secundario a una respuesta inadecuada de la insulina.<sup>2</sup>

Una causa frecuente y no considerada de hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo es la administración de cargas excesivas de dextrosa, las cuales no pueden oxidarse o almacenarse.<sup>2</sup> En un análisis de pacientes no diabéticos que recibían nutrición parenteral total, en los cuales la infusión de glucosa era mayor de 4 mg/kg/min, se observó que estaban en alto riesgo de tener hiperglucemia y complicaciones relacionadas con la diabetes, como infección e incremento del cociente respiratorio.<sup>2</sup> En un estudio en enfermos con insuficiencia renal aguda en unidades de terapia intensiva se demostró que las soluciones dializantes al 4.25% pueden aportar una carga de hasta 500 g de glucosa, lo cual se relaciona con hiperglucemia y con mayor mortalidad.<sup>2</sup>

#### Efectos de la hiperglucemia en el paciente grave

En diferentes estudios se ha demostrado que la hiperglucemia no es sólo un epifenómeno en el paciente grave, sino que ésta y la resistencia a la insulina están relacionadas con múltiples complicaciones y con mayor mortalidad.<sup>4,6,7,10</sup>

#### Complicaciones infecciosas

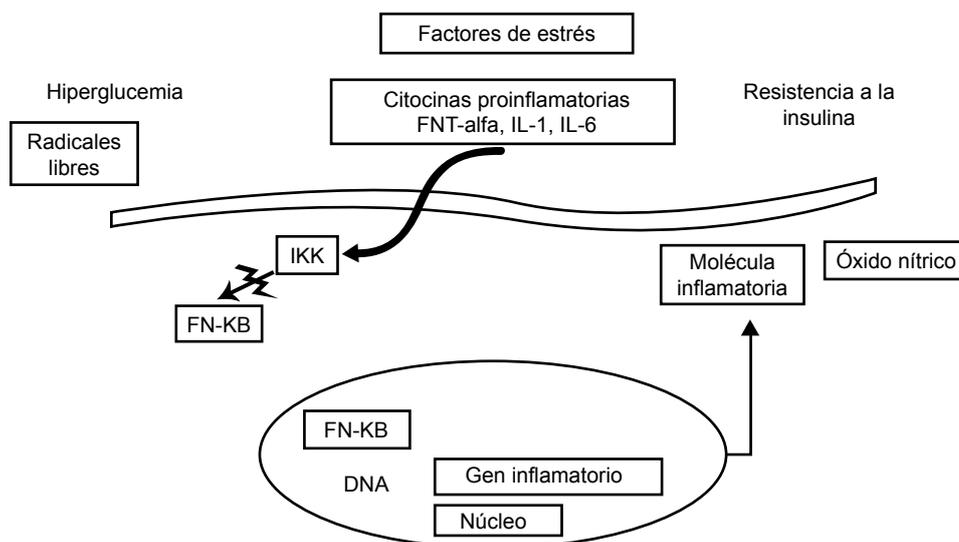


Figura 3. Resistencia a la insulina y citocinas inflamatorias en el paciente grave.

La mayor susceptibilidad a las infecciones en los enfermos graves con hiperglucemia es secundaria a la disfunción leucocitaria y de macrófagos, que se distingue por alteraciones en la adhesión, fagocitosis y función oxidativa, disfunción que es directamente proporcional a los niveles de glucosa.<sup>11</sup> Uno de los mecanismos que se altera es el proceso de opsonización por glucosilación no oxidativa del complemento y de inmunoglobulinas. Furnary y sus colaboradores<sup>8</sup> demostraron que en pacientes, después de una operación del corazón, el control estricto de la glucosa, mediante la función de insulina, disminuía de manera significativa la infección del sitio quirúrgico, lo cual, entre otras cosas, se vincula con menor glucosilación de la colágena, mejor cicatrización y acción bactericida más intensa de los polimorfonucleares.<sup>11</sup> Los pacientes quemados con hiperglucemia tienen mayor susceptibilidad a bacteremias y candidemia, en comparación con los enfermos quemados con normoglucemia.<sup>8</sup>

### Hiperglucemia y lesión cerebral

En los pacientes con padecimiento vascular cerebral (isquémico o hemorrágico), que tienen hiperglucemia, se incrementa hasta tres veces la posibilidad de muerte o de recuperación funcional adversa.<sup>16</sup> En modelos experimentales se demostró que, en el fenómeno de isquemia-reperusión cerebral, la hiperglucemia disminuye el flujo sanguíneo cerebral, favorece la rotura de la barrera hematoencefálica e incrementa el área de penumbra isquémica.<sup>16</sup>

En el traumatismo craneoencefálico se demostró que la hiperglucemia es un factor independiente de riesgo de mortalidad. En un estudio realizado en pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico se observó que las concentraciones de glucosa al ingreso eran directamente proporcionales, en la escala de coma de Glasgow, a la gravedad de la lesión y a la supervivencia. La hiperglucemia en estos enfermos estuvo estrechamente relacionada con altas concentraciones de epinefrina y norepinefrina.<sup>16</sup>

Diversos estudios demostraron que la normalización de los niveles de glucosa en los enfermos con lesión cerebral aguda mejora la supervivencia, disminuye las complicaciones y se relaciona con mejor recuperación neurológica.<sup>2,16</sup>

### Hiperglucemia y síndrome coronario agudo

En los síndromes coronarios agudos se demostró que hay una estrecha relación epidemiológica entre los niveles de glucosa al ingreso y la supervivencia. Al igual que en las enfermedades previas, la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de complicaciones y mortalidad.<sup>8</sup> En un estudio que incluyó pacientes no diabéticos con síndrome coronario agudo, quienes al momento del ingreso tenían niveles de glucosa entre 109 y 144 mg/dL tuvieron mayor riesgo de fallecer y de manifestar insuficiencia cardíaca, en comparación con aquellos con niveles de glucosa menores de 100 mg/dL (RR= 3.9, IC: 95%).<sup>17</sup> El estudio DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró claramente que los tratados con un control estricto de la glucosa tenían mayor índice de supervivencia.<sup>17</sup> También se observó que los niveles de glucosa a la admisión son un factor predictivo independiente de reinfarto o angina postinfarto.<sup>18</sup>

En los síndromes coronarios agudos, la hiperglucemia induce alteraciones en la contractilidad cardíaca, mayor frecuencia de arritmias, disfunción endotelial, estado protrombótico, disfunción plaquetaria y disminución en la actividad del inhibidor del plasminógeno.<sup>17</sup> La resistencia a la insulina y el efecto de las hormonas contrarreguladoras en estos enfermos inducen incremento en la lipólisis y en la liberación de ácidos grasos libres, los cuales son mediadores tóxicos directos sobre la membrana celular del músculo cardíaco y favorecen la sobrecarga de calcio y arritmias.<sup>17</sup> La hiperglucemia induce la disfunción de la relajación vascular coronaria dependiente de endotelio en la macro y en la microcirculación.<sup>19</sup> La vasodilatación dependiente del endotelio se evaluó en la arteria radial de voluntarios sanos por un ultrasonido de alta resolución antes y después de una carga de glucosa. Se demostró que la vasodilatación se alteraba radicalmente en la macro y microcirculación.<sup>19</sup>

### Hiperglucemia en el paciente grave internado en la unidad de cuidados intensivos

Los pacientes críticamente enfermos, sobre todo los que tienen sepsis, con frecuencia manifiestan hiperglucemia.<sup>8</sup> La respuesta metabólica que lleva a la hiperglucemia es compleja y comprende la

interacción de citocinas proinflamatorias con estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que incrementa las concentraciones de hormona de crecimiento y la prolactina.<sup>1,4,7,8,20</sup> La hormona del crecimiento tiene un comportamiento bifásico. Itacala<sup>2</sup> demostró que la hormona del crecimiento administrada a enfermos graves se relacionaba con mayor mortalidad.

La hiperglucemia tiene efectos deletéreos en este grupo de enfermos e incrementa la mortalidad de 8 a 20%, lo que es secundario a su efecto inmunosupresor y proinflamatorio.<sup>11,21-23</sup>

El paciente crítico con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos se distingue por tener: hiperglucemia, resistencia a la insulina y mayor disfunción orgánica. En este subgrupo de enfermos es frecuente la inmunodepresión e incidencia elevada de procesos infecciosos.<sup>12</sup>

Van den Berghe y sus colaboradores,<sup>6,7,10</sup> en un estudio al azar y prospectivo, que incluyó 1,548 enfermos y en el que se valoró el efecto del control de la glucosa en pacientes graves, comparó dos niveles de glucemia (80-110 mg/dL *vs* 180-200 mg/dL) y su control mediante infusión de insulina.

En este estudio se demostró que el grupo de control estricto de la glucosa tuvo menor morbilidad y mortalidad (4.6 *vs* 8%); se observó mayor beneficio de esta estrategia de tratamiento en pacientes con estancia superior a los cinco días (10.6 *vs* 20.2%), principalmente en aquellos con sepsis e insuficiencia multiorgánica, y se redujo la mortalidad hospitalaria (34%), las infecciones (46%), la insuficiencia renal aguda que requería diálisis o hemofiltración (41%), las transfusiones (50%), la polineuropatía (44%) y la probabilidad de requerir ventilación asistida prolongada y cuidados intensivos.

Furnary y sus colaboradores, en un estudio comparativo que incluyó pacientes con intervención quirúrgica cardíaca, demostraron que el control estricto de la glucosa, mediante la infusión de insulina, disminuía el riesgo de mortalidad absoluta y relativa en 57 y 50%, respectivamente.<sup>12</sup>

Los resultados anteriores se corroboraron en varios estudios clínicos y experimentales, en los cuales se demostró una estrecha relación entre la hiperglucemia, resistencia a la insulina e incremento

de la mortalidad y morbilidad en el paciente críticamente enfermo.

### **Insulina o glucosa**

La reducción de la morbilidad y la mortalidad que se demostró con el control estricto de la glucosa, mediante el uso de infusión de insulina, plantea la interrogante: ¿Cuál es el factor crítico que determina la mejoría?

Está comprobado que la normalización de la glucemia *per se* regula las funciones inmunológicas, endoteliales, metabólicas y celulares;<sup>10,12</sup> sin embargo, el tratamiento con insulina en los pacientes graves reduce los ácidos grasos libres, normaliza la activación endotelial e incrementa el aporte energético a cardiocitos isquémicos y limita el daño miocárdico.<sup>9</sup> Por sus propiedades anabólicas: estimula la síntesis proteica y promueve la reparación tisular; disminuye los requerimientos transfusionales y de reemplazo renal, así como la incidencia de polineuropatía del enfermo grave;<sup>4</sup> tiene efecto inhibitorio directo de citocinas proinflamatorias (FNT  $\alpha$  y factor inhibitorio de migración de macrófagos), anión superóxido y FN-k B, e incrementa las concentraciones de IGF-1 (mediador de la hormona del crecimiento con importantes propiedades anabólicas).<sup>12</sup>

Van den Berghe y sus colaboradores<sup>4,6,7</sup> respondieron a la interrogante y concluyeron que el control estricto de la glucosa es el factor clave que contribuye a la disminución de la morbilidad y mortalidad con base en las dosis de insulina administrada. Sin embargo, la resistencia a la insulina en estos pacientes tiene efectos adversos, como: la inducción de la respuesta proinflamatoria y la producción de radicales libres.

### **Tratamiento de la hiperglucemia**

El control constante y con menos picos y valles en las concentraciones séricas de la glucosa es el tratamiento recomendado en los diferentes protocolos y algoritmos descritos en la literatura médica para pacientes con hiperglucemia con efectos dañinos. Para lograr este propósito, Van den Berghe y sus colaboradores<sup>4,6,7,16</sup> desarrollaron un algoritmo para mantener la normoglucemia en pacientes graves (cuadro 2), al cual se le realizaron modificaciones en diferentes universidades (Bélgica, Vancouver, Yale, etc.),<sup>16</sup> en aspectos como: dosis de insulina, cifras de glucosa deseadas, método

**Cuadro 2.** Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente grave

| Monitoreo  | Concentración de glucosa sérica                   | Ajuste de dosis de insulina                   |
|--|---|---|
| Glucosa al ingreso en la unidad de cuidados intensivos | > 11.1 mmol/L                                     | Iniciar infusión a 2-4 UI/h                   |
|  | 6.1-11.1 mmol/L                                   | Iniciar infusión a 1-2 UI/h                   |
|  | <6 mmol/L   | Monitorizar cada 24 h                         |
| Medir glucosa cada 1-2 horas                           | > 7.8 mmol/L                                      | Incrementar 1-2 UI/h                          |
|  | 6.1-7.8 mmol/L                                    | Incrementar 0.5 UI/h                          |
|  | ¿Rangos normales?                                 | Ajustar 0.1-0.5 UI/h                          |
| Medir glucosa cada 4 horas                             | ¿Rangos normales?                                 | Ajustar 0.1-0.5 UI/h                          |
|  | ¿Normal?  | No cambiar                                    |
|  | Disminuye rápidamente                             | Disminuir la dosis a la mitad y monitorizar   |
|  | 3.3-4.4 mmol/L                                    | Reducir dosis y monitorizar cada hora         |
|  | 2.2-3.3 mmol/L                                    | Para infusión, monitorizar cada hora y aporte |
| < 2.2 mmol/L   | Para infusión, monitorizar cada hora. Adm. SG 10% |   |

Nota: la concentración de insulina es una dilución de 50 UI de insulina en 50 mL de solución salina al 0.9%, administrada por infusión intravenosa continua, las necesidades de monitorizar la glucosa sérica y la administración de insulina se realizan con base en las necesidades individuales del paciente. Para convertir valores de glucosa sérica se requiere multiplicar mmol/L x 18, de acuerdo con Van den Berghe y sus colaboradores.

de toma, frecuencia de monitoreo y criterios de retiro. El objetivo fundamental que se conservó es mantener la glucosa sérica en rango fisiológico.

**CONCLUSIONES**

La hiperglucemia en el enfermo grave tiene origen multifactorial y se relaciona con la resistencia a la insulina. De ser considerada un epifenómeno de la respuesta metabólica, y sin tener repercusión en la evolución clínica, en los últimos años las pruebas científicas demostraron que es resultado del desequilibrio proinflamatorio-antiinflamatorio y que juega un papel fundamental en la disfunción endotelial e inmunológica. Esto conlleva al incremento significativo en las complicaciones infecciosas y a la disfunción orgánica, que son características del paciente grave, lo que la ha colocado como factor de riesgo independiente en los pacientes graves. El control estricto de la glucosa, mediante la infusión de insulina, es parte fundamental de los protocolos de tratamiento y se relaciona con disminución de la morbilidad y mortalidad.

**REFERENCIAS**

1. Robinson LE, Soeren M. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness. AACN Clinical Issues 2004;15:45-62
2. Preiser J, Devos P, Van den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:533-7.
3. Coursin D, Connery E, Ketzler J. Perioperative diabetic and hyperglucemic management issues. Crit Care Med 2004;32:4.
4. Van den Berghe G, Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. J Clin Endocrinol Metab 1998;13:1827-34.
5. Gelfand RA, Matthews DE, Bier MD, et al. Role of counter-regulatory hormones in the catabolic response to stress. J Clin Invest 1984;74:2238-48.
6. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 2003;31:359-66.
7. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. J Clin Endocrinol Metab 2003;32:2.
8. McCowen K, Malhotra. Bistran. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Stress-induced hyperglucemia. Crit Care Clin 2001;17:1.
9. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004;27:553-91.
10. Montory V, Bistran B, MacMahon M. Hyperglucemia en acutely ill patient. JAMA 2002;288:2167-9.
11. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: Hyperglycaemia. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:533-51.
12. Solano T, Totaro R. Insulin therapy in critical ill patients. Curr

- Opin Clin Nutr Metab Care 2004;7:199-205.
13. Senftleben U, Karin M. The IKK/NF-kB pathway. *Crit Care* 2002;30:18-22.
  14. Jeschke M, Klein D, Herndon D. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004;239:553-60.
  15. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patient with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
  16. Goldberg P, Siegel M, Barret PW, et al. Implementation of a safe and effective insuline protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-7.
  17. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
  18. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, et al. The Besancon stroke registry: An acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997;38:10-20.
  19. Akbary CM, Saouaf R, Barnhill DF, et al. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *J Vasc Surg* 1998;28:687-94.
  20. Vasa F, Molich M. Prolonged critical illness management of long term acute care. *Clin Chest Med* 2001;22:1.
  21. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, et al. The effect of sepsis on oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70:32-5
  22. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: The case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-50.
  23. Losser MR, Bernard C, Beaudet JL, et al. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997;83:1566-74.

## Eritrasma. Revisión y actualización

Adriana López Bárcenas,\* Víctor Hugo Olmedo Canchola,\*\* Roberto Arenas\*\*\*

### RESUMEN

El eritrasma es una infección bacteriana superficial de la piel, que afecta la capa córnea y se distingue por manchas marrón rojizas bien definidas, pero irregulares, que se manifiestan en grandes áreas intertriginosas o por fisuración y maceración en los pliegues interdigitales. El agente causal es *Corynebacterium minutissimum*. Esta enfermedad la describió por primera vez Bouchardt en 1859; es cosmopolita, infecciosa, poco contagiosa, de evolución crónica sin tendencia a la remisión y generalmente es asintomática. En la última década se ha generado poca información acerca del eritrasma. En México se desconoce su frecuencia y representa una de las pseudomicosis cutáneas más frecuentes en pacientes con alteraciones metabólicas, como la diabetes.

**Palabras clave:** eritrasma, *Corynebacterium minutissimum*, diabetes.

### ABSTRACT

Erythrasma is a superficial bacterial infection of the corneous layer of the skin. It is characterized by well-defined, but irregular reddish-brown scaly patches, mainly in intertriginous areas or by maceration in the interdigital areas of the feet. The causal agent is *Corynebacterium minutissimum*. It was first described by Bouchardt in 1859. It is a cosmopolitan chronic disease, usually asymptomatic. In the last decade we found few papers about this subject. In Mexico the frequency is unknown, but it is one of the most frequent cutaneous pseudomicosis in patients with metabolic alterations as diabetes mellitus.

**Key words:** erythrasma, *Corynebacterium minutissimum*, diabetes.

Su nombre deriva del griego *erytros*, que significa rojo. El eritrasma es una infección bacteriana superficial de la piel.<sup>1-5</sup> Afecta la capa córnea y se distingue por manchas marrón rojizas definidas, pero irregulares<sup>1-4</sup> cubiertas por escamas finas. Se manifiestan en grandes áreas intertriginosas o por fisuración y maceración en los pliegues interdigitales; el agente causal es una bacteria grampositiva denominada *Corynebacterium minutissimum*.<sup>1-3,6-8</sup>

agente de origen *Microsporum minutissimum*. Posteriormente, y durante mucho tiempo, se pensó que el eritrasma era ocasionado por el actinomiceto *Nocardia minutissimum*.<sup>2</sup> En 1961 se aisló el microorganismo del género *Corynebacterium*. Actualmente se reconoce como agente a *Corynebacterium minutissimum*.<sup>1-5,8-11</sup> En 1941 Gougerot y Duché describieron la fluorescencia (rojo coral) a la luz de Wood. Varios años después otros autores, entre ellos Montes, reconocieron la forma generalizada del eritrasma.<sup>11</sup>

### HISTORIA

La describió por primera vez Bouchardt en 1859 y en 1862 Von Baresnsprung la denominó eritrasma y a su

### ORIGEN

Es causada por una bacteria filamentosa del género *Corynebacterium*, del orden de los actinomicetales y de la familia nocardiaceae. *C. minutissimum* es un bacilo grampositivo residente habitual de la piel,<sup>3,6,8,10</sup> corto (1 a 2 mcm) y con gránulos subterminales. Se agrupa en pseudofilamentos que pueden medir 7 micras. Cuando crece en aerobiosis en un medio sólido, que contiene una base de cultivo tisular y 20% de suero fetal bovino, produce porfirina, que confiere a las colonias una fluorescencia rojo coral o anaranjada similar a la de las lesiones de la piel.<sup>2,5,6</sup>

\* Residente de Medicina Interna.

\*\* Servicio de Medicina Interna, Clínica Londres.

\*\*\* Sección de Micología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Dra. Adriana López Bárcenas. Durango número 49, noveno piso, colonia Roma, CP 06700, México, DF.  
E-mail: dra\_lopezbarcenas@yahoo.com.mx  
Recibido: junio, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

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

## EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad cosmopolita, infecciosa, poco contagiosa, frecuente en clima templado, húmedo y tropical.<sup>3</sup> Afecta a todas las razas, es más frecuente en varones adultos sanos, aunque en otros estudios se ha reportado mayor incidencia en mujeres negras que viven en climas cálidos.<sup>2</sup> La infección se ha diagnosticado en diferentes series de 19 a 25% de adultos jóvenes,<sup>8,12,13</sup> e incluso 43% de pacientes con enfermedad mental.<sup>8</sup>

Aunque se considera una enfermedad común en nuestro medio, en México se desconoce su frecuencia. Arce y sus colaboradores<sup>8</sup> reportaron una incidencia de 11 casos por año; también encontraron una prevalencia de 47 por cada 10,000 pacientes en el servicio de dermatología del Hospital General Manuel Gea González en una búsqueda intencionada.<sup>14</sup> Su contagio es bajo, aunque puede transmitirse a la pareja y por fómites.<sup>2,3,4,13</sup> Tiene variación estacional, con mayor incidencia en otoño (16%) y menor en invierno (6.7%).<sup>7</sup> En las comunidades cerradas el eritrasma es más frecuente, incluso se demostró hasta en 87.2% en un grupo de reclutas.<sup>8</sup> Se encontró que en personas obesas y en mujeres negras de mediana edad las regiones afectadas son más extensas, con predominio en las axilas, los pliegues submamaros y grandes áreas del tronco.<sup>2,6</sup>

## PATOGENIA

Estas bacterias se encuentran en el medio ambiente, las plantas, los animales y el hombre como parte de su biota normal; también se relacionan con enfermedades. Normalmente la piel es colonizada por gran número de organismos que viven como comensales. Algunos de los organismos residentes normales de la piel son los géneros: *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter* y *Corynebacterium*, entre otros bacilos grampositivos, así como levaduras del género *Malassezia* (*Pityrosporum*) y *Candida*. El género *Corynebacterium* está representado, principalmente, por *Corynebacterium minutissimum*, pero hay otras especies como *C. xerosis*, *C. pseudodiphtheriticum* y el grupo de los organismos JK, que son colonizadores de la piel de individuos en el medio nosocomial.<sup>8</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Se desconocen las causas que originan la alteración de la relación huésped-parásito y su multiplicación. Como factores coadyuvantes se encuentran la humedad, el calor, la oclusión prolongada, la obesidad, la diabetes mellitus y la higiene inadecuada.<sup>4,8,13,15</sup>

Se localiza principalmente en zonas intertriginosas<sup>2-5</sup> de grandes pliegues, como el axilar, submamario, inguinal (figura 1), en la región ano-genital y en áreas interdigitales de los pies (figura 2).<sup>2,3,5,6,8</sup>

Se manifiesta en forma de placas de aproximadamente 10 cm de diámetro, de color marrón o marrón claro, brillantes, de forma irregular, bien delimitadas que se extienden lentamente de forma local. Al principio tienen una superficie suave, tersa, cubierta por escamas finas y con el tiempo pueden ser muy descamativas, con superficie rugosa.<sup>2,3,5-8</sup> Rara vez se diseminan a otros sitios.<sup>3</sup>

Su evolución es crónica, sin tendencia a la remisión, generalmente asintomática y puede producir escaso prurito.<sup>2,3,5,8</sup> En los climas templados la mayor parte de las lesiones son poco sintomáticas, pero en los trópicos la irritación de las lesiones en las ingles puede llevar al rascado y liquenificación.<sup>2</sup>

Puede afectar el prepucio y el glande, por lo que debe diferenciarse de otros intertrigos, como candidosis, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, psoriasis y eccema. En las áreas interdigitales de los pies se encuentra descamación, eritema, fisuras, con maceración importante e hiperhidrosis, lo que puede modificar su morfología e incluso pueden observarse vesículas, de preferencia entre el cuarto y quinto dedos, en las que se encuentran otros organismos, como *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.<sup>2,3,8</sup> En algunos estudios se encontró que en más del 30% de los pacientes con eritrasma interdigital coexisten infecciones por dermatofitos o *Candida albicans*.<sup>4,6,8,15</sup> También se encontró relación con tricomicosis axilar y queratólisis punteada.<sup>2,8</sup>

El eritrasma ungueal se relaciona con la forma intertriginosa y se distingue por estrías transversales, onicólisis, engrosamiento de la lámina y pigmentación amarillo-naranja.<sup>2,3,8,16</sup>

En la región anal el eritrasma puede producir manifestaciones clínicas, como: eritema, descamación,



**Figura 1.** Lesiones típicas de eritrasma en la uña.



**Figura 2.** Lesiones maceradas en los pliegues interdigitales.

ardor o comezón, que no son específicas de la enfermedad, ya que en esta topografía puede tratarse de dermatitis de contacto (ocasionada por la sensibilidad a medicamentos tópicos, como: anestésicos, supositorios o abuso de corticoesteroides). También produce micosis, como: candidosis o dermatofitosis, psoriasis invertida o enfermedad de Bowen o de Paget extramamaria. El eritrasma de esta topografía puede manifestarse únicamente como prurito anal.<sup>8</sup>

El eritrasma vulvar es poco común y frecuentemente se diagnostica como candidosis persistente. Su prevalencia es del 0.3% y probablemente se subestima en la población ginecológica, ya que el tratamiento con imidazoles puede ser efectivo hasta en la mitad de los casos, por lo que el médico debe estar alerta

de las pacientes donde el tratamiento falla. En estos casos es necesario pensar en el diagnóstico de eritrasma, así como descartar alguna enfermedad sistémica.<sup>17</sup>

Una forma generalizada, poco frecuente, es el eritrasma tropical, donde las lesiones en el tronco y las extremidades aparecen como placas con descamación. Tal vez el clima cálido y húmedo lo favorece, y se observa principalmente en mujeres de raza negra y pacientes diabéticos.<sup>2,6,8</sup>

Se han descrito casos atípicos en los que hay afectación no sólo en las áreas cóncavas, sino también en las convexas y con un patrón geométrico circular.<sup>8</sup> Grigoriu y sus colaboradores<sup>18</sup> reportaron una serie de siete casos de eritrasma vesículo-buloso de los pies.

Otras raras, pero serias infecciones por *C. minutissimum* registradas en la literatura médica incluyen: abscesos mamarios recurrentes en una mujer, septicemia en un paciente neutropénico con leucemia mielógena crónica, endocarditis infecciosa con retinopatía embólica en un paciente con prolapso de la válvula mitral, bacteremia por catéter venoso central y abscesos costocondrales en pacientes con infección por el VIH.<sup>6,8</sup>

## ERITRASMA Y DIABETES MELLITUS

El eritrasma es una de las pseudomicosis cutáneas más frecuentes en pacientes con alteraciones metabólicas,<sup>19</sup> como la diabetes, y muchas veces es subdiagnosticada.<sup>2,4,6,7,9,10</sup> Su frecuencia es de 58% contra 43% en pacientes sanos.<sup>6</sup> En estos casos hay afectación no sólo de áreas cóncavas, sino también de convexas con un patrón geométrico.<sup>2,11</sup> El eritrasma con manifestaciones atípicas puede ser una de las primeras muestras de diabetes mellitus tipo 2, aun antes de que las concentraciones de glucosa sean diagnósticas.<sup>6,11</sup> Debido a la gran cantidad de pacientes diabéticos y lo importante del diagnóstico correcto y el tratamiento temprano, es importante tomar en cuenta que esta forma de eritrasma puede orientar para detectar esta enfermedad.<sup>11,17</sup> Sarkany y sus colaboradores notaron que 3 de cada 14 pacientes con eritrasma tenían diabetes;<sup>17</sup> Montes y sus colaboradores<sup>20</sup> encontraron que 9 de 19 pacientes que incluyeron en un estudio tenían ambos diagnósticos, con amplia concordancia con

las concentraciones sanguíneas de glucosa, lo cual es un factor importante, por lo que el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes son indispensables para el control del eritrasma.

## MICROBIOLOGÍA

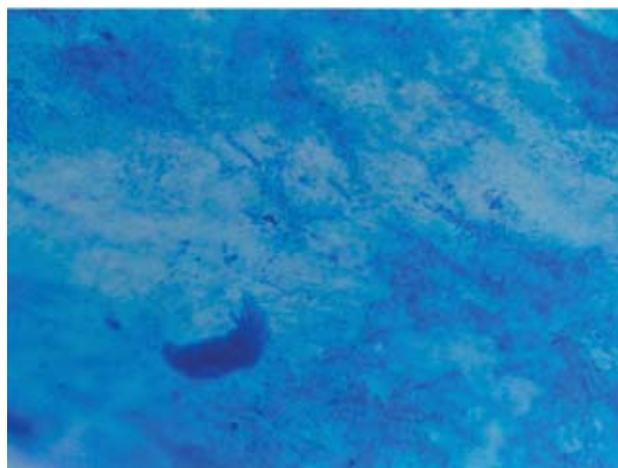
Las corinebacterias (del griego *koryne*, maza y *bacterion*, bastoncillo) son bacilos grampositivos, catalasa-positivos, aerobios o anaerobios facultativos, no productores de esporas y generalmente no móviles. La pared celular de algunas especies, como *C. minutissimum*, se debilita en el extremo, por lo que asume la forma de palillo de tambor, de ahí su nombre. Durante la división celular las células hijas permanecen unidas a un lado del organismo original y adquieren forma de "L" o "V". Al agruparse, y por su figura cuneiforme, se asemejan a caracteres chinos. Las colonias son muy variables; unas son pequeñas y recuerdan a los lactobacilos y otras son relativamente grandes y blancas (levaduriformes).<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BACTERIOLÓGICO<sup>2</sup>

La fluorescencia mediante luz de Wood es el método diagnóstico de elección. Se examina la piel con luz ultravioleta de 420 nanómetros en un cuarto oscuro; las lesiones se observan con una fluorescencia rojo coral o naranja, aunque hay casos de eritrasma sin fluorescencia, sobre todo cuando los pacientes se lavan justo antes del examen.<sup>2,3,6,8,9</sup> La persistencia de fluorescencia después de la erradicación de los corineiformes puede deberse a la densidad de la capa córnea, lo cual es común en las márgenes de los pliegues interdigitales de los pies.<sup>2</sup>

La microscopía óptica directa de las escamas con hidróxido de potasio al 15% muestra: bastones aislados o en cadenas, filamentos tortuosos finos de 4 a 7 mcm y elementos cocoides de 1 a 3 mcm. El examen es más eficaz si se toman las escamas con cinta adhesiva transparente y se colocan en azul de metileno o se tiñen con Gram o Giemsa (figura 3); se visualizan mejor en contraste de fase o con inmersión.<sup>3,6,8</sup>

Los datos histopatológicos son de hiperqueratosis paraqueratósica; la tinción de Gram, PAS o Gomori muestra las bacterias en formas filamentosas, bacilares o cocoides. Se observa acantosis y, en las formas



**Figura 3.** *Corynebacterium minutissimum* en frotis (azul de Lactofenol 100x).

vesiculosas, espongirosis. En la dermis hay edema, vasodilatación e infiltrado de linfocitos.<sup>3</sup>

El cultivo de *Corynebacterium* es difícil porque requiere medios especiales, como el de Loeffler o el de Tinsdale, enriquecidos con agar sangre o agar chocolate telurito. Es mejor cultivado en un medio que contenga 20% de suero fetal bovino, 2% de agar y 78% de medio de cultivo 199,<sup>7,8,12</sup> e incubarlo a 37°C.<sup>2,3,6,19</sup> El crecimiento se observa en 12 a 24 horas y el resultado son colonias brillantes y traslúcidas, húmedas, no hemolíticas y muestran fluorescencia roja con luz de Wood.<sup>3,7,8,12</sup>

Los bacilos se muestran dentro de las células de la capa córnea por medio de la microscopía electrónica.<sup>2</sup>

Hay pocas referencias acerca del eritrasma en la última década, lo cual puede tener múltiples explicaciones. Una de ellas es que la enfermedad puede no ser diagnosticada, especialmente en la forma subclínica, o que se confunda con otros padecimientos que se incluyen como diagnóstico diferencial. Por esto, los casos de tiñas que no reaccionan al tratamiento deben ser investigados para eritrasma con un examen detallado con luz de Wood.<sup>12</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pitiriasis de colores diversos, tiñas del cuerpo e inguinal, intertrigo candidiósico o microbiano, dermatitis de contacto, dermatitis atópica<sup>2,3</sup> y psoriasis.<sup>4,6,7</sup>

## PRONÓSTICO

Sin tratamiento la enfermedad tiende a persistir indefinidamente, aunque puede tener fluctuaciones espontáneas en cuanto a la gravedad.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO

El diagnóstico y tratamiento tempranos previenen complicaciones serias ya expuestas en este trabajo.<sup>6</sup>

### Tratamiento oral

La enfermedad reacciona rápidamente a los antibióticos sistémicos. La eritromicina por vía oral se considera el tratamiento de elección, con una dosis de 1 a 2 gramos por día durante una semana como mínimo; el rango de curación es del 100%.<sup>3,4,6-8</sup> También la tetraciclina puede ser igualmente efectiva a la misma dosis<sup>3</sup> y se recomienda para lesiones extensas. Los pacientes con eritrasma reaccionan bien a la mayor parte de los tratamientos tópicos disponibles.<sup>2,6,12</sup> Wharton y sus colaboradores<sup>9</sup> mencionan buenos resultados con la administración de claritromicina (1 gramo como dosis única) a pacientes con eritrasma localizado en la región inguinal y perineal; los síntomas desaparecieron 48 horas después y la tolerancia fue buena. Hamann y sus colaboradores,<sup>21</sup> en un estudio doble ciego, encontraron que 77% de los pacientes tratados con eritromicina (500 mg) se recuperaron en comparación con 87% con tratamiento tópico de ácido fusídico y 42% en el grupo placebo. En pacientes con eritrasma interdigital se recomienda tratamiento tópico durante el curso del oral y continuar durante dos semanas después de desaparecidas las lesiones.<sup>6</sup>

### Tratamiento tópico

Algunos de los tratamientos tópicos efectivos son: eritromicina al 2%, cloruro de aluminio al 10-20%, clindamicina al 2%, hiposulfito de sodio al 20%, pomadas azufradas al 3%, cremas con queratolíticos, ácido fusídico, miconazol al 2%, bifonazol al 1%, oxiconazol al 1%, ungüento de Whitfield y jabones antibacterianos,<sup>2,3,5,6,8</sup> los cuales curan al enfermo, pero en el doble de tiempo que los agentes sistémicos<sup>3,9,12</sup> y son utilizados para tratamiento y profilaxis.<sup>6</sup>

Medidas generales como mantener el área seca, usar ropa de algodón, el aseo habitual, la disminución del sobrepeso y el control de las enfermedades relacionadas ayuda en gran medida a combatir y evitar este padecimiento.<sup>2,5,6,8</sup>

La recaída es un problema en algunos pacientes. Para ellos se recomienda el uso de jabones antibacterianos o solución de gluconato de clorhexidina a largo plazo y usar agentes secantes, tales como polvos, en las áreas afectadas.<sup>2,9</sup> La reinfección es señal de fracaso en el tratamiento; por lo tanto, es necesario identificar y tratar este reservorio para prevenir recaídas.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONES

El eritrasma es una enfermedad común en nuestro medio, en especial en pacientes con predisposición a enfermedades metabólicas, como la diabetes. Sin embargo, no se dispone de datos sobre su prevalencia e incidencia debido a los escasos síntomas que muestra y al subregistro que existe por la falta de búsqueda intencionada y de diagnóstico adecuado. La exploración con luz de Wood es un método de diagnóstico accesible, el cual se puede realizar en el consultorio sin que implique riesgo o gasto para el paciente o el médico, por lo que debería realizarse como parte de la exploración convencional en pacientes con dermatosis compatibles con esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Fitzpatrick TB. Dermatología en medicina general. 5ª ed. México: Médica-Panamericana, 1999;pp:2336-8.
2. Peñaloza-Martínez JA, López-Navarro A. Corinebacteriosis cutánea. Rev Centro Derm Pascua 2001;3:141-6.
3. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 2ª ed. México: McGraw-Hil-Interamericana, 1996;pp:200-74.
4. Holdiness MR. Erythrasma and common bacterial skin infections. Letter to the editor. American Family Physician 2003: [www.aafp.org/afp/20030115/letters.html](http://www.aafp.org/afp/20030115/letters.html)
5. O'Dell ML. Skin and wound infections: An overview. American Family Physician 1998: [www.aafp.org/afp/980515ap/odell.html](http://www.aafp.org/afp/980515ap/odell.html)
6. Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. Drugs 2002;62(8):1131-41.
7. Cochran RJ, Rosen T, Landers T. Topical treatment for erythrasma. Int J Dermatol 1981;20:562-4.
8. Arce M, Arenas R. Eritrasma, una revisión. Dermatología 1997;41(4):151-4.
9. Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. Erythrasma treated with single dose clarithromycin. Arch Dermatol 1998;134(6):671-2.

10. Dellion S, Morel P, Vignon-Pennamen D, Felten A. Erythrasma owing to an unusual pathogen. *Arch Dermatol* 1996;132(6):716.
11. Cabo H, Franco de Montes de Oca N, Tzovanis MC, Gallardo H. Eritrasma generalizado. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1983;11:129-32.
12. Sindhuphak W, MacDonald E, Smith EB. Erythrasma overlooked or misdiagnosed? *Int J Dermatol* 1985;24:95-6.
13. Engber P, Mandel EH. Generalized disciform erythrasma. *Int J Dermatol* 1979;18:633-4.
14. Arce M, Moncada M, Arenas R. Búsqueda intencionada de eritrasma y su frecuencia relativa en la consulta del servicio de dermatología. *Dermatología* 1997;41(6):205-8.
15. Schlappner OL, Rosenblum GA, Rowden G, Phillips TM. Concomitant erythrasma and dermatophytosis of the groin. *Br J Dermatol* 1979;100:147-51.
16. Negroni P. Erythrasma of the nails. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1976;4(5):349-57.
17. Fleming M, Rutgers J, Yoshimori RN, Bhatia NN. Nonfluorescent erythrasma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1993;81(5):862-4.
18. Grigoriu D, Delacretaz J. Vesiculo-bullous erythrasma of the feet. *Dermatológica* 1976;152(1):1-7.
19. Lamar SO. Self-assessment mini program. *Int J Dermatol* 1975;14(2):144-5.
20. Montes LF, Dobson H, Dodge BG, Knowles WR. Erythrasma and diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1969;99:969-80.
21. Hamann K, Thorn P. Systemic or local treatment of erythrasma? A comparison between erythromycin tablets and Fucidin cream in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991;9(1):35-9.

## **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)



## Hipertensión portopulmonar

Víctor Hugo Jiménez Zepeda,\* Elvira Martínez Leyva,\*\* Leo Antonio Gallardo Alonso\*\*

### RESUMEN

La afectación pulmonar es común en pacientes con hipertensión portal y puede manifestarse de diversas maneras. Los cambios en las resistencias pulmonares se muestran como síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar y se han documentado con elevada frecuencia en años recientes. Esta revisión resume los hallazgos clinicopatológicos, criterios diagnósticos y últimos conceptos en la patogénesis y el tratamiento de la hipertensión portopulmonar, la cual se define como la elevación de la presión arterial pulmonar por el incremento en las resistencias vasculares pulmonares y la presión capilar en cuña normal en un paciente con hipertensión portal.

**Palabras clave:** hipertensión portopulmonar, presión en cuña y presión arterial pulmonar.

### ABSTRACT

Pulmonary involvement is common in patients with portal hypertension and can be manifested in several manners. Changes in pulmonary arterial resistance, manifesting either as the hepatopulmonary syndrome or portopulmonary hypertension, have been increasingly recognized in these patients in recent years. This review summarizes the clinicopathologic features, diagnostic criteria, as well as the latest concepts in the pathogenesis and management of the portopulmonary hypertension, which is defined as an elevated pulmonary artery pressure in the setting of an increased pulmonary vascular resistance and a normal wedge pressure in a patient with portal hypertension.

**Key words:** portopulmonary hypertension, wedge pressure, pulmonary artery pressure.

La hipertensión portopulmonar, junto con el síndrome hepatopulmonar, son dos enfermedades que se manifiestan como complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática.<sup>1</sup> Aun cuando existen algunos estudios que tratan de establecer la probable relación entre ambas enfermedades, tienen diferencias significativas en su fisiopatología. Sin embargo, existen algunos reportes de casos, que incluyen el de un paciente japonés que tenía dilataciones intravasculares clásicas del síndrome hepatopulmonar e incremento de la presión pulmonar, pero no fue del todo contundente.<sup>2</sup> Después se realizaron reportes de pacientes con datos que sugerían la coexistencia de ambas enfermedades.<sup>2-7</sup> La hipertensión portopulmonar se define como la manifestación de la presión arterial pulmonar media

(PAP) mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio (cuadro 1).<sup>8</sup> Diversos factores, que incluyen estados hiperdinámicos, incrementan el volumen intravascular; la embolia pulmonar puede causar también elevación de la presión arterial pulmonar en un paciente con hipertensión portal.<sup>9</sup> La cardiomiopatía del cirrótico y las fístulas arteriovenosas son otras causas de la elevación de la presión arterial pulmonar.<sup>10</sup> Algunos padecimientos, como el síndrome antifosfolípido-anticuerpos anticardiolipinas,<sup>11-13</sup> enfermedades del tejido conjuntivo,<sup>14,15</sup> esquistosomiasis,<sup>16-18</sup> sarcoidosis,<sup>19-20</sup> lupus eritematoso,<sup>21,22</sup> anemia hemolítica microangiopática<sup>23</sup> y VIH pueden afectar la vasculatura portal y pulmonar, y causar elevación de la presión en ambos sistemas. Sin embargo, la hipertensión portopulmonar es una afección específica que se distingue por la elevación de la presión arterial pulmonar media y el incremento de las resistencias vasculares pulmonares, con presión capilar pulmonar en cuña normal en el contexto de un paciente con hipertensión portal (presión portal mayor a 10 mmHg).<sup>24</sup> Mantz y Craig<sup>25</sup> fueron los primeros en describir la relación entre hipertensión portal y pulmonar. Desde entonces, una gran serie de reportes ha validado esta observación.<sup>26-47</sup> Antes de 1998 la hipertensión portopulmonar se agrupaba con

\* Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

\*\* Departamento de Anestesiología del Hospital Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Jiménez. Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF. E-mail: vhugo8762@hotmail.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)

**Cuadro 1.** Síndrome de hipertensión portopulmonar

Presión arterial media mayor de 25 mmHg en reposo  
Resistencia vascular pulmonar mayor de 125 dinas/s/cm  
Presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg  
Hipertensión portal

Budhijara R, Hassoun PM. *Chest* 2003; 123 (2).

otras causas de hipertensión pulmonar secundaria. La nueva clasificación propuesta por la OMS en Evian, Francia, agrupa a los padecimientos con base en el tipo de manejo.<sup>48</sup> Aun cuando la principal causa de hipertensión portal es la enfermedad hepática, existe un grupo de pacientes en quienes la hipertensión portal es secundaria a causas no hepáticas.<sup>49</sup> Este hecho sugiere que la hipertensión portal, y no la cirrosis, es el mecanismo directamente implicado en la evolución de la hipertensión pulmonar. Las causas no hepáticas de la hipertensión portal son diversas y comprenden: atresia biliar,<sup>37,38,50</sup> obstrucción portal extrahepática,<sup>30,32,37,51</sup> fibrosis portal no cirrótica aislada,<sup>52</sup> lupus eritematoso generalizado<sup>42</sup> e hipertensión portal idiopática.<sup>53</sup> Los cortocircuitos portosistémicos también pueden tener hipertensión pulmonar como complicación.<sup>39,54-56</sup> Asimismo, existen algunos reportes de enfermedades hepatobiliares complicadas con hipertensión pulmonar y ausencia de hipertensión portal.<sup>39</sup>

**EPIDEMIOLOGÍA**

La hipertensión pulmonar es una complicación común de la hipertensión portal. En un estudio de autopsias realizado por McDonell y sus colaboradores<sup>57</sup> se encontró 0.73% de cambios secundarios a hipertensión pulmonar en pacientes con cirrosis: una incidencia seis veces mayor de la prevalencia encontrada en todas las autopsias. Estudios de evaluación hemodinámica posteriores estimaron una frecuencia de 2 a 5%.<sup>35,58,59</sup> Sin embargo, de acuerdo con diferentes estudios, la prevalencia en pacientes con trasplante hepático puede ser de 3.5 a 8.5%.<sup>60-62</sup> Un trabajo, en el que se practicó una ecocardiografía bidimensional a pacientes en evaluación pretrasplante, estimó una incidencia del 12%.<sup>61</sup> Sin embargo, el diagnóstico en esos pacientes no se confirmó con estudios hemodinámicos. La hipertensión portal se encuentra en 9% de las personas que padecen hipertensión pulmonar.<sup>8</sup> En promedio,

el diagnóstico de hipertensión pulmonar se realiza de cuatro a siete años después de que se manifiesta la hipertensión portal.<sup>35</sup> En algunos casos aislados primero hay síntomas respiratorios antes de la hipertensión portal.<sup>3,29</sup> El riesgo de hipertensión pulmonar se incrementa con la duración de la hipertensión portal.<sup>35,64</sup> Algunos estudios han correlacionado la hipertensión pulmonar con el grado de la portal,<sup>34,60,64</sup> sin embargo, en otros estudios no se demostró este dato.<sup>35,58</sup>

**PATOGÉNESIS**

La patogénesis de los cambios estructurales vistos en la hipertensión pulmonar es pobremente entendida. En 1980, Kibria y sus colaboradores<sup>65</sup> intentaron crear un modelo de hipertensión portopulmonar en ratas al ligar de manera parcial o total la vena porta; a pesar de la evidencia de hipertensión portal, ninguno de los animales mostró cambios estructurales de hipertensión portal. Esto condujo a los autores a formular la hipótesis de que existen factores humorales implicados en la patogenia de esta enfermedad y que no sólo el proceso de obstrucción mecánico de la vena porta es capaz de crear hipertensión pulmonar.<sup>65</sup> En 1989, Hiyama<sup>66</sup> estudió los cambios hemodinámicos y patológicos en 97 ratas muertas entre 1 y 24 meses después de operaciones de cortocircuitos portosistémicos. Este autor encontró demostración de incremento en la presión sistólica ventricular derecha, cambios del ventrículo derecho y lesiones plexiformes; proliferación de la íntima de manera concéntrica e hipertrofia medial de la vasculatura pulmonar. En 87 de estos animales las concentraciones venosas de tromboxano B2 se incrementaron, mientras que las de prostaglandina F1 habían disminuido. Sin embargo, los intentos por desarrollar modelos de este tipo posteriormente no fueron exitosos.<sup>67</sup>

En el caso de la hipertensión portopulmonar, el hiperflujo puede contribuir a la evolución del daño endotelial, el cual desencadena una serie de sucesos que finalizan con la evolución de los cambios vasculares característicos de la enfermedad. Sin embargo, Hadengue y sus colaboradores no encontraron que la cantidad de sangre que viaja en los cortocircuitos desde la circulación portal sea un factor independiente en la aparición de la hipertensión pulmonar. Esto, aunado

al hecho de que sólo una minoría de pacientes con circulación hiperdinámica tienen hipertensión pulmonar, sugiere que deben existir otros factores inmersos en la patogénesis de la hipertensión portopulmonar. La sobreexpresión de mediadores angiogénicos y de proliferación, como el factor de crecimiento vascular endotelial, y factores 1 alfa y beta inducibles por hipoxia, condiciona la proliferación de células endoteliales y, posteriormente, de lesiones plexiformes.<sup>68</sup> Mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), un importante gen regulador de crecimiento, se han descrito en células endoteliales con hipertensión pulmonar primaria.<sup>69</sup> Estas posibles mutaciones en la hipertensión portopulmonar no se han explorado aún. El desequilibrio entre los mediadores de vasodilatación y antiproliferativos (endotelina, tromboxanos) también se ha señalado como probable factor de enfermedad en la hipertensión portopulmonar.<sup>70,71</sup> Esto podría ocasionar hipertrofia del músculo liso y estrechez de la luz vascular con el resultante incremento de la presión intravascular. El aumento concomitante de sustancias procoagulantes, así como la disminución de factores fibrinolíticos, pueden influir *in situ* en la evolución de la trombosis y causar la estrechez de la luz vascular.<sup>72</sup>

## MEDIADORES VASOACTIVOS

### **Desequilibrio prostaciclina/tromboxano**

La prostaciclina es uno de los principales metabolitos del ácido araquidónico en el endotelio vascular y en las células del músculo liso. Es un potente vasodilatador que evita la vasoconstricción mediada por hipoxia.<sup>73,74</sup> La prostaciclina también tiene efectos antiproliferativos.<sup>75</sup> Un desequilibrio entre la prostaciclina y el tromboxano lo sugirieron inicialmente Christman y sus colaboradores,<sup>76</sup> quienes encontraron disminución de las concentraciones urinarias de 2-3 dinor-6 ceto prostaglandina F1 alfa, un metabolito de la prostaciclina, además de incremento de las concentraciones de 11-dehidro tromboxano B2, un metabolito del tromboxano A2, en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria. Las células endoteliales son el sitio primario de expresión de la proteína prostaciclina sintetasa en la

circulación pulmonar. Tudor y sus colaboradores<sup>77</sup> reportaron disminución de la expresión de prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibre de pacientes con hipertensión pulmonar severa; cuatro de ellos tenían hipertensión pulmonar relacionada con cirrosis hepática.

### **Desequilibrio óxido nítrico/endotelina**

Se encontró incremento de endotelina 1 (ET1), que es un potente vasoconstrictor con actividad mitogénica en las células del músculo liso de las arterias pulmonares.<sup>78,79</sup> Las concentraciones de endotelina 1 se elevan también en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas<sup>80,81</sup> y otras causas.<sup>82,83</sup> El incremento de las concentraciones de endotelina 1 es proporcional al flujo sanguíneo<sup>84</sup> y al gasto cardiaco.<sup>85</sup> La endotelina 1 también se ha implicado como mediador del incremento en la resistencia intrahepática en un modelo animal de hipertensión portal no cirrótico.<sup>86</sup> En pacientes con enfermedad hepática se reportó incremento de las concentraciones de endotelina 1.<sup>87,88</sup> Estos hallazgos aumentan la posibilidad de que la endotelina 1 sea un modulador de la presión vascular pulmonar en pacientes con enfermedad hepática.

La reducción de óxido nítrico sintetasa (NOS) se observó en tejido hepático de animales cirróticos.<sup>89</sup> Cella y sus colaboradores<sup>90</sup> reportaron reducción significativa de las concentraciones de óxido nítrico (NO) en pacientes con hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria, en comparación con el grupo de controles. Por lo anterior, este mediador podría contribuir a las alteraciones observadas en los pacientes con hipertensión portopulmonar.

### **Desarreglos genéticos**

Se han descrito algunas mutaciones genéticas en pacientes con hipertensión pulmonar primaria.<sup>91,92</sup> La manera en que estas mutaciones se traducen en la enfermedad es aún desconocida. Un alto porcentaje de pacientes con hipertensión pulmonar primaria tiene una variante L-alélica del gen promotor de la serotonina, lo cual confiere incremento en la susceptibilidad de las células del músculo liso de la arteria pulmonar a proliferar.<sup>93</sup>

### **Papel de mediadores de escape del metabolismo**

### hepático

Los cortocircuitos de la circulación esplácnica a la pulmonar involucran el paso de sustancias vasoactivas de la primera circulación a la segunda, en lo que se ha denominado escape del metabolismo hepático; este efecto se ha postulado como un factor que incrementa la impedancia en los vasos pulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar preexistente o enfermedad hepática.<sup>24,94</sup> Tokiwa y sus colaboradores<sup>41</sup> encontraron en un paciente con hipertensión portopulmonar: elevación en las concentraciones séricas de la prostaglandina F2-alfa, tromboxano B2 en la vena cava inferior y elevación de angiotensina 1 en la vena cava inferior y ventrículo derecho. Estos tres compuestos tienen efectos vasoconstrictores y juegan un papel al parecer importante en la hipertensión portopulmonar. Sin embargo, la coexistencia del síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar en algunos pacientes<sup>4-7,41</sup> sugiere que la patogénesis puede ser más compleja que un simple desequilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores. Gosney y Resl estudiaron el sistema endocrino pulmonar en la autopsia de una mujer con hipertensión portopulmonar; determinaron: un péptido denominado pgd (*protein gene product*), un marcador para el péptido liberador de gastrina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y serotonina. Las concentraciones de este marcador fueron normales y concluyeron que el sistema endocrino era normal en los pacientes con hipertensión portopulmonar, considerando que algunos otros mediadores humorales podrían jugar algún papel en la manifestación de esta enfermedad. Se sugirió que la serotonina juega un papel importante en la génesis de la hipertensión pulmonar primaria.<sup>95</sup> Normalmente el hígado metaboliza la serotonina antes de que llegue a los pulmones. Sin embargo, con disfunción hepática o con cortocircuitos portosistémicos los pulmones pueden estar expuestos a altas concentraciones de serotonina, la cual ocasiona hipertrofia e hiperplasia del músculo liso *in vivo*.<sup>96</sup> Eddahibi y sus colaboradores<sup>97</sup> mostraron incremento en la expresión y actividad del transportador de serotonina en plaquetas y pulmones de pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria. Se han descrito algunos cambios en la concentración de serotonina en las plaquetas de pacientes con cirrosis, lo cual puede sugerir un efecto en

la aparición de la hipertensión pulmonar.<sup>98-99</sup>

### Papel de la embolización

Anteriormente, la embolización pulmonar desde sitios distantes se había propuesto como la causa de hipertensión portopulmonar.<sup>100-102</sup> Sin embargo, estudios posteriores mostraron hipertensión portopulmonar sin coexistencia de embolia; por lo tanto, no se considera a la embolia un factor que origine esta enfermedad. La trombosis *in situ* se ve en vasos de pacientes con hipertensión pulmonar y parece estar relacionada con una alteración de las propiedades fisiológicas antitrombóticas del endotelio pulmonar que resulta de esta enfermedad.<sup>32</sup>

### Autoinmunidad

El incremento de la prevalencia de anticuerpos autoinmunitarios en pacientes con hipertensión portopulmonar sugiere un probable origen autoinmunitario al menos en algunos casos de hipertensión portopulmonar.<sup>103</sup> Una serie de reportes sugiere una relación entre la cirrosis biliar primaria (enfermedad hepática autoinmunitaria) y la hipertensión pulmonar, lo cual infiere un probable origen autoinmunitario para ambas enfermedades.<sup>43,104-108</sup> Esto pudiera explicar la manifestación de hipertensión pulmonar en pacientes con cirrosis biliar primaria en ausencia de hipertensión portal.<sup>43</sup>

### Alteración de los canales de potasio

Se sugiere que la alteración en la regulación de los canales de potasio, dependientes del voltaje en la vasculatura pulmonar, es un factor importante para la manifestación de hipertensión pulmonar primaria. Estas alteraciones contribuyen a la despolarización de las células musculares y ocasionan, consecuentemente, la apertura de los canales de calcio en respuesta a la despolarización y esto último a su vez deriva en entrada de calcio que activa el complejo actina-miosina y ocasiona contracción. Sin embargo, un efecto similar no se ha descrito aún en pacientes con hipertensión portopulmonar. Resulta interesante el hecho de que la respuesta presora hipóxica, vista en un modelo animal del síndrome hepatopulmonar, se reestablece al bloquear los canales de calcio y potasio activados por voltaje.<sup>109</sup>

### Alteraciones del volumen vascular

En los pacientes con enfermedad hepática puede generalizarse una respuesta anormal circulatoria a la sobrecarga de volumen y, por lo tanto, contribuir a la manifestación de hipertensión pulmonar. Este mecanismo lo sugirió un estudio realizado por Kuo y sus colaboradores,<sup>42</sup> quienes encontraron un incremento significativo de la presión arterial pulmonar media en respuesta a la infusión del volumen en 41% de los casos sin hipertensión pulmonar preexistente en pacientes en protocolo de trasplante hepático ortotópico (THO).<sup>46</sup>

### Histología

Los cambios histológicos en la hipertensión portopulmonar son similares a los cambios encontrados en la arteriopatía pulmonar primaria. Se observó arteriopatía plexiforme, hipertrofia medial, fibrosis de la íntima, proliferación adventicia y necrosis fibrinoide de arterias de pequeño calibre.<sup>24,32,57</sup> El engrosamiento obstructivo de la íntima y la formación de lesiones plexiformes son predominantemente vistas en los vasos sanguíneos, sobre todo en las arterias pequeñas y arteriolas.<sup>32,110</sup> Las lesiones plexiformes son las estructuras características glomeruloides vistas en la hipertensión pulmonar y resultan de la proliferación de células endoteliales fenotípicamente distintas.<sup>111</sup> Estas lesiones se localizan en los brazos distales de las arterias pulmonares;<sup>111</sup> en estos pacientes puede documentarse neoangiogénesis.<sup>112</sup> El endotelio de estas lesiones expresa fuertemente óxido nítrico sintetasa.<sup>113</sup> También se han documentado lesiones tromboembólicas.<sup>32</sup> En esencia, no existen características peculiares que permitan diferenciar entre hipertensión portopulmonar y otras causas de hipertensión arterial pulmonar.

### Hallazgos clínicos

La hipertensión portopulmonar y la hipertensión pulmonar primaria se manifiestan, en promedio, en la quinta<sup>24,36,114,115</sup> y cuarta<sup>116</sup> décadas de la vida, respectivamente. La pulmonar primaria es más frecuente en las mujeres a diferencia de la portopulmonar donde la distribución es similar en ambos sexos.<sup>36,44,115</sup> La disnea de ejercicio es el síntoma más común en los pacientes con hipertensión portopulmonar; otros son: síncope, dolor torácico, fatiga, hemoptisis y or-

topnea.<sup>115</sup> Sin embargo, algunos pacientes no tienen síntomas sugerentes de hipertensión pulmonar y el descubrimiento de esta enfermedad puede realizarse de manera incidental.<sup>47</sup> Similar a lo que sucede en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, los que padecen hipertensión portopulmonar tienen títulos positivos para los anticuerpos autoinmunitarios. En ausencia de alguna intervención, el pronóstico de los pacientes con hipertensión portopulmonar es sombrío con un periodo promedio de supervivencia de 15 meses después del diagnóstico.<sup>36</sup> Este hallazgo contrasta con la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria que oscila entre dos y tres años después del diagnóstico.<sup>116</sup>

### DIAGNÓSTICO

La disnea en un paciente con enfermedad hepática puede ser secundaria a múltiples enfermedades que se dividen en las que afectan al parénquima pulmonar, los alvéolos, intersticio, vasos sanguíneos, enfermedad extraparenquimatosa y extrapulmonar.<sup>117-127</sup> Se sospecha hipertensión pulmonar en un paciente con enfermedad hepática conocida con disnea durante el ejercicio sin una causa evidente. Los pacientes con hipertensión pulmonar severa tienen datos de sobrecarga de volumen, como: distensión yugular, ascitis, edema de miembros pélvicos y, ocasionalmente, anasarca. El componente pulmonar del segundo ruido cardiaco frecuentemente se encuentra incrementado en los pacientes con hipertensión pulmonar.<sup>36</sup> El soplo tricuspídeo y la regurgitación pulmonar incrementan la resistencia del ventrículo derecho y, en estadios avanzados, la dilatación anular del lado derecho del corazón por el incremento de la postcarga. El estudio de gasometría arterial puede revelar hipoxemia e hipocapnia. Los mecanismos que contribuyen a los trastornos del intercambio gaseoso comprenden: alteraciones ventilatorias/perfusorias, cierre alveolar prematuro, incremento de cortocircuitos intrapulmonares, colapso alveolar, fístulas arteriovenosas, defectos de perfusión/difusión y dilatación de capilares pulmonares.<sup>128-130</sup> El grado de hipoxemia, visto en los pacientes con hipertensión portopulmonar, es significativamente menor que el de los pacientes con síndrome hepatopulmonar.<sup>131</sup> Un valor de PCO<sub>2</sub> menor

de 30 mmHg es un indicador específico que sugiere hipertensión pulmonar en pacientes con hipertensión portal.<sup>132</sup> La radiografía de tórax puede mostrar una arteria pulmonar prominente y dilatación de las cavidades derechas (aurícula y ventrículo derecho). Frecuentemente puede visualizarse incremento de la vasculatura en los lóbulos superiores.<sup>33</sup> Los hallazgos electrocardiográficos muestran con frecuencia datos de hipertrofia ventricular derecha, anomalías de la aurícula derecha, desviación del eje a la derecha, bloqueo de la rama derecha y taquicardia sinusal.<sup>36</sup> Las pruebas de función pulmonar pueden mostrar un patrón restrictivo y reducción de la capacidad de difusión de CO cuando se realiza en etapas avanzadas.<sup>61</sup> El ecocardiograma transtorácico bidimensional se usa como método preliminar de diagnóstico de hipertensión pulmonar en pacientes con sospecha de este padecimiento. Este estudio puede demostrar dilatación de la cavidad derecha y regurgitación tricuspídea.<sup>132</sup> El incremento de la postcarga causa dilatación importante del ventrículo derecho con el consecuente desplazamiento del septum interventricular al lado contrario. La ecocardiografía doppler permite evaluar con mayor precisión la hipertensión pulmonar, basados en la regurgitación tricuspídea. La presión arterial pulmonar media sistólica, mayor de 40 mmHg, indica hipertensión pulmonar. El diagnóstico puede confirmarse midiendo la presión arterial pulmonar media a través de estudios de cateterización del lado derecho del corazón. Además, este procedimiento puede utilizarse para establecer el grado de respuesta ante la administración de vasodilatadores. Como parte de este reto farmacológico, pueden prescribirse adenosina IV, eprostenol sódico y óxido nítrico inhalado.<sup>48</sup> La reducción de la presión arterial pulmonar media mayor de 20%, sin cambios en el llenado cardiaco, se considera una respuesta positiva, lo que pronostica una respuesta favorable al tratamiento prolongado con vasodilatadores.<sup>48</sup>

## ESCRUTINIO

En vista de lo poco común de la incidencia de la hipertensión portopulmonar, la evaluación rutinaria para hipertensión pulmonar no se recomienda a todos los pacientes con hipertensión portal. Los exámenes de evaluación deben realizarse sólo a pacientes con datos clínicos sugerentes de hipertensión pulmonar.<sup>44</sup> Un

ecocardiograma doppler es sumamente sensible; es una modalidad no invasora y, por lo tanto, debe considerarse el método de evaluación inicial de elección.<sup>133</sup> Sin embargo, el valor predictivo de este examen en algunos estudios ha sido muy bajo (30%),<sup>134</sup> por lo que el corte de evaluación de hipertensión pulmonar se eleva a 40 mmHg por este método para poder definir la hipertensión pulmonar. Debido a esto, se han reportado incidencias muy altas de hipertensión pulmonar (incluso de 20% de los pacientes cirróticos, Auletta y colaboradores).<sup>60</sup> Un estudio diseñado por Kim y sus colaboradores<sup>133</sup> reveló baja especificidad de este método diagnóstico con una presión arterial pulmonar media mayor de 50 mmHg. Por lo tanto, si el estudio ecocardiográfico sugiere hipertensión pulmonar, es necesario realizar un estudio de cateterización del corazón derecho para confirmar el diagnóstico. Torregosa y sus colaboradores<sup>134</sup> encontraron que el tiempo de aceleración pulmonar (tiempo desde el inicio de la eyección hasta el pico en el flujo) era mejor predictor de hipertensión pulmonar que la presión arterial pulmonar media sistólica en el estudio de ecocardiografía doppler. La evaluación hemodinámica es indispensable como parte del protocolo de pacientes, aptos para trasplante hepático ortotópico, con datos que sugieran hipertensión pulmonar.

## SEGUIMIENTO CLÍNICO

Un examen de caminata de seis minutos es un estudio predictor importante de gravedad en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria,<sup>135</sup> así como de mortalidad. El uso de este examen en los pacientes con hipertensión portopulmonar se ve limitado por ascitis y edema periférico. Estudios con una banda sinfín y monitoreo electrocardiográfico también se han utilizado como pruebas de valor pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar primaria.<sup>136</sup> La disminución de la capacidad de ejercicio se correlaciona con el incremento significativo de la mortalidad.<sup>137</sup> La determinación de la ingestión máxima de oxígeno durante el ejercicio es útil como predictor de respuesta al reto farmacológico con vasodilatadores.<sup>138</sup> Sin embargo, muchos factores, como la miopatía cirrótica y la disfunción cronotrópica, limitan el ejercicio en pacientes con cirrosis.<sup>123</sup> En muchos centros el seguimiento

de los pacientes con hipertensión portopulmonar se realiza con ecocardiografía doppler para evaluar la progresión y la respuesta terapéutica.

## TRATAMIENTO

No existen estudios de largo plazo o guías en cuanto al tratamiento farmacológico de la hipertensión portopulmonar. En vista de lo raro de esta enfermedad, muchos de los tratamientos se establecieron de manera empírica. El cuadro 2 resume los tratamientos médicos y quirúrgicos en los pacientes con hipertensión portopulmonar.<sup>60,62,139-152</sup>

Los bloqueadores de los canales de calcio mejoran la supervivencia de pacientes con hipertensión pulmonar primaria.<sup>152</sup> Sin embargo, en ausencia de estudios similares de hipertensión portopulmonar, el papel de estos bloqueadores no es claro. En caso de que se intente este tratamiento debe prescribirse a pacientes con respuesta positiva al reto farmacológico con un vasodilatador.

La aplicación de óxido nítrico inhalado disminuye la presión arterial pulmonar media en algunos pacientes con hipertensión portopulmonar y pudiera ser un tratamiento prometedor para esta enfermedad.<sup>145</sup> Otros fármacos que han demostrado reducción de la presión arterial pulmonar media sistólica son los betabloqueadores<sup>31,146,153</sup> y nitratos.<sup>147</sup> Debido al uso de estos dos medicamentos en el manejo de la hipertensión portal, su efecto también se utiliza para reducir la presión arterial pulmonar media. El uso de anticoagulación en este tipo de pacientes, debido a los riesgos de sangrado variceal, es controvertido. Cuando se han

administrado en estudios clínicos, se recomienda no llevar los niveles de INR a rangos terapéuticos. El antecedente de sangrado gastrointestinal reciente es una contraindicación absoluta para este tratamiento.

### Prostaciclina

El epoprostenol es un potente vasodilatador pulmonar. Este fármaco tiene, además, efectos antiproliferativos y antiagregantes plaquetarios y parece revertir la remodelación de la vasculatura pulmonar que puede ser la responsable de la hipertensión pulmonar fija; es decir, que no responde al tratamiento con vasodilatadores. Debido a lo anterior, el epoprostenol es útil aun para pacientes sin respuesta al reto farmacológico con vasodilatador; tiene una vida media corta de tres a cinco minutos, por lo que debe administrarse por vía intravenosa de manera continua. Kuo y sus colaboradores<sup>139</sup> mostraron disminución en la presión arterial pulmonar media, resistencias vasculares pulmonares (PVR) de 25 a 75%, en una cohorte de pacientes con hipertensión portopulmonar después de 6 a 14 meses de tratamiento con epoprostenol. McLaughlin y sus colaboradores<sup>154</sup> estudiaron pacientes con hipertensión pulmonar secundaria, e incluyeron a siete con hipertensión portopulmonar, con promedio de  $12.7 \pm 5.6$  meses después del inicio de la infusión continua de epoprostenol. Este tratamiento resultó en disminución del 33% en la presión arterial pulmonar media y 68% en resistencias vasculares pulmonares confirmadas por estudios hemodinámicos. Otro estudio de Krowka y sus colaboradores,<sup>155</sup> en 15 pacientes consecutivos con hipertensión portopulmonar, confirmó las ventajas a corto y largo plazo del tratamiento con epoprostenol. La necesidad de infusión continua endovenosa es el mayor problema en la administración de este fármaco. Además de los efectos inherentes a la colocación de un catéter y las complicaciones relacionadas con él, como sepsis y tromboembolia, la falla en la bomba y el cese abrupto de la infusión pueden ocasionar efectos paradójicos que incrementan la hipertensión pulmonar y pueden causar cor pulmonale agudo. Por estos inconvenientes se están buscando nuevas rutas de administración (oral, inhalada o subcutánea).

Scroeder y sus colaboradores<sup>156</sup> demostraron reducción aguda de la presión arterial pulmonar media sistólica en pacientes con hipertensión portopulmonar tratados con epoprostenol inhalado. Otro estudio

**Cuadro 2.** Opciones de tratamiento de hipertensión portopulmonar

#### Médico

- Prostaciclina
- Vasodilatadores (diferentes a prostaciclina)
- Análogos de prostaciclina (trepostinil, beraprost, iloprost)
- Inhibidores de fosfodiesterasa (sildenafil)
- L-Arginina
- Óxido nítrico inhalado
- Beta bloqueadores
- Nitratos
- Antagonistas de endotelinas (bosentan, sitaxcentan)

#### Quirúrgico

- Trasplante hepático
- Trasplante multiorgánico

Adaptado por Jiménez ZVH, Martínez LE.

de pacientes con hipertensión pulmonar primaria consecutiva a enfermedades del tejido conectivo reveló mejoría significativa en los parámetros hemodinámicos en respuesta al tratamiento prolongado con inhalación de iloprost (un análogo estable de prostaciclina). Además de la reducción en la presión arterial pulmonar media, iloprost y otros análogos de prostaciclina tienen acción citoprotectora en las células hepáticas.<sup>157-159</sup> En cuanto a los efectos adversos, se han descrito reportes de esplenomegalia, leucopenia y trombopenia después del uso de epoprostenol en hipertensión portopulmonar.<sup>160</sup> Es notable que cuatro pacientes tenían hepatitis autoinmunitaria y cirrosis criptogénica como diagnósticos primarios; este hecho puede sugerir una correlación entre el tipo de enfermedad hepática y la ocurrencia de esplenomegalia. La disminución de las cuentas plaquetarias va hasta rangos menores de 50,000 y la cuenta leucocitaria incluso menor de 1,000, después de 9 a 18 meses de la administración de epoprostenol. Debido a esto, se recomienda una evaluación estrecha de la cuenta celular sanguínea y vigilancia de esplenomegalia en los pacientes en tratamiento crónico con epoprostenol.

### Futuros tratamientos

#### *Análogos de prostaciclina*

La clasificación clinicopatológica de las alteraciones que producen hipertensión pulmonar ha permitido la evaluación de nuevas estrategias de tratamiento. Las prostaciclina, inicialmente utilizadas en el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria, ahora se aplican en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a VIH y enfermedades del tejido conectivo. El análogo treprostnil es un fármaco de aplicación subcutánea recientemente aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.<sup>137</sup> Las presentaciones orales e inhalada de beraprost e iloprost se evaluaron en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y muy probablemente estarán disponibles en poco tiempo.

#### *Antagonistas de endotelina 1*

La notoria mejoría clínica observada con prostaciclina superó el entusiasmo para explorar nuevos vasodilatadores. Los antagonistas selectivos del receptor de

endotelina 1 (sitaxsentan)<sup>161</sup> y bloqueadores endoteliales no selectivos (bosentan)<sup>148,162</sup> se están evaluando en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. Sin embargo, el potencial efecto hepatotóxico relacionado ha limitado su uso en la hipertensión portopulmonar. En un ensayo clínico reciente en pacientes con hipertensión pulmonar (primaria o relacionada con enfermedades del tejido conectivo) 9% recibió bosentan<sup>148</sup> y tuvieron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático; anomalías similares se manifestaron en el tratamiento con sitaxcentan.<sup>149</sup> Por ello, estos medicamentos no están recomendados en el tratamiento de la hipertensión portopulmonar.

#### *Óxido nítrico inhalado*

El papel del óxido nítrico inhalado en el tratamiento de esta enfermedad aún no es claro. Sin embargo, Findlay y sus colaboradores<sup>145</sup> demostraron una aguda reducción de la presión arterial pulmonar media y de las resistencias vasculares pulmonares en cinco de seis pacientes con hipertensión portopulmonar.<sup>163,164</sup> Ahora parece que los estudios están encaminados a descubrir cuáles son los factores de la no respuesta a este tratamiento, aun con dosis altas.

#### *Inhibidores de fosfodiesterasas*

Los inhibidores de fosfodiesterasas, como el dipiridamol y más recientemente el sildenafil, se han administrado en distintas formas de hipertensión pulmonar.<sup>143,165-167</sup> Los inhibidores de fosfodiesterasas presumiblemente ejercen su efecto por inhibición de la degradación de guanosa monofosfato cíclico por enzimas fosfodiesterasa. También pudieran jugar un papel importante en la estabilización de adenosina monofosfato cíclico, el segundo mensajero de la prostaciclina y, por lo tanto, potenciar el efecto de los análogos de prostaciclina. Estos fármacos no se han estudiado en hipertensión portopulmonar, pero podrían ser útiles.

#### *L-arginina*

L-arginina es un sustrato para la producción de óxido nítrico a través de óxido nítrico sintasa vía conversión a citrulina. La complementación con L-arginina incrementa las concentraciones endógenas de óxido nítrico. Un estudio a corto plazo en pacientes con hipertensión pulmonar primaria demostró reducción

de este padecimiento una semana después de la complementación con L-arginina.<sup>144</sup> El injerto implantado en el trasplante hepático ortotópico es capaz de producir cantidades elevadas de arginasa.<sup>168</sup> Esto podría ocasionar insuficiencia de arginina derivada de óxido nítrico y empeorar la hipertensión pulmonar. Estudios realizados en animales revelan el papel del óxido nítrico como protector en la evolución de la lesión isquémica por reperfusión.<sup>167,170</sup> El empleo de L-arginina exógena contribuye a la prevención del daño agudo por reperfusión en los pacientes con trasplante hepático ortotópico.<sup>171,172</sup> La utilidad clínica de L-arginina es limitada por el modesto incremento de óxido nítrico observado después de la complementación.<sup>171,173</sup>

#### *Trasplante hepático ortotópico (THO)*

La hipertensión pulmonar que se complica con hipertensión portal se relaciona con morbilidad y mortalidad preoperatorias y postoperatorias elevadas, y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para el trasplante hepático. Sin embargo, algunos reportes sugieren una significativa reducción de la presión arterial pulmonar media en pacientes con hipertensión portopulmonar después del trasplante hepático ortotópico.<sup>40,44,45,174-178</sup> El riesgo de mortalidad es mínimo cuando la presión arterial pulmonar media es menor de 35 mmHg, pero se incrementa significativamente cuando es mayor de 35 mmHg.<sup>179</sup> Plevak y sus colaboradores<sup>180</sup> y Taura y sus colaboradores<sup>60</sup> no encontraron relación entre la hipertensión leve y la moderada, y sucesos adversos relacionados con el trasplante hepático ortotópico. Un estudio retrospectivo de 1,205 pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico no reveló incremento de la mortalidad en quienes tenían presión arterial pulmonar media menor de 60 mmHg.<sup>62</sup> La supervivencia a tres años después del trasplante hepático ortotópico se reduce en pacientes con hipertensión pulmonar moderada a severa (21%) comparada con aquellos sin hipertensión pulmonar o hipertensión leve.<sup>62</sup> Al considerar todos estos estudios, el riesgo parece ser bajo cuando la presión arterial pulmonar media es menor de 40 mmHg.<sup>60-62</sup> En vista de la alteración vascular relacionada con la sobrecarga en pacientes con cirrosis,<sup>46</sup> Kuo y sus colaboradores<sup>10</sup> recomiendan realizar un ecocardiograma de estrés con dobutamina y un reto

con volumen en los pacientes aptos para el trasplante hepático ortotópico. Esto implica la administración de un litro de solución salina en infusión después de una dosis máxima de dobutamina. Si la presión arterial pulmonar media se incrementa más de 40 mmHg después de dicha maniobra, los autores recomiendan posponer la intervención quirúrgica e iniciar el tratamiento con infusión de epoprostenol.<sup>10</sup>

La desaparición de los síntomas después del trasplante hepático es lenta y puede tomar de meses a años para lograrla completamente.<sup>45,176</sup> Existen reportes de persistencia o progresión de la hipertensión pulmonar después del trasplante hepático ortotópico.<sup>181-183</sup> La persistencia de la hipertensión pulmonar puede ser el resultado de la remodelación vascular; la permanencia de cortocircuitos después del trasplante es otro factor que contribuye a la progresión de hipertensión pulmonar, y en un estudio se reportó recurrencia de hipertensión pulmonar como resultado de falla del trasplante.<sup>184</sup> En este caso en particular, un segundo trasplante resultó en regresión de la hipertensión pulmonar.

#### *Trasplante multiorgánico*

Dennis y sus colaboradores<sup>150</sup> realizaron un trasplante corazón-pulmón-hígado a un paciente con atresia biliar e hipertensión pulmonar con buenos resultados a largo plazo. Recientemente Pirenne y sus colaboradores<sup>151</sup> realizaron un trasplante pulmón-hígado a una mujer de 52 años de edad con cirrosis hepática por infección del virus de hepatitis C e hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar media sistólica mayor de 90 mmHg) y un trasplante corazón-hígado-pulmón a un hombre de 42 años de edad con fibrosis hepática congénita, hepatitis C e hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar media mayor de 50 mmHg). El primer caso murió a las 24 horas del procedimiento a consecuencia de un choque cardiogénico y el segundo caso se encontró libre de síntomas y vivió al seguimiento de 13 meses después del trasplante. Aún se carece de la experiencia necesaria para dictar las pautas de este tipo de procedimientos.

#### *Manejo perioperatorio*

El uso de prostaciclina como tratamiento antes del trasplante generó gran optimismo en pacientes con hipertensión portopulmonar avanzada considerados

aptos para trasplante hepático ortotópico.<sup>185</sup> El uso preoperatorio y perioperatorio de epoprostenol es útil en pacientes con hipertensión pulmonar moderada sometidos a trasplante hepático ortotópico.<sup>186,187</sup> El epoprostenol puede ser útil aun en pacientes con hipertensión pulmonar progresiva después del trasplante hepático ortotópico.<sup>181</sup> El epoprostenol no sólo mejora la hipertensión pulmonar, sino que previene el daño agudo por reperfusión después del trasplante hepático ortotópico y mejora la oxigenación esplácnica.<sup>188</sup> La administración perioperatoria del epoprostenol ha demostrado ventajas en algunos pacientes.<sup>189,190</sup> La prevención de la hipotermia e hipoxia durante la intervención quirúrgica ayuda a limitar las exacerbaciones agudas de la hipertensión pulmonar durante y después de la operación. La ecocardiografía puede utilizarse para ayudar en la evaluación del estado del volumen intravascular del paciente.<sup>10,60</sup> El uso de un puente de la vena cava inferior y la vena porta a la vena axilar puede limitar el incremento súbito de la precarga ventricular derecha y el consecuente aumento de la presión arterial pulmonar media que resulta de la reperfusión del hígado trasplantado.<sup>60</sup> El tratamiento anestésico con isoflurano tiene la capacidad de disminuir la presión arterial pulmonar media hasta 25% sin hipotensión sistémica.<sup>191</sup> Esto es inocuo y puede usarse en pacientes con hipertensión portopulmonar con trasplante hepático ortotópico.<sup>135,192</sup>

## CONCLUSIONES

La ausencia de un modelo animal para la hipertensión portopulmonar, aunado a la rareza de este padecimiento, han evitado la total comprensión de la enfermedad y mejoría del tratamiento. Sin embargo, la investigación a este respecto continúa y ahora, incluso, se está ante la posibilidad de tratamiento génico que involucre terapia de transferencia para óxido nítrico sintetasa endotelial,<sup>193</sup> factores vasculares de crecimiento,<sup>194</sup> péptido natriurético auricular<sup>195</sup> y péptido relacionado con el gen de la calcitonina.<sup>196</sup> Estos genes ya se han evaluado en algunos estudios en animales de experimentación. Desde 1997 en Estados Unidos se cuenta con una base nacional de pacientes con hipertensión portopulmonar, cuyo objetivo es definir su historia natural y conducir ensayos multicéntri-

cos terapéuticos para contribuir al entendimiento de los factores que pronostican la supervivencia de estos pacientes durante y después del trasplante hepático.<sup>197-201</sup>

## REFERENCIAS

1. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin North Am* 1999;79(1):23-39.
2. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, et al. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology* 1999;2:626-30.
3. Tasaka S, Kanazawa M, Nakamura H, et al. An autopsied case of primary pulmonary hypertension complicated by hepatopulmonary syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:90-94.
4. DeWolf A, Scott V, Gasior T. Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* 1993;78:213.
5. Kaspar MD, Ramsay MA, Shuey CB, et al. Severe pulmonary hypertension and amelioration of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:177-9.
6. Mal H, Burgiere O, Durand F, et al. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;31:360-4.
7. Martinez-Pali G, Barvera JA, Taura P, et al. Severe portopulmonary hypertension after liver transplantation in a patient with preexisting hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1999;31:1075-9.
8. The international primary pulmonary hypertension study. *Chest* 1994;105:37S-41S.
9. Krowka MJ, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: the next step. *Chest* 1997;112:869-0.
10. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-93.
11. Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Boey ML, et al. Portal and pulmonary hypertension in a case of systemic lupus erythematosus: possible relationship with a clotting abnormality. *Eur J Rheum Inflamm* 1984;7:71-4.
12. Bayraktar Y, Tanaci N, Egesel T, et al. Antiphospholipid syndrome presenting as portopulmonary hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:359-61.
13. De Clerck LS, Michielsen PP, Ramael MR, et al. Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991;18:1919-21.
14. Sawai T, Tutikawa K, Watanabe T, et al. A case of mixed connective tissue disease complicating pulmonary hypertension and portal hypertension. *Ryumachi* 1988;28:164-9.
15. Ozawa T, Nakagawa O, Hasewaga S, et al. A case of mixed connective tissue accompanied with idiopathic portal hypertension and pulmonary hypertension. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989;78:1799-800.
16. Chaves E. The pathology of the arterial pulmonary vasculature in Manson's schistosomiasis. *Dis Chest* 1966;50:72-77.
17. Emanuel A, Prata A, Bina JC, et al. Persistent schistosomal

- pulmonary hypertension in a patient after reversion of a hepatosplenic form: presentation of a case. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986;19:171-2.
18. Watt G, Long GW, Calubaquib C, et al. Cardiopulmonary involvement rare in severe *Schistosoma japonicum* infection. *Tro Geogr Med* 1986;38:233-9.
  19. Cornet A, Barbier JP, Debesse B, et al. Sarcoidosis and portal and pulmonary hypertension: a case report. *Ann Intern Med* 1980;131:431-4.
  20. Salazar A, Mana J, Sala J, et al. Combined portal and pulmonary hypertension and sarcoidosis. *Respiration* 1994;61:117-9.
  21. Kuramochi S, Tashiro Y, Torikata C, et al. Systemic lupus erythematosus associated with multiple nodular hyperplasia of the liver. *Acta Pathol Jpn* 1982;32:547-60.
  22. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1986;37:423-32.
  23. Pare PD, Chan-Yan C, Wass H, et al. Portal and pulmonary hypertension with microangiopathic hemolytic anemia. *Am J Med* 1983;74:1093-6.
  24. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:17-33.
  25. Mantz FA, Craig E. Portal axis thrombosis with spontaneous porto-caval shunt and resultant cor pulmonale. *Arch Pathol Lab Med* 1951;52:91-7.
  26. A fifty six year old woman with jaundice and pulmonary hypertension. *Am J Med* 1969;47:287-98.
  27. Levine OR, Harris RC, Blanc WA, et al. Progressive pulmonary hypertension in children with portal hypertension. *J Pediatr* 1973;83:964-72.
  28. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849-56.
  29. Molden D, Abraham JL. Pulmonary hypertension: its association with hepatic cirrhosis and iron accumulation. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:328-31.
  30. Wagenvoort CA. Medial defects of lung vessels: a new cause of pulmonary hypertension. *Hum Pathol* 1986;17:722-6.
  31. Booth H, Visser FC, Thijs JC, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: a case report with suggestions for a different therapeutic approach. *Eur Heart J* 1987;10:656-60.
  32. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, et al. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1233-8.
  33. Chan T, Palevski HI, Miller WT, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:909-14.
  34. Maev IV, Merzilikin LA, Vorobev LP, et al. Study of the right heart and external respiratory functions in patients with liver cirrhosis by doppler echocardiography. *Sov Med* 1991;8:11-13.
  35. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.
  36. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492-8.
  37. Moscoso G, Mieli-Vergani G, Mowat AP, et al. Sudden death caused by unexpected pulmonary arterial hypertension, 10 years after surgery for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:388-93.
  38. Rossi SO, Gilbert-Barnes E, Saari T, et al. Pulmonary hypertension with coexisting portal hypertension. *Pediatr Pathol* 1992;12:433-9.
  39. Goenka MK, Mehta SK, Mallik AK, et al. Fatal pulmonary arterial hypertension complicating non-cirrhotic portal fibrosis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1203-05.
  40. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, et al. Single lung vs liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension: a comparison of two patients. *Transplantation* 1993;55:688-90.
  41. Tokiwa K, Iwai N, Nakamura K, et al. Pulmonary hypertension as a fatal complication of extrahepatic portal hypertension. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:373-5.
  42. Woolf D, Voigt MD, Jaskiewicz K, et al. Pulmonary hypertension associated with non cirrhotic portal hypertension in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1994;70:41-3.
  43. Yoshida EM, Erb SR, Ostrow DN, et al. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension: a case report. *GUT* 1994;35:280-2.
  44. Koneru B, Ahmed S, Weisse AB, et al. Resolution of pulmonary hypertension of cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 1994;58:1133-5.
  45. Levy MT, Torzillo P, Bookallil M, et al. Case report: delayed resolution of severe pulmonary hypertension after isolated liver transplantation in a patient with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:734-7.
  46. Kuo PC, Schroeder RA, Vagelos RH, et al. Volume mediated pulmonary responses in liver transplant candidates. *Clin Transplant* 1996;10:521-7.
  47. Murata K, Shimizu A, Takase K, et al. Asymptomatic primary pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1997;32:102-4.
  48. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium. WHO programme on cardiovascular diseases, 1998.
  49. Cohen MD, Rubin LJ, Taylor WE, et al. Primary pulmonary hypertension: an unusual case associated with extrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1983;3:588-92.
  50. Soh H, Hasegawa T, Sasaki T, et al. Pulmonary hypertension associated with postoperative biliary atresia: report of two cases. *J Pediatr Surg* 1999;34:1779-81.
  51. Klochkov SA, Alekseevskikh Iu G, Seniakovich VM. Histologic changes in the lungs and heart in children with extrahepatic blockade of the portal circulation. *Arkh Patol* 1996;58:54-8.
  52. De BK, Pal A, Santra A, et al. Primary pulmonary hypertension in non cirrhotic portal fibrosis. *Indian J Gastroenterol* 1997;16:85-7.
  53. Sekiguchi Y, Amano K, Takano Y, et al. Portal and pulmonary hypertension in a patient with MCTD. *Ryumachi* 1999;39:657-63.
  54. Bernthal AC, Eybel CE, Payne JA. Primary pulmonary hypertension after porto-caval shunt. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:353-6.
  55. Mikhelson VA, Trifonova NA, Ismail-Zade IA, et al. Disorders of hemodynamics and their correction in children with non hepatic portal hypertension during the course of surgical treatment. *Nesteziol Reanimatol* 1993;(1):13-6.
  56. Ismail-Zade IA, Trifonova NA, Razumovski AY, et al. Haemodynamic changes in children with portal hypertension during the postoperative period. *Pediatr Anaesth* 1995;5:311-7.

57. McDonnell PJ, Toye OA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-41.
58. Sen S, Biswas PK, Biswas J, et al. Primary pulmonary hypertension in cirrhosis liver. *Indian J Gastroenterol* 1999;18:158-60.
59. Yang YY, Lin HC, Lee WC, et al. Portopulmonary hypertension distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol* 2001;36:181-6.
60. Taura P, García Valdecasas JC, Beltrán J, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996;83:675-80.
61. Castro M, Growka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:543-51.
62. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transplant Surg* 1997;3:494-500.
63. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1180-8.
64. Auletta M, Oliveira U, Lasiulolo L, et al. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* 2000;51:1013-20.
65. Kibria G, Smith P, Heath D, et al. Observations on the rare association between portal and pulmonary hypertension. *Thorax* 1980;35:945-9.
66. Hiyama E. Pulmonary vascular changes after portosystemic shunt operation in rats. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1989;90:874-85.
67. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension; a tale of two circulations. *Chest* 2003;123(2):521-48.
68. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, et al. The pathobiology of pulmonary hypertension: endothelium. *Clin Chest Med* 2001;22:405-18.
69. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:E2-E11.
70. Higenbottam TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension. Giles F. Filley lecture. *Chest* 1998;114:72S-9S.
71. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension: a perspective. *Chest* 1998;114:242S-7S.
72. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:710-7.
73. Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, et al. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid; role of PGI<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1980;49:107-12.
74. Geraci MW, Gao B, Sheperd DC, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protect against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999;103:1509-15.
75. Hara S, Morishita R, Tone Y, et al. Overexpression of prostacyclin synthase inhibits growth of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;216:862-7.
76. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327:70-5.
77. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
78. Hassoun PM, Thappa V, Landmann MJ, et al. Endothelin 1 mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:165-70.
79. Stelzner TJ, O'Brien RF, Yanagisawa M, et al. Increased lung endothelin 1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1992;262:L614-L20.
80. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects: evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991;84:2280-5.
81. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin 1 correlates with extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-9.
82. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin 1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-9.
83. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *NEJM* 1993;328:1732-9.
84. Vincent JA, Ross RD, Kassab J, et al. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993;71:1204-7.
85. Chang H, WuGJ, Wang SM, et al. Plasma endothelin-1 levels and surgically correctable pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1993;55:450-8.
86. Kamath PS, Tyce GM, Miller VM, et al. Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of non cirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1999;30:401-7.
87. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *NEJM* 1992;327:1774-8.
88. Zhan Q, Guo J, Tang J, et al. Alternation of the level of plasma calcitonin gene related peptide and endothelin-1 in liver cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1999;38:91-3.
89. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.
90. Cella G, Bellotto F, Tona F, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1226-30.
91. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension chromosome 2q31-32. *Nat Gene* 1997;15:277-80.
92. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997;95:2603-6.
93. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-50.
94. Flemale A, Sabot JP, Popijn M, et al. Pulmonary hypertension associated with portal thrombosis. *Eur J Respir Dis* 1985;66:224-8.

95. Egermayer P, Town GI, Peacock AJ. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:161-8.
96. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, et al. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cell culture. *Am J Physiol* 1994;266:L46-L52.
97. Eddahibi S, Chouaid C, Sediame S, et al. Serotonin uptake and citalopram binding in platelets from patients with chronic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159A:165.
98. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-54.
99. Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992;103:641-6.
100. Senior RM, Britton RC, Turino GM, et al. Pulmonary hypertension associated with cirrhosis of the liver and with portocaval shunts. *Circulation* 1968;37:88-96.
101. Lai KS, McFadzean AJ, Yeung R. Microembolic pulmonary hypertension in pyogenic cholangitis. *BMJ* 1968;30:723-5.
102. Lal S, Fletcher E. Pulmonary hypertension and portal venous system thrombosis. *Br Heart J* 1968;30:723-5.
103. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
104. Larrey D, Theodore C, Molas G, et al. Primary biliary cirrhosis and pulmonary arterial hypertension. *Gastroenterol Clin Biol* 1981;5:588-9.
105. Wallwork J, Williams R, Calne RY. Transplantation of liver, heart and lungs for primary biliary cirrhosis and primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1987;2:182-5.
106. Mansour M, Lassabe G, Rauscher M, et al. Pulmonary arterial hypertension and primary biliary cirrhosis. *Arch Mal Coreur Vaiss* 1995;88:503-5.
107. Koening A, Dietle A, Chauvin M, et al. Primary pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis. *Press Med* 1998;27:1329.
108. Aoki A, Kenmochi H, Hagiwara E, et al. Pulmonary hypertension in a patient with primary Sjogren's syndrome, Hashimoto disease and primary biliary cirrhosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:462-9.
109. Carter EP, Sato K, Morio Y, et al. Inhibition of K (Ca) channels restores blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats with cirrhosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L903-L10.
110. Yi ES, Kim H, Ahn H, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1577-86.
111. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell specific markers: evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155:411-9.
112. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension; a qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the national heart, lung and blood institute, primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 1989;80:1198-206.
113. Mason NA, Springall DR, Burke M, et al. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 1998;185:313-8.
114. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-6.
115. Prager M, Cauldwell C, Ascer N, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease. *Anesthesiology* 1992;77:375-8.
116. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension; a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
117. Weissman E, Becker NH. Interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Med Sci* 1983;285:21-7.
118. Osaka M, Aramaki T, Okumura H, et al. Primary biliary cirrhosis with fibrosing alveolitis. *Gastroenterol Jpn* 1988;23:457-60.
119. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and primary biliary cirrhosis like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:246-9.
120. Bissuel F, Bizollon T, Dijoud F, et al. Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:1357-61.
121. Plauchu M, Chapuy H, de Montgolfier R, et al. Pleural effusions in liver cirrhosis. *J Med Lyon* 1970;51:641-52.
122. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-05.
123. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilerberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701-7.
124. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, et al. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis: evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol* 1990;10:163-7.
125. Grose RD, Nolan J, Dillon DF, et al. Exercise induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326-32.
126. Cabre E, Gassull MA. Nutritional issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Nutr Metab Care* 1999;2:373-80.
127. Roth K, Lynn J, Zhong Z, et al. Dying with end stage liver disease with cirrhosis: insights from SUPPORT; Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *J Am Geriatr Sc* 2000;48:S122-S30.
128. Agusti AG, Roca J, Rodriguez -Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996;17:49-66.
129. King PD, Rumbaut R, Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Dig Dis* 1996;14:73-82.
130. Daoud FS, Reeves JT, Scafer JW. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1972;51:1076-80.
131. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome vs portopulmonary hypertension; distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997;25:1282-4.
132. Kuo PC, Plotkin. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-6.
133. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-8.
134. Torregosa M, Genesca J, Gonzalez A, et al. Role of doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hyper-

- tension in liver transplantation candidates. *Liver transplantation* 2001;71:572-4.
135. Rettke SR, Chantigian RC, Janossy TA, et al. Anesthesia approach to hepatic transplantation. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:224-31.
  136. Waxman AB. Pulmonary function test abnormalities in pulmonary vascular disease and chronic heart failure. *Clin Chest Med* 2001;22:751-8.
  137. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, et al. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1738-44.
  138. D'Alonso GE, Gianotti L, Dantzker DR. Noninvasive assessment of hemodynamic improvement during chronic vasodilator therapy in obliterative pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:380-4.
  139. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604-6.
  140. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary hypertension; a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
  141. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of an orally active prostacyclin analogue on survival outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
  142. Hooper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *NEJM* 2000;342:1866-70.
  143. Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
  144. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:887-91.
  145. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DL, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:381-7.
  146. Buchhorn R, Hulpke-Wette JA, et al. B-blocker therapy in an infant with pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 1999;158:1007-8.
  147. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, et al. Isosorbide-5 mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999;13:210-12.
  148. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 2002;346:896-903.
  149. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension; open-label pilot study. *Chest* 2002;121:1860-8.
  150. Dennis CM, McNeil KD, Dunning J, et al. Heart lung liver transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:536-8.
  151. Pirenne J, Verleden G, Nevens F, et al. Combined liver and lung transplantation in candidates with refractory portopulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327:76-81.
  152. Rich S, Kaufmann E, Levy S, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327:76-81.
  153. Vorobev LP, Maev IV, Andreev NG. Drug therapy of pulmonary and portal hypertension in liver cirrhosis. *Klin Med* 1991;69:64-7.
  154. McLaughlin VV, Gentener DE, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension; a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:740-3.
  155. Krowka MJ, Fratz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol: a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-8.
  156. Schroeder RA, Rafii AA, Plotkin JS, et al. Use of aerosolized epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2000;70:548-50.
  157. Bozkurt S, Ersoy E, Tekyn HE, et al. The cytoprotective effect of iloprostol against carbon tetrachloride induced necrosis in rat liver. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95:343-6.
  158. Davies DS, Fawthrop DJ, Nasser-Sina P, et al. Paracetamol toxicity and its prevention by cytoprotection with iloprost. *Toxicol Lett* 1992;64-5.
  159. Nasser-Sina P, Fawthrop DJ, Wilson J, et al. Cytoprotection by iloprost against paracetamol induced toxicity in hamster isolated hepatocytes. *Br J Pharmacol* 1992;105:417-23.
  160. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ, et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:362-5.
  161. Tilton RG, Munsch CL, Sherwood SJ, et al. Attenuation of pulmonary vascular hypertension and cardiac hypertrophy with sitaxsentan sodium, an orally active ET (A) receptor antagonist. *Pul Pharmacol Ther* 2000;13:87-97.
  162. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, et al. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:411-8.
  163. De Wolf AM, Scott V, Bjerke R, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in four patients with severe liver disease and pulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1997;3:594-7.
  164. Ramsay MA, Schmidt A, Hein HA, et al. Nitric oxide does not reverse pulmonary hypertension associated with end stage liver disease: a preliminary report. *Hepatology* 1997;25:524-7.
  165. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
  166. Schumacher YO, Zdebick A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747-8.
  167. Zhao L, Mason NA, Morell NW, et al. Sildenafil inhibit hypoxia induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-8.
  168. Langle F, Roth E, Steininger R, et al. Arginase release following liver reperfusion: evidence of haemodynamic action of arginase infusions. *Transplantation* 1995;59:1542-9.
  169. Kobayashi H, Nonami T, Kurokawa T, et al. Role of endogenous nitric oxid in ischemia reperfusion injury in rat liver. *J Surg Res* 1995;59:772-9.
  170. Shimamura T, Zhu Y, Zhang S, et al. Protective role of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Am Coll Surg* 1999;188:43-52.
  171. Shiraiishi M, Hiroyasu S, Nagahama M, et al. Role of exogenous L-arginine in hepatic ischemia reperfusion injury. *J Surgery Res* 1997;69:429-34.
  172. Nilsson B, Yoshida T, Delbreo D, et al. Pretreatment with L-arginine reduces ischemia/reperfusion injury of the liver. *Transplant Proc* 1997;29:3111-2.
  173. Higa T, Shiraiishi M, Mamadi T, et al. Limitations of exogenous

- L-arginine in exerting a cytoprotective effect on hepatic ischemia/reperfusion injury. *Surg Today* 2000;30:352-9.
174. De Wolf AM, Scott VL, Gasior T, et al. Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* 1993;78:213-4.
175. Scott V, De Wolf A, Kang Y, et al. Reversibility of pulmonary hypertension after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1993;25:1789-90.
176. Losay J, Piot D, Bougaran J, et al. Early liver transplantation is crucial in children with liver disease and pulmonary artery hypertension. *J Hepatol* 1998;28:337-42.
177. Schott R, Chaouat A, Launoy A, et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* 1999;115:1748-9.
178. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl* 2004;10:S54-S8.
179. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;6:442-50.
180. Plevak D, Krowka MJ, Rettke S, et al. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993;25:1840.
181. Rfanan AL, Maurer J, Mehta AC, et al. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000;118:1497-500.
182. Mandell MS, Groves BM, Duke J. Progressive plexogenic pulmonary hypertension following liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:1488-90.
183. Prager MC, Cauldwell CA, Ascher NL, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:375-8.
184. Kett DH, Acosta RC, Campos MA, et al. Recurrent portopulmonary hypertension after liver transplantation; management with epoprostenol and resolution after transplantation. *Liver Transplant* 2001;7:645-8.
185. Plotkin JS, Kuo PC, Rublin LJ, et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;65:457-9.
186. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with perioperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transplant* 2001;7:745-9.
187. Kahler CM, Graziadei I, Widemann CJ, et al. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:637-40.
188. Neumann UP, Kaisers U, Langrehr JM, et al. Administration of prostacyclin after liver transplantation; a placebo controlled randomized trial. *Clin Transpl* 2000;14:70-4.
189. Kinirons B, Kuhlman L, Mori K, et al. Management of perioperative pulmonary hypertension in a patient presenting for a portosystemic shunt. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:728-32.
190. Tarquino M, Geggel RL, Strauss RS, et al. Treatment of pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide during hepatic transplantation in an adolescent: reversibility of pulmonary hypertension after transplantation. *Clin Pediatr* 1998;37:505-9.
191. Cheng DC, Edelist G. Isoflurane and primary pulmonary hypertension. *Anaesthesia* 1988;43:22-4.
192. Cheng EY, Woehlick HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:389-92.
193. Janssens SP, Bloch KD, Nong Z, et al. Adenoviral mediated transfer of the human endothelial nitric oxide synthase gene reduces acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *J Clin Invest* 1996;98:317-24.
194. Campbell AI, Zhao Y, Sandhu R, et al. Cell based gene transfer of vascular endothelial growth factor attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:2242-8.
195. Champion HC, Bivalacqua TJ, Toyoda K, et al. In vivo gene transfer of prepro-calcitonin gene related peptide to the lung attenuates chronic hypoxia induced pulmonary hypertension in the mouse. *Circulation* 2000;101:923-30.
196. Nagaya N, Yokoyama C, Kyotani S, et al. Gene transfer of human prostacyclin synthase ameliorates monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2000;102:2005-10.
197. Mandell MS, Krowka MJ. Formation of a national database on pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in chronic liver disease. *Anesthesiology* 1997;87:450-1.
198. Martínez PG, Balust V, Beltran J, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: Two different entities affecting pulmonary vasculature in liver disease. *Crit Care Med* 2005;33:1.
199. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003;9(12):1336-7.
200. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburgh CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
201. Maruyama T, Ohsaki K, Shimoda S, et al. Thromboxane dependent portopulmonary hypertension. *Am J Med* 2005;118:547.



## El método mexicano para trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas rompió dogmas y favoreció a muchos pacientes

Guillermo J. Ruiz Argüelles,\* Lissbett Suárez González,\* David Gómez Almaguer\*\*

### RESUMEN

Durante mucho tiempo se consideró, de manera equívoca, que la razón por la que los trasplantes de médula ósea podían curar a los pacientes con hemopatías malignas era porque permitían la administración de cantidades elevadas de quimioterapia o radioterapia y porque la función de las células trasplantadas era sólo la de restablecer la hematopoyesis del paciente después de recibir el tratamiento mieloablativo. Ahora está claro que la razón principal por la que los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas pueden curar a los pacientes con neoplasias es por la inducción del efecto de injerto contra tumor, que es parte del efecto de injerto contra huésped. En el año de 1999 se diseñó en México un método para realizar trasplantes hematopoyéticos, conocido como método mexicano de acondicionamiento no mieloablativo, que utiliza fármacos accesibles y baratos, como la ciclofosfamida, el busulfano y la fludarabina. Con este método se han hecho trasplantes hematopoyéticos en más de 300 pacientes. Cerca de una cuarta parte de los pacientes no necesitó transfusiones de glóbulos rojos y un tercio de éstos no necesitó transfusión de plaquetas. En más del 80% de los casos el procedimiento del trasplante pudo completarse de manera extrahospitalaria. La mediana de supervivencia post-trasplante no se ha alcanzado y la supervivencia a 2,000 días es del 54%. La mortalidad a 100 días es del 16% y la mortalidad relacionada con el trasplante del 20%. Los mejores resultados se obtuvieron en la leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica (92% de supervivencia a 750 días) y los menos halagüeños en la leucemia aguda linfoblástica (22% de supervivencia a 1,600 días), con cifras intermedias para la leucemia aguda mieloblástica (66% de supervivencia a 860 días) y la anemia aplásica (91% de supervivencia a 1,500 días). El costo promedio de cada trasplante es de 20 mil dólares americanos. Sin embargo, el método mexicano para realizar los trasplantes alogénicos no mieloablativos no se ha escapado del efecto Mateo. Dicho método, que se ha usado en varios países y que ha demostrado tener varias ventajas sobre otros, lo han ignorado de forma deliberada investigadores nacionales e internacionales y también lo han criticado de manera negativa algunos médicos nacionales. Se espera que con el paso del tiempo y con los resultados obtenidos se le pueda ubicar en el lugar que se merece.

**Palabras clave:** trasplante de médula ósea.

### ABSTRACT

Several dogmas have been broken as a consequence of the evolution of knowledge in the area of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. It is now clear that: *a)* for the successful engraftment of hematopoietic stem cell transplantation bone marrow ablation of the recipient is not required, *b)* hematopoietic stem cell transplantation create its own space through graft *versus* host reactions, *c)* several malignancies can be eradicated by the graft *versus* tumor effect, *d)* hematopoietic stem cell allografting can be conducted on an outpatient basis, *e)* hematopoietic stem cell allografting can be done in aged or debilitated individuals, *f)* hematopoietic stem cell allografting can be achieved without transfusion of blood products, and *g)* the costs of the allografting procedures can be substantially diminished. The use of non-myeloablative conditioning for stem cell allografting has been the main reason to break these dogmas: using the "Mexican" non-ablative conditioning regimen, we have allografted over 300 individuals in five different Latin American countries. With a median cost of 20,000 US dollars, we have allografted individuals with malignant and benign hematological diseases. The best results have been obtained in chronic myelogenous leukemia in chronic phase (92% survival at 750 days), whereas the worse results were obtained in relapsed acute lymphoblastic leukemia (22% survival at 1,600 days), with intermediate results for aplastic anemia (91% survival at 1,500 days) and acute myelogenous leukemia (66% survival at 860 days). Despite the fact that hematopoietic stem cell allografting with reduced intensity conditioning may be related with several disadvantages, such as mixed chimerism and relapse of the malignancy, breaking these dogmas has resulted in availability of hematopoietic stem cell allografting to a larger number of individuals worldwide, thus offering true curative therapeutic options to patients who otherwise would not qualify to be given these opportunities. Interestingly, the "Mexican method" to conduct bone marrow transplantation has not escaped the "Matthew effect"; our method, which has been used in several countries, and is endowed with several advantages over other procedures is frequently overlooked in reviews or papers dealing with the topic.

**Key words:** bone marrow transplantation.

**L**os dogmas son principios u opiniones establecidas por una autoridad, no derivan del razonamiento lógico ni de la experiencia, se formulan de manera autoritaria y precisa y no se exponen para ser discutidos, sino para creer en ellos. El progreso y la evolución del conocimiento se basan muchas veces en el rompimiento de éstos.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista histórico, el trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas se ha basado en el uso de quimioterapia mieloablativa a dosis altas o de radioterapia, con tres fines dogmáticos principales: 1) erradicar la enfermedad subyacente, 2) crear espacio en la médula ósea del receptor para las células totipotenciales hematopoyéticas entrantes, y 3) suprimir el sistema inmunitario del receptor para evitar el rechazo de las células totipotenciales hematopoyéticas del donante.<sup>2</sup>

## LOS DOGMAS

La evolución del conocimiento ha demostrado que son erróneos los dos primeros dogmas mencionados. En 1978 Odom y sus colaboradores<sup>3</sup> describieron el caso de dos pacientes con leucemia linfoblástica aguda, quienes lograron la remisión como resultado de la enfermedad de injerto contra huésped; se introdujo, entonces, el concepto de efecto de injerto contra leucemia. Más tarde, los investigadores del grupo del Premio Nobel de Medicina publicaron un trabajo del efecto antileucémico de la enfermedad de injerto contra huésped,<sup>4</sup> el cual, en la actualidad, se considera uno de los documentos más importantes en la historia de la hematología del siglo XX.<sup>5</sup> El que la infusión de linfocitos del donante sin quimioterapia adicional después de haber creado una plataforma de tolerancia inmunológica produzca remisión de la leucemia

\* Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz de Puebla. Puebla, México.

\*\* Hospital Universitario de Monterrey. Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz 808, colonia Anzures, CP 72530, Puebla, Puebla, México. Tel.: (01-222) 243 8100. E-mail: [gruiz1@clinicaruiz.com](mailto:gruiz1@clinicaruiz.com)  
Recibido: diciembre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

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

sugiere que una vez dada la oportunidad de prevenir el rechazo, los linfocitos alorreactivos pueden eliminar la leucemia. Este concepto lo introdujeron Kolb<sup>6</sup> y Slavin,<sup>7,8</sup> quienes señalan que para controlar algunas neoplasias es importante lograr injertos duraderos de linfocitos, más que producir mieloablación grave. Todas estas ideas dieron como resultado la creación de métodos de trasplantes alogénicos no mieloablativos, que se hicieron inicialmente en Jerusalén y después en Houston.<sup>9,10</sup> En la actualidad, se sabe que el efecto antitumoral de la enfermedad de injerto contra huésped, inducida por aloinjertos de células totipotenciales hematopoyéticas, controla algunas enfermedades malignas y que dichas células crean su propio espacio en la médula ósea del receptor medular mediante las reacciones de la enfermedad de injerto contra huésped.<sup>5-17</sup> Determinadas enfermedades malignas son más susceptibles que otras para el efecto de injerto contra tumor, por ejemplo: la leucemia mieloide crónica es más sensible para este efecto que la leucemia linfoblástica aguda.<sup>13,14</sup> Quizá ésta sea una de las razones de las diferencias en los resultados obtenidos en individuos que reciben aloinjertos por estas enfermedades.

## LAS CONSECUENCIAS DE ROMPER LOS DOGMAS

Se ha demostrado que el efecto de injerto contra tumor es el responsable de controlar algunas enfermedades malignas en individuos con injertos de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas y que el espacio en la médula ósea no necesita ser creado por quimioterapia ablativa o por radioterapia. Por lo tanto, se cuestiona si es posible que dichas células induzcan un efecto de injerto contra tumor sin producir daño grave a la médula ósea del receptor, a su sistema inmunitario y a otros órganos, a lo que la respuesta es afirmativa. El actual tratamiento condicionante citorreductor, tóxico e intenso, puede reemplazarse por esquemas de inmunosupresión no mieloablativos, cuyo fin es facilitar el injerto de las células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas. En lugar de dar quimioterapia intensa antes del trasplante, las células T del donante injertadas se utilizan para erradicar a las células malignas del huésped.<sup>5-19</sup> Por consiguiente, deben vencerse dos barreras inmunológicas para establecer

con éxito el aloinjerto de las células totipotenciales hematopoyéticas. Una es la enfermedad de huésped contra injerto y la otra es la reacción de injerto contra huésped, que incluye a la enfermedad de injerto contra huésped. Los regímenes terapéuticos administrados para prevenir la enfermedad de huésped contra injerto se administran antes del trasplante y buscan erradicar la respuesta inmunitaria del huésped, mientras que los regímenes terapéuticos para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped están enfocados a las células inmunitarias injertadas del donante y se administran después del trasplante. Lo ideal sería que sólo se afectaran las células inmunitarias del donante que reaccionan contra los aloantígenos, para los cuales el donante y el receptor no son compatibles.<sup>5-19</sup>

El uso frecuente de los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas se había limitado por la toxicidad asociada con los esquemas de acondicionamiento mieloablato tradicional. Para lograr la erradicación máxima del tumor los regímenes de acondicionamiento se habían intensificado a un punto en el que la toxicidad a los órganos no hematopoyéticos era común y causante de gran morbilidad y mortalidad.<sup>19</sup> Además, la pancitopenia inducida por los esquemas mieloablato supone riesgo de infecciones graves y mortales, a pesar del uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro. Aún más, la toxicidad relacionada con el esquema condicionante, sobre todo en el intestino, el hígado y el riñón, con frecuencia limita la posibilidad de ofrecer un tratamiento óptimo inmunosupresor postaloinjerto, necesario para evitar la enfermedad de injerto contra huésped. Como resultado de todas estas complicaciones, en la mayor parte de los centros de trasplantes la gravedad de las complicaciones de la quimioterapia mieloablato utilizada había limitado su uso en individuos relativamente jóvenes y fuertes, entre 50 y 55 años de edad. Se hicieron necesarias, entonces, estrategias efectivas para reducir la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento pretrasplante, para mejorar las tasas de supervivencia, disminuir los efectos secundarios tardíos y mejorar la calidad de vida a largo plazo de los supervivientes. Dado que el tratamiento condicionante citorreductor tóxico pretrasplante puede reemplazarse por inmunosupresión no mieloablato para facilitar el injerto de las células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas, ahora es posible hacer

aloinjertos en individuos de edad avanzada, debilitados o con padecimientos coexistentes.<sup>5-19</sup>

Un punto que a menudo se ignora en las publicaciones de trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas provenientes de países desarrollados es el costo del procedimiento. El trasplante alogénico no mieloablato es más barato que los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas que utilizan esquemas mieloablato tradicionales.<sup>17,19-31</sup> Por ello, en la actualidad, es posible ofrecer como opción terapéutica el trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas; esto se dificulta para los individuos que viven en los países en desarrollo.

### FORMAS DE ROMPER LOS DOGMAS

En muchos grupos de trasplantes se han reportado resultados alentadores al utilizar varios esquemas de acondicionamiento pretrasplante de intensidad reducida y se han denominado esquemas no ablato, de intensidad reducida, minitrasplantes, etc. Éstos se han usado para tratar los padecimientos hematológicos malignos y los tumores sólidos.<sup>6-17</sup> Además de los esquemas elaborados en Jerusalén y Houston, se han utilizado métodos de trasplantes alogénicos no mieloablato en Bethesda, Génova, Boston, Seattle, Dresden, Londres y México.<sup>32,33</sup> El objetivo de todos es conseguir un efecto inmunosupresor más que un efecto mieloablato.

### LA FORMA MEXICANA DE ROMPER LOS DOGMAS

En 1999 se comenzó a usar un método de trasplantes alogénicos no mieloablato con base en los utilizados en Jerusalén<sup>7</sup> y Houston.<sup>6</sup> Se introdujeron algunos cambios con el propósito de disminuir los costos del procedimiento. Los cambios más importantes del método mexicano son:

#### Administración de fármacos disponibles y baratos

La globulina antitimocito y el melfalán endovenoso son caros y no están disponibles en México; por lo tanto, se decidió administrar fármacos económicos y disponibles en el país. Se usó el siguiente esquema: busulfano oral 4 mg/kg, los días -6 y -5; ciclofosfamida endovenosa 350 mg/m<sup>2</sup>, los días -4, -3 y -2;

fludarabina endovenosa 30 mg/m<sup>2</sup>, los días -4, -3 y -2; ciclosporina oral (CyA) 5 mg/kg, al comenzar el día -1; y metotrexato endovenoso 5 mg/m<sup>2</sup>, administrado los días +1, +3, +5 y +11.<sup>7,18,19</sup>

#### **Número de sesiones de aféresis adaptadas a cada caso**

Al inicio se hicieron tres sesiones de aféresis de cada donante para obtener las células totipotenciales hematopoyéticas de la sangre periférica,<sup>18</sup> pero después se observó que para obtener entre 1 y 6 x 10<sup>6</sup> células CD34 viables/kg del receptor<sup>12</sup> podía reducirse el número de sesiones de aféresis a una mediana de 2 (rango 1 a 4), lo que disminuye los costos del procedimiento al reducir el número de equipos de aféresis utilizados.

#### **Eliminación del ganciclovir profiláctico y de la IgG endovenosa**

Es posible que como resultado del daño disminuido de la médula ósea durante el trasplante alogénico no mieloablativo, de la recuperación rápida de la hematopoyesis, de la función inmunitaria en este tipo de aloinjertos y del uso de sangre periférica, la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus sea muy baja, a pesar de ser elevada en los donantes y en los receptores. Con el método mexicano no ha habido muertes por dicho virus,<sup>21</sup> por lo que decidió eliminarse el uso profiláctico de ganciclovir y de IgG. Esto también reduce de forma notable los costos del procedimiento.<sup>22</sup> Es interesante que otros esquemas de trasplantes alogénicos no mieloablativos, que incluyen el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD52 (Campath), estén relacionados con prevalencias más altas de enfermedad por citomegalovirus y de mortalidad por el mismo.<sup>21,22</sup>

#### **Conducción extrahospitalaria**

Dado que la granulocitopenia y la trombocitopenia durante el trasplante alogénico no mieloablativo son mucho más cortas que las producidas durante el trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas autólogas o alogénicas usando esquemas mieloablativos tradicionales, se ha logrado que todo el trasplante se haga de manera extrahospitalaria, siempre y cuando se cumpla con ciertas condiciones. Debe hacerse sólo en pacientes asintomáticos,

completamente activos, capaces de permanecer en sus casas con familiares, amigos o en un hotel cercano, y con un nivel de escolaridad aceptable. Para lograr el éxito de este método es fundamental que haya una clínica en la que los medicamentos y las transfusiones puedan proporcionarse de manera rápida y eficiente.<sup>23-27</sup> De 193 pacientes, a quienes se les realizaron trasplantes alogénicos no mieloablativos mediante el método mexicano, sólo a 22% se les hospitalizó, casi siempre porque cursaron con fiebre o mucositis. La citometría hemática normal antes del trasplante y el índice de Karnofsky > 70% son las variables que permiten predecir con certeza si un trasplante alogénico no mieloablativo puede realizarse de manera extrahospitalaria o no.<sup>34</sup>

#### **Número reducido de transfusiones de productos sanguíneos**

Debido a la rápida recuperación de la función hematopoyética, el trasplante alogénico no mieloablativo puede hacerse, en ocasiones, sin la necesidad de transfundir productos sanguíneos. Alrededor de uno de cada tres individuos no necesitan transfusión de glóbulos rojos o de plaquetas. El promedio de unidades de glóbulos rojos transfundidos es de 6 (rango 0 a 19), mientras que el de sesiones de transfusión de plaquetas es de 2 (rango 0 a 5). El 20% de los pacientes a quienes se les hizo trasplante alogénico no mieloablativo mediante el método mexicano no requirió transfusiones de plaquetas ni de glóbulos rojos.<sup>25,26</sup> Con esto disminuyen los costos y los riesgos de la exposición a derivados de la sangre humana. En la actualidad, es posible hacer trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas sin transfusiones.<sup>26</sup>

#### **Inyección de linfocitos del donante excepcional**

Las inyecciones de linfocitos del donante sólo se administran si el paciente, en el día +30, no ha manifestado quimerismo parcial o completo,<sup>23</sup> enfermedad de injerto contra huésped o remisión molecular de la neoplasia. Como resultado de esta decisión, menos del 10% de los pacientes alotrasplantados con el método mexicano necesitan esta inyección, lo que también disminuye los costos del procedimiento y los riesgos de los efectos de injerto contra huésped para el receptor.

## RESULTADOS

Se han realizado más de 250 trasplantes alogénicos con el método mexicano en diferentes instituciones mexicanas y latinoamericanas. Las enfermedades en las que se ha utilizado son: leucemias granulocítica crónica, aguda mieloblástica, aguda linfoblástica, mielodisplasias, talasemia mayor, enfermedad de Hodgkin en recaída, síndrome de Blackfan-Diamond, adrenoleucodistrofia, síndrome de Hunter, anemia aplásica y tumores sólidos. En todo el grupo de pacientes la mediana del tiempo de recuperación de granulocitos a  $0.5 \times 10^9/L$  fue de 13 días, en tanto que la mediana del tiempo para lograr la recuperación de las plaquetas a más del  $20 \times 10^9/L$  fue de 12 días. La tercera parte de los pacientes no necesitó transfusión de glóbulos rojos y un tercio no requirió transfusión de plaquetas.<sup>25,26</sup> En más del 70% de los casos el trasplante pudo completarse de manera extrahospitalaria. El rango del tiempo de seguimiento en esos pacientes fue de 30 a 2,000 días. En aproximadamente 8% de los pacientes falló el injerto y, dada la naturaleza no ablativa del esquema de acondicionamiento, todos recuperaron la hematopoyesis endógena. Alrededor del 50% de los pacientes trasplantados con el método mexicano manifestó enfermedad de injerto contra huésped aguda, en tanto que la tercera parte cursó con enfermedad de injerto contra huésped crónica. La mediana de supervivencia postrasplante no se ha alcanzado y la supervivencia a 2,000 días es del 54%. La mortalidad a 100 días postrasplante es del 16% y la mortalidad relacionada con el trasplante es del 20%. Los mejores resultados del programa se obtuvieron en la leucemia granulocítica

crónica, mientras que los peores en la leucemia aguda linfoblástica. Estas diferencias pueden relacionarse con la susceptibilidad de la enfermedad maligna al efecto de injerto contra tumor, ya que ciertas neoplasias, como la leucemia granulocítica crónica, son muy sensibles a este efecto, mientras que la leucemia aguda linfoblástica y otras neoplasias son menos susceptibles al mismo. En el cuadro 1 se resumen algunos de los resultados obtenidos en pacientes con diferentes enfermedades y trasplantados con el método mexicano de acondicionamiento pretrasplante no mieloablativo.

La mediana del costo de cada trasplante alogénico no mieloablativo fue de 18,000 dólares,<sup>20-28</sup> cifra que contrasta con lo informado en Estados Unidos, donde un trasplante de médula ósea con el método convencional tiene un costo promedio de 300,000 dólares.<sup>2</sup> Con el costo del tratamiento durante 200 días de un paciente con leucemia granulocítica crónica, con mesilato de imatinib a razón de 400 mg/día, es posible pagar un trasplante alogénico no mieloablativo que utilice el método mexicano.<sup>24,29</sup> Ésta es la principal razón por la que se ha trasplantado a los pacientes con leucemia granulocítica crónica.

En la actualidad se están analizando los resultados de los trasplantes de acuerdo con los padecimientos que lo motivaron. En el caso de la leucemia granulocítica crónica se publicó un estudio de 21 pacientes con la misma, en diferentes fases evolutivas, y a quienes se les trasplantó en dos instituciones del país (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y Hospital Universitario de Monterrey); la supervivencia encontrada fue del 60% a 750 días.<sup>24</sup> Luego, en un grupo de 24 pacientes con leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica, junto

**Cuadro 1.** Resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas con el método mexicano de acondicionamiento no ablativo en pacientes con diversas enfermedades

| Enfermedad | n   | Instituciones | Supervivencia    | Referencia |
|------------|-----|---------------|------------------|------------|
| Varias     | 193 | 2             | 54% a 2,000 días | 44         |
| LGC, TF    | 21  | 2             | 60% a 750 días   | 24         |
| LGC, FC    | 24  | 7             | 92% a 830 días   | 29         |
| LAM        | 24  | 3             | 66% a 860 días   | 30         |
| LAM 1aR    | 20  | 2             | 50% a 440 días   | 31         |
| LAM 2aR    | 8   | 2             | 15% a 480 días   | 31         |
| LAL        | 18  | 1             | 22% a 1,600 días | *          |
| AA         | 23  | 4             | 91% a 1,500 días | 35         |

LGC = leucemia granulocítica crónica; TF = todas las fases; FC = fase crónica; LAM = leucemia aguda mieloblástica; 1aR = primera remisión; 2aR = segunda remisión; LAL = leucemia aguda linfoblástica; AA = anemia aplásica; n = número; Instituciones = número de instituciones médicas participantes en los estudios; \* datos no publicados.

con un grupo multicéntrico colaborador (*Latin-American Cooperative Onco Hematology Group*) con pacientes de seis centros hospitalarios ubicados en cuatro países latinoamericanos (México, Venezuela, Brasil, y Colombia), se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad del 92% a 830 días.<sup>29</sup> Los mejores resultados se obtuvieron al trasplantar pacientes con leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica.<sup>24,29</sup>

En un estudio en colaboración inicial de tres instituciones mexicanas (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Universitario de Monterrey y Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social) efectuado en 24 pacientes con leucemia aguda mieloblástica en diferentes estadios evolutivos (primera, segunda y tercera remisión) se encontró que la supervivencia fue del 66% a 860 días.<sup>30</sup> Estos pacientes eran aptos para realizarles un trasplante de médula ósea con el método convencional, pero se les trasplantó con el método mexicano por razones económicas. Al analizar por separado los resultados del trasplante alogénico no mieloablativo con el método mexicano, en cuanto a la remisión de dicha leucemia, se encontró, en otro estudio multicéntrico, una supervivencia del 50% a 480 días para los pacientes en primera remisión completa y del 15% para los pacientes en segunda remisión.<sup>31</sup> Por lo tanto, es mejor trasplantar a los pacientes con leucemia aguda mieloblástica cuando se encuentran en la primera remisión.

En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas los resultados han sido desalentadores. En un grupo de 18 pacientes con este tipo de leucemia y que pertenecían a una sola institución se encontró una supervivencia del 22% a 1,600 días. Estos datos son similares a los obtenidos con esquemas de acondicionamiento ablativo y apoyan la idea de que las células malignas de la leucemia aguda linfoblástica escapan al efecto de injerto contra leucemia, al que son sensibles las células leucémicas de otras neoplasias.

Se han trasplantado muchos niños y adolescentes con el método mexicano de acondicionamiento.<sup>25,32</sup> Al principio se consideró que los trasplantes alogénicos no mieloablativos debían hacerse en las personas de edad avanzada que estuvieran en malas condiciones o que tuvieran otros padecimientos concurrentes; sin embargo, los niños son quienes más pueden sufrir consecuencias a largo plazo de la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento

ablativo tradicionales.<sup>33</sup> Con base en esta idea, comenzaron a hacerse trasplantes alogénicos no mieloablativos en niños, en quienes se ha encontrado una prevalencia muy baja de complicaciones a largo plazo y resultados muy satisfactorios, sobre todo en padecimientos hematológicos benignos.<sup>25,32-35</sup> Algunas instituciones pediátricas de otros países<sup>33</sup> han comenzado a hacer estos trasplantes con el método mexicano.

El método mexicano para hacer trasplantes alogénicos no mieloablativos también se ha utilizado para trasplantar a pacientes con hipoplasia medular. En un grupo colaborador de cuatro instituciones mexicanas (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Universitario de Monterrey, Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto Nacional de Cancerología) se reunieron 23 pacientes con hipoplasia medular y se les realizó un trasplante; se encontró una supervivencia del 91% a 1,500 días, cifra similar a la encontrada por otros investigadores.

Con dicho método también se han efectuado más de 20 trasplantes de células placentarias,<sup>36,37</sup> obtenidas de bancos mexicanos de células placentarias (Centro Nacional de la Trasfusión Sanguínea y Hospital Universitario de Monterrey) y de bancos de células placentarias localizados en otros países, y trasplantes en pacientes con enfermedad de Hodgkin en recaída.<sup>38</sup> Asimismo, se han trasplantado grupos pequeños de pacientes con mieloma múltiple, mielodisplasia, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos, talasemias, síndrome de Hunter, adrenoleucodistrofia, etc.<sup>39-43</sup>

En relación con las complicaciones de los trasplantes alogénicos no mieloablativos, dada la baja toxicidad hematológica y extrahematológica del método mexicano de acondicionamiento no ablativo, se encontró que la proporción de sujetos con síndrome nefrótico postrasplante es menor que la informada en pacientes trasplantados con otros esquemas.<sup>44</sup> Por la misma razón, los requerimientos trasfusionales de los pacientes trasplantados con este método son bajos<sup>26,27</sup> y las complicaciones por la reactivación del virus citomegálico son raras.<sup>21,22</sup> La mortalidad a los 100 días del esquema es de aproximadamente 16%, cifra que contrasta con la de los métodos convencionales de trasplante de médula ósea, que alcanza cifras hasta del 50%.<sup>2</sup>

También se ha investigado la repercusión del grado de compatibilidad entre el donante y el receptor del tras-

plante, y se ha encontrado que con el método mexicano es posible trasplantar a pacientes con donadores HLA idénticos (6/6) o compatibles, con un antígeno HLA de diferencia (5/6). En esos pacientes la prevalencia de la enfermedad de injerto contra huésped aguda fue del 57 *versus* 38%, respectivamente, en tanto que la prevalencia de la enfermedad de injerto contra huésped crónica fue del 25 *versus* 11%; las recaídas ocurrieron en 45 *versus* 55% de los pacientes.<sup>45</sup>

Al incrementar el número de pacientes leucémicos trasplantados con el método mexicano se han encontrado recaídas leucémicas, que han ocurrido en 60% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y en 50% de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica. En un estudio multicéntrico se encontró que las recaídas leucémicas extramedulares son más frecuentes en los pacientes con neoplasias mieloides que en los que tienen neoplasias linfoides,<sup>46</sup> y que las recaídas en la médula ósea son más frecuentes y agresivas en los pacientes trasplantados por leucemias agudas linfoblásticas.

### **LAS CONSECUENCIAS DE HABER ROTO LOS DOGMAS**

En los últimos diez años el trasplante alogénico no mieloablativo ha significado un gran adelanto en el tratamiento de las enfermedades hematológicas,<sup>41,42</sup> sin embargo, éste no debe verse como una forma fácil para realizar un trasplante de médula ósea alogénica.<sup>47</sup> En todo el mundo, los trasplantes alogénicos no mieloablativos son aún una modalidad terapéutica que se reserva para ciertos individuos: sujetos de edad avanzada, debilitados o afectados por otras enfermedades; no obstante, en algunos sitios también se están haciendo en niños y adolescentes<sup>25,32-35</sup> y en pacientes elegibles para trasplantes convencionales.<sup>30</sup> En varios centros médicos del país y de otros países en desarrollo estos trasplantes se han adoptado como los métodos convencionales para realizar los trasplantes de médula ósea, en especial por su accesibilidad económica.<sup>41-43,48-50</sup> Las consideraciones de los costos no debieran ignorarse en ninguna parte del mundo, pero son particularmente críticas en los países en desarrollo.<sup>48-51</sup> No debe olvidarse que 80% de los niños con cáncer mueren en el mundo porque algunos de los tratamientos eficaces, como el

trasplante de médula ósea, no están disponibles en los países subdesarrollados.<sup>48-51</sup> En algunos países en desarrollo, el costo del método mexicano para realizar un trasplante alogénico no mieloablativo ha resultado ser 15 a 20 veces más bajo que el aloinjerto convencional de los países desarrollados.

### **EL EFECTO MATEO**

Se llama así por referencia al texto del Evangelio según San Mateo (XXV:29), en el que se habla de la distribución de los talentos por el amo. A la vista de la rentabilidad que le dieron los administradores del caudal recibido, dio más a los que habían recibido más y a otros, a los que dio menos, hasta eso les quitó y los expulsó por no haberlo sabido hacer productivo. Y se justificó diciendo: "al que más tiene, más se le dará; y al que menos tenga, aun lo poco que tiene se le quitará". Este es el origen del concepto del efecto Mateo, descrito por Robert K. Merton en un documento clásico publicado en la revista *Science*.<sup>52</sup> Merton señala que en ciencia, el crédito de un descubrimiento o de un conocimiento se concede habitualmente al investigador más famoso, en vez de ser para el que de verdad se lo merece.<sup>53,54</sup> CNR Rao ha hecho notar que el efecto Mateo es frecuente entre investigadores de países desarrollados, pero que es más lesivo para los investigadores que trabajan en los países en desarrollo, ya que las investigaciones se hacen con mayores obstáculos y algunas veces toman mucho tiempo, por lo que no obtener el crédito puede resultar frustrante y decepcionante.<sup>52-54</sup> Este efecto se ha resumido como "los ricos se vuelven más ricos y los pobres se hacen más pobres". El efecto Mateo se muestra en algunos ejemplos: acumulación de recompensas en personas distinguidas y negación de éstas a los emergentes, en la diferencia en la distribución y el acceso a los recursos, donde personas y centros con más prestigio logran mejores dividendos, también se aprecia en las comunicaciones científicas, donde son más visibles las contribuciones de los que ya tienen una reputación: los científicos tienden a prestar atención a los nombres conocidos.

El método mexicano para realizar trasplantes alogénicos no mieloablativos no se ha escapado del efecto Mateo.<sup>47,54-56</sup> Dicho método, que se ha usado en varios países y que ha demostrado tener varias ventajas sobre

otros, lo han ignorado de forma deliberada investigadores nacionales<sup>55</sup> e internacionales<sup>19,57-60</sup> y también lo han criticado de manera negativa<sup>56</sup> algunos médicos nacionales. En este sentido, parece que el haber abaratado los costos del procedimiento y, en consecuencia, haberlo hecho más accesible a un mayor número de personas puede ser, por lo menos, una causa por la que el método ha sido criticado por quienes en alguna época hicieron cobros exagerados por realizarlo. Dado que en la actualidad no es necesario disponer de unidades físicas u hospitalarias especiales para hacer los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas, quienes las construyeron utilizan y tienen la necesidad de amortizar, ven con recelo los métodos más modernos y simplificados para realizar los alotrasplantes hematopoyéticos. Se espera que con el paso del tiempo se le pueda ubicar en el lugar que se merece, con el propósito de ofrecerlo al mayor número de pacientes.



Imagen de San Mateo en la fachada de la Biblioteca Redpath en Montreal, Canadá. El efecto Mateo consiste, de manera simplista, en que los investigadores científicos eminentes cosechan más aplausos que otros investigadores menos conocidos por contribuciones equivalentes.

## CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes que han sido trasplantados con el método mexicano en México y en otros países en desarrollo no podrían haberlo hecho con los métodos convencionales de acondicionamiento

ablativo. Sólo los estudios prospectivos definirán si el trasplante alogénico no mieloablativo reemplazará a los métodos convencionales para realizar los trasplantes de médula ósea. Sin embargo, en los países en desarrollo a menudo la decisión para un paciente dado no está entre ofrecer un trasplante alogénico no mieloablativo o un trasplante de médula ósea convencional, la decisión tiene que hacerse entre un trasplante alogénico no mieloablativo o ningún otro tratamiento eficaz. Debido a su costo, el trasplante alogénico no mieloablativo puede considerarse como una opción de tratamiento temprano en países donde los recursos limitados impiden el trasplante de médula ósea alogénico común. Ahora se está investigando qué enfermedades malignas son más susceptibles al efecto de injerto contra tumor, cuáles son los principales efectos del trasplante alogénico no mieloablativo, además del reemplazo de las células de la médula ósea, y en qué enfermedades malignas dicho trasplante es realmente útil. El método mexicano para hacer los trasplantes alogénicos no mieloablativos ha demostrado ser efectivo en los individuos con enfermedades malignas y benignas. A pesar de que la mayor parte de los estudios con acondicionamiento de intensidad reducida tienen un seguimiento relativamente corto, hay información que indica que los trasplantes alogénicos no mieloablativos se relacionan con una gravedad y prevalencia de enfermedades de injerto contra huésped más bajas, con menor toxicidad hematológica y extrahematológica<sup>61-63</sup> y con eficacia similar a la de los alotrasplantes convencionales. Dado que este método es más factible y económico para pacientes y médicos de los países en desarrollo, el número de trasplantes hematopoyéticos en estos lugares ha aumentado de manera considerable, al igual que las publicaciones relacionadas con el trasplante de médula ósea de sitios donde dicha maniobra se consideró inaccesible antes de la creación de esta tecnología.<sup>64,65</sup>

A pesar de que los trasplantes alogénicos no mieloablativos tienen algunas desventajas, como la manifestación de quimerismo mixto, y quizá mayor prevalencia de recaídas de algunas de las enfermedades malignas,<sup>42,50,66</sup> el haber roto dogmas de los trasplantes de células hematopoyéticas ha permitido, además del progreso de los conocimientos de

la biología de los trasplantes, ofrecer este recurso terapéutico a mayor número de pacientes en todo el mundo.<sup>42,50</sup>

## REFERENCIAS

- Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells. *Immunol Today* 1996;17:163-4.
- Thomas ED. Hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Am* 1995;272:38-47.
- Odom LF, August CS, Githens JH, Humbert JR, et al. Remission of relapsed leukaemia during a graft-versus-host reaction. A "graft-versus-leukaemia reaction" in man? *Lancet* 1978;2(8089):537-40.
- Weiden PL, Sullivan KM, Fluornoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft *versus* host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33.
- Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES. *Hematology: landmark papers of the twentieth century*. San Diego: Academic Press, 2000;pp:741-7.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH, Holler E, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, et al. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes. *Exp Hematol* 1995;23:1553-62.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, et al. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:2195-204.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-*versus*-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-6.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematological diseases. *Blood* 1998;91:756-63.
- Quesenberry PJ, Stewart FM, Becker P, Emmons R, et al. Stem cell transplantation without myeloablation in immunocompetent recipients. In: Giralt S, Slavin S, editors. *Non-myeloablative stem cell transplantation*. Oxford: Darwin Scientific Publishing, 2000;pp:11-16.
- Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, et al. Transplant-lite: induction of graft-*versus*-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817-24.
- Champlin R. Non-myeloablative chemotherapy with allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for malignancies. In: Schechter GP, Hoffman R, Cthrier SL. *Hematology*. Washington: The American Society of Hematology Education Program Book, 1999;pp:413-6.
- Feinstein L, Sandmaier B, Maloney D, McSweeney PA, et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Replacing high-dose cytotoxic therapy by the graft-*versus*-tumor effect. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:328-37.
- Storb R, Champlin R, Riddell SR, Murata M, et al. Non-myeloablative transplants for malignant disease. In: Cthechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. *Hematology*. Washington: The American Society of Hematology Education Program Book, 2002;pp:375-91.
- Childs R, Barrett J. Graft-*versus*-tumor effects following non-myeloablative stem cell transplantation. In: Giralt S, Slavin S, editors. *Non-myeloablative stem cell transplantation*. Oxford: Darwin Scientific Publishing, 2000;pp:113-26.
- Childs R, Clave E, Tisdale J, Plante M, et al. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a non-myeloablative allogeneic peripheral blood progenitor cell transplant: evidence for a graft-*versus*-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17:2044-51.
- Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):376-9.
- Georges GE, Storb R. Review of "minitransplantation": non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2003;77:3-143.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, et al. Features of the engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells using reduced-intensity conditioning regimens. *Leuk Lymphoma* 2001;42:145-50.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Ponce-de-León S, et al. No cytomegalovirus-related deaths after non-ablative stem cell allografts. *Hematology* 2002;7:95-99.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ponce-de-León S, González-Déctor L, et al. The Mexican schedule to conduct allogeneic stem cell transplantation is related to a low risk of cytomegalovirus reactivation and disease. *Am J Hematol* 2004;75:200-4.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santellán-Olea MR, Abreu-Díaz G, et al. Follow up of hemopoietic chimerism in individuals given allogeneic hemopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive, non-myeloablative conditioning regimen: a prospective study in a single institution. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1509-11.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, et al. Results of an allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation program in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2002;87:894-6.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: the Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:157-61.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Gómez-Rangel D, Estrada E, et al. Decreased transfusion requirements in patients given stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen: a single institution experience. *Hematology* 2003;8:151-4.
- Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Tarín-Arzaga LC, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem cell transplants: the Mexican experience. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:715-20.

28. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:131-3.
29. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG), prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1043-7.
30. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez Rangel JD, Vela-Ojeda J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1191-5.
31. Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Salazar-Riojas R, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia: the significance of the remission status. *Biol Blood Marrow Transpl* 2005;11(Suppl 1):61-62.
32. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablato. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:88-95.
33. Spitzer TR. The expanding applications of non-myeloablative stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2003;7:95-100.
34. Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez H, Barrera D, González O, et al. Outpatient stem cell transplantation: the Mexican experience with 132 patients. *Haematologica* 2005;90(Suppl 2):281.
35. Gómez-Almaguer, González-Llano. Trasplante de células hematopoyéticas en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:85-87.
36. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Sánchez-Anzaldo J, Ruiz-Argüelles A, et al. Trasplante de células de cordón umbilical: informe de dos casos. *Medicina Univ* 2002;4:233-5.
37. Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Warwick RM, et al. Acquired hemoglobin S trait in an adult patient with secondary acute myelogenous leukemia allografted with matched unrelated umbilical cord blood cells using a non-ablative conditioning regimen. *Haema* 2005;8:492-6.
38. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, López-Ariza B. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed Hodgkin's disease following autologous stem cell transplantation. *Arch Med Res* 2003;34:242-5.
39. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, et al. Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using non-myeloablative conditioning regimens. *Am J Hematol* 2001;66:241-4.
40. Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000;85:1233-4.
41. Ruiz-Argüelles GJ. Non-myeloablative bone marrow transplantation. *Arch Med Res* 2003;34:554-7.
42. Ruiz-Argüelles GJ. The Mexican approach to conduct allogeneic stem cell transplantation: braking dogmata and facing the Matthew effect. *Hematology* 2005;10(Suppl 1):154-60.
43. Gómez-Almaguer D. The simplification of the stem cell transplantation procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):380-2.
44. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Nephrotic syndrome after non-myeloablative stem cell transplantaton. *Br J Haematol* 2006 (en prensa).
45. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Manzano C, Gómez-Rangel JD, Lobato-Mendizabal E. Significance of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from related donors using the Mexican schedule. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:335-9.
46. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, et al. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning. *Int J Hematol* 2005;82:262-5.
47. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:E07.
48. Barr RD. The importance of lowering costs of stem cell transplantation in developing countries. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):365-7.
49. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G. El tratamiento de las leucemias en países en desarrollo. En: Ruiz-Argüelles GJ, San-Miguel JF, editores. Actualización en leucemias. México: Médica Panamericana, 1996;pp:147-51.
50. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Braking dogmata to help patients: non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1693-9.
51. Chandy M. Management of hematological diseases in developing countries: socio-economic aspects. In: Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL, editors. *Hematology 1999*. Washington: The American Society of Hematology Education Program Book, 1999;pp:73-76.
52. Merton RK. The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered. *Science* 1968;159:56-63.
53. Gibbs WW. Lost science in the Third World. *Sci Am* 1995;273:76-83.
54. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El efecto Mateo en la medicina mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:452-3.
55. Rivera Luna R. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:125-31.
56. Borbolla JR, González-Avante M, Siller AJ. Demystification versus trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:E06.
57. Giralt S. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years? In: Berliner N, Lee SJ, Linenberger M, Vogelsang GB, editors. *Hematology 2005*. Berkeley: The American Society of Hematology Education Program Book, 2005;pp:384-9.
58. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. The Mexican approach to conduct non-ablative stem cell transplantation should not be overlooked. *Int J Hematol* 2003;77:526-7.
59. Vindelov L. Allogeneic bone marrow transplantation with reduced conditioning. *Eur J Haematol* 2001;66:73-82.
60. Ruiz-Argüelles GJ. "The Mexican approach" to conduct non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2001;67:5-6.

61. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:178-85.
62. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004;104:1150-8.
63. Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, Brunet S, et al. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2005;130:394-403.
64. Ruiz-Argüelles GJ. Introducción e historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol* 2004;5:80-85.
65. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas: mitos y realidades. *Rev Invest Clin* 2005;57:291-7.
66. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Minseishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leucemias: what is the best recipe? *Bone Marrow Transplant* 2005;36:565-74.

## Neumonitis y pleuritis agudas asociadas con la rotura de una prótesis mamaria de silicón. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

José Luis Carrillo Alduenda,\* Josué Hernández Ríos,\* Eliseo Poblano Eliseo,\*\* José Halabe Cherem\*\*\*

### RESUMEN

La pleuritis es la inflamación aguda o crónica de la pleura. Desde el punto de vista anatómico, se distingue por congestión y engrosamiento de la pleura, y clínicamente por ataque al estado general, fiebre, dolor pleural, disnea, tos seca y derrame pleural. La neumonitis es la inflamación del parénquima pulmonar y se manifiesta por disnea progresiva y tos, que puede ser seca o acompañada de expectoración y estertores. Se comunica el caso de una paciente que tuvo pleuritis y neumonitis después de la rotura de una prótesis de mama, con salida del silicón al espacio subcutáneo.

**Palabras clave:** pleuritis, neumonitis, prótesis mamaria de silicón.

### ABSTRACT

Pleuritis is the acute or chronic inflammation of the pleura. From an anatomical point of view, it is characterized by congestion and swelling of the pleura. Clinically, it is distinguished by an attack on the general state, fever, pleural pain, dyspnea, hacking cough, and pleural effusion. Pneumonitis is the inflammation of the pulmonary parenchyma and it is characterized by progressive dyspnea and cough, which can be dry or accompanied by expectoration or rales. We present the case of a patient that had pleuritis and pneumonitis after the rupture of a breast implant, with silicone output to the subcutaneous space.

**Key words:** pleuritis, pneumonitis, silicone breast implants.

La pleuritis es la inflamación aguda o crónica de la pleura; según su origen puede catalogarse como primaria o secundaria. Desde el punto de vista anatómico, se distingue por congestión, engrosamiento de la pleura y existencia de líquido en el espacio pleural; clínicamente se caracteriza por ataque al estado general, fiebre, dolor pleural, disnea, tos seca y derrame pleural. La causa más importante son las infecciones, aunque hay otras, como los agentes químicos y las enfermedades autoinmunitarias.<sup>1</sup>

La neumonitis es la inflamación del parénquima pulmonar y se manifiesta por disnea progresiva y

tos, que puede ser seca o acompañada de expectoración y estertores. En la telerradiografía de tórax se aprecian infiltrados intersticiales con aspecto de un panal de abejas. Las infecciones virales son la causa más común, pero al igual que en la pleuritis también puede deberse a agentes químicos y a enfermedades autoinmunitarias.<sup>1</sup>

El diagnóstico suele ser clínico en ambas afecciones, pero puede corroborarse con estudios de imagen y de anatomopatología.

Se reporta el caso de una paciente que tuvo pleuritis y neumonitis después de la rotura de una prótesis de mama, con salida del silicón al espacio subcutáneo.

\* Residente del cuarto año de la especialidad de Medicina Interna.

\*\* Médico adscrito al servicio de neumología del Hospital de Cardiología.

\*\*\* Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital de Cardiología.  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Correspondencia: Dr. José Halabe Cherem. Servicio de medicina interna, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, CP 06720, México, DF.

Recibido: junio, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

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

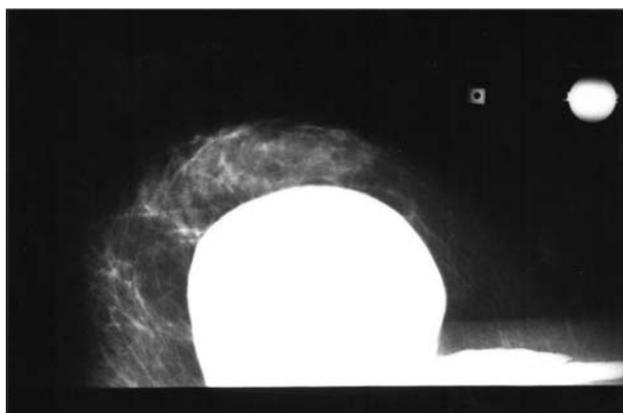
### COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 67 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de importancia; refirió tabaquismo negativo. Hace 27 años se le colocó un implante bilateral de prótesis mamaria de silicón por cuestiones estéticas. Inició su padecimiento de manera insidiosa; primero notó la disminución del tamaño de una de las mamas, y luego manifestó disnea de grandes a medianos esfuerzos y tos seca.

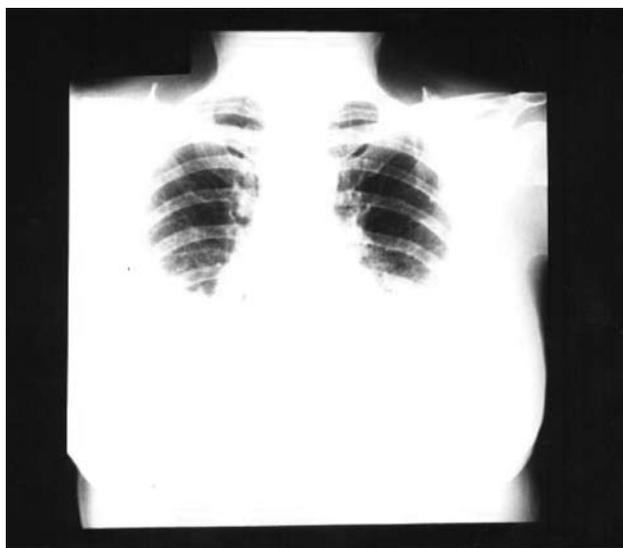
A la exploración física se le encontraron síndrome de interposición pleural bilateral y estertores subcrepitantes también bilaterales.

Al examen radiográfico se corroboró la salida del contenido de una de las prótesis mamarias (figura 1), y en la telerradiografía de tórax se apreció una imagen de derrame pleural bilateral del 20%, así como infiltrado intersticial bilateral en ambas bases pulmonares (figura 2).

Las pruebas inmunológicas fueron normales y no se demostró ningún agente infeccioso. La espirometría no aportó datos importantes y la gasometría mostró hipoxemia leve (cuadro 1).



**Figura 1.** Mamografía donde se observa la salida del silicón (material radioopaco en el tejido celular submamario).



**Figura 2.** Telerradiografía de tórax donde se corrobora el derrame pleural bilateral e infiltrado intersticial.

**Cuadro 1.** Pruebas de función respiratoria

| <i>Estudio de mecánica ventilatoria</i> |              |          |
|---|--------------|----------|
| <i>Variable</i>                         | <i>Valor</i> | <i>%</i> |
| CPT                                     | 2.9          | 62       |
| CVF                                     | 1.68         | 60       |
| VEF <sub>1</sub>                        | 1.48         | 67       |
| Tiffeneau                               |              | 92       |
| CE                                      | 0.175        | 79       |
| FEF <sub>25-75</sub>                    | 2.1          | 72       |
| VMF                                     | 5.22         | 101      |
| VF 50%                                  | 2.94         | 77       |
| VF 75%                                  | 0.759        | 68       |
| pH                                      | 7.414        |          |
| PaO <sub>2</sub>                        | 69           |          |
| PaCO <sub>2</sub>                       | 25.4         |          |
| Saturación                              | 94.20%       |          |

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, con mejoría clínica y radiológica parcial. Se removieron las prótesis quirúrgicamente y dos semanas después la paciente tuvo remisión clínica y radiológica de su cuadro, por lo que se suspendió de manera gradual la administración de prednisona (figura 3). A dos años de evolución la paciente se encuentra asintomática.



**Figura 3.** Telerradiografía de tórax donde se observa alivio del derrame pleural y del infiltrado intersticial.

## DISCUSIÓN

El silicón (polidimetilsiloxano) es una sustancia ampliamente utilizada en las operaciones de mama y en otros procedimientos estéticos. Se aprovechan sus características físicas, ya que no sufre cambios físicos importantes en función a la temperatura, la tensión superficial o con el paso del tiempo; además, por lo menos en teoría, provoca una escasa reacción local e induce pocos fenómenos inmunológicos.<sup>2</sup> Sin embargo, se ha demostrado en animales de experimentación que éste puede difundirse a los órganos distantes.<sup>3</sup>

Aunque se han reportado varias complicaciones asociadas con la inyección de silicón subcutáneo, las más frecuentes son las manifestaciones locales, que incluyen: infección, necrosis y cambios fibrosos y granulomatosos. No obstante, las más importantes son las alteraciones sistémicas de tipo inmunológico, como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la hepatitis y la artritis reumatoide.<sup>4</sup> Los reportes de estas complicaciones son escasos y hasta ahora no se tiene una incidencia real de dichos fenómenos.

La afección pulmonar es una manifestación todavía más rara, con sólo algunos casos reportados.<sup>2,3,5-8</sup> Puede afectar a hombres y mujeres, no hay predominio de razas ni de edad, puede manifestarse en horas o incluso 35 años después de aplicar el silicón, aun con aplicaciones previas que hayan sido asintomáticas.<sup>2</sup>

No se sabe cómo el silicón puede dañar el aparato respiratorio, pero se cree que éste llega al torrente circulatorio y ocasiona fenómenos tromboembólicos, de manera muy similar a la embolia grasa. Asimismo, se ha descrito una reacción granulomatosa a cuerpo extraño<sup>2</sup> y fenómenos autoinmunitarios con anticuerpos antinucleares y antiADN positivos. Se han encontrado anticuerpos antisilicón en el suero de algunos pacientes; sin embargo, este hallazgo no ha sido constante.<sup>2,3,9</sup>

Las manifestaciones clínicas y su evolución son muy variables. Puede tener un inicio agudo o insidioso; por lo general, comienza con ataque al estado general, fiebre y tos, seca o con hemoptisis, luego hay dificultad respiratoria que puede evolucionar hasta causar el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto.<sup>2,3</sup>

El hallazgo anatomopatológico más importante es el exudado inflamatorio en los alvéolos y los capilares, con inclusiones citoplasmáticas no teñibles, que

se han identificado como partículas de silicón con la espectrofotometría y la microscopía electrónica. Estas partículas también se han aislado en el sobrenadante del lavado bronquioalveolar, lo cual podría aprovecharse como auxiliar diagnóstico.<sup>3</sup>

La gravedad del cuadro depende del inóculo y del sitio de aplicación; las muertes reportadas fueron posteriores a la aplicación del silicón en el tejido submucoso de la vagina. De igual forma, es importante la técnica de aplicación, ya que la inoculación directa genera más fenómenos embólicos que la rotura de una prótesis. Esto se debe a que la primera conlleva mayor presión de inyección, aunado a un masaje local o, incluso, a la posible aplicación directa en el espacio intravascular.<sup>2,3</sup>

El pronóstico es muy variable y depende de la evolución. Hasta ahora no se han identificado factores de mal pronóstico.

## CONCLUSIONES

La neumonitis y la pleuritis debidas a la infiltración del tejido celular subcutáneo por silicón son enfermedades raras, de evolución clínica muy variable, pero que pueden poner en peligro la vida del paciente. Su diagnóstico es difícil y requiere un alto índice de sospecha, por lo que debe mantenerse como diagnóstico diferencial en pacientes con afección pulmonar de causa no específica y con antecedente de cirugía estética con aplicación de prótesis de silicón. Estos pacientes requieren seguimiento a largo plazo ante la posibilidad de manifestar otro tipo de complicaciones.

La prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y la resección quirúrgica son una opción terapéutica en este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison: principios de medicina interna. 15ª ed. México: McGraw-Hill, 2001;pp:1693-775.
2. Chastre J, Basset F, Viau F, et al. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transexual men. *N Engl J Med* 1983;308:764-7.
3. Kyung C, Se K, Hoon K, et al. Clinicopathologic review of pulmonary silicone embolism with special emphasis on the resultant histologic diversity in the lung. A review of five cases. *Yonsei Med J* 2002;43:152-9.

4. Brozena S, Fenske N, Cruse W, et al. Human adjuvant disease following augmentation mammoplasty. *Arch Dermatol* 1988;124:1383-6.
5. Manresa J, Manresa F. Silicone pneumonitis. *Lancet* 1983;2:1373.
6. Lai YF, Chao TY, Wong SL. Acute pneumonitis after subcutaneous injection of silicone for augmentation mammoplasty. *Chest* 1994;106:1152-5.
7. Matsuba T, Sujiura T, Irei M, et al. Acute pneumonitis presumed to be silicone embolism. *Intern Med* 1994;33:481-3.
8. Chastre J, Brun P, Soler P, et al. Acute and latent pneumonitis after subcutaneous injection of silicone in transexual men. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:236-40.
9. Karlson E, Hankinson S, Matthew L, et al. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study. *Am J Med* 199;106:11-19.

## **Colegio de Medicina Interna de México**

### **Sesiones mensuales**

|             |                  |
|-------------|------------------|
| 26 de abril | 30 de agosto     |
| 31 de mayo  | 27 de septiembre |
| 26 de julio | 25 de octubre    |

Auditorio Bernardo Sepúlveda del Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**[www.cmim.org.mx](http://www.cmim.org.mx)**

## Larva migrans cutánea: revisión del tema y descripción de cuatro casos

Teodoro Carrada Bravo\*

### RESUMEN

La dermatitis verminosa reptante se describió por primera vez en 1874. Es la dermatosis de adquisición tropical más frecuente. Las lesiones resultan de la infestación y migración cutánea de larvas de tercer estadio de la uncinaria de gatos y perros por el parásito *Ancylostoma braziliense*. Los gusanos adultos viven y se multiplican en el intestino del animal y se excretan por las heces. Los humanos se infectan al caminar descalzos o al recostarse en las arenas sombreadas de las playas o sótanos. La línea serpiginosa señala el paso clásico de las larvas, y siempre que exista el antecedente de exposición puede integrarse el diagnóstico. El tiabendazol tópico, albendazol e ivermectina administrados por vía oral son tratamientos efectivos. Se describen cuatro casos clínicos de larva migrans cutánea, así como el diagnóstico, tratamiento y revisión bibliográfica.

**Palabras clave:** larva migrans cutánea, cuadro clínico, histopatología, *Ancylostoma braziliense*.

### ABSTRACT

Creeping eruption was first described in 1874. It is the most common tropically acquired dermatosis. The lesions are the result of cutaneous infestation and migration by third-stage larval nematodes of the cat and dog hookworms, *Ancylostoma braziliense*. Adult worms live and multiply in the animal's intestine and are shed during defecation. The infection is acquired by humans when they walk barefooted or crawling in sandy or shady areas, particularly around beaches and under houses. The lesions of cutaneous larva migrans are classic, there may be single or multiple serpiginous tracks, and when combined with a supportive history of possible exposure, the picture is diagnostic. Topical thiabendazole, oral albendazol or ivermectin are effective treatments. We report the clinical presentation, diagnosis and therapy of four cases of cutaneous larva migrans, with a review of the literature.

**Key words:** cutaneous larva migrans, clinical manifestations, histopathology, *Ancylostoma braziliense*.

**E**l síndrome de larva migrans cutánea, o dermatitis verminosa reptante, se distingue por lesiones serpiginosas, elevadas y pruriginosas causadas por las uncinarias de perros y gatos, en especial por *Ancylostoma braziliense*, larvas de *Gnathostoma* sp, *Strongyloides stercoralis*, o de moscas.<sup>1-3</sup> En este trabajo se describen cuatro casos de larva migrans cutánea y la revisión bibliográfica actualizada del tema.

### CASOS CLÍNICOS

#### Caso 1

Paciente masculino de 27 años de edad, con dermatosis pruriginosa en el dorso y los dedos del pie derecho (figura 1) por haber caminado descalzo en las playas de Veracruz, en la República Mexicana, constituida por trayectos lineales levantados, de aproximadamente 3 mm de diámetro, sinuosos, asentados en la piel enrojecida, edematosa y con ampollas de 2 mm de diámetro de contenido seroso. Inició con la enfermedad la semana anterior, al haber caminado sobre arena que contenía excremento visible de perro. En la biopsia de piel se observó una larva de nemátodo amadrugada en la epidermis (figura 2). En el corte transversal del parásito se demostró la existencia de cuatro alas laterales, asentadas en la cutícula. Esta morfología es característica de las larvas del género *Ancylostoma* sp (figura 3). Se trató con albendazol y se obtuvieron buenos resultados.

\* Infectólogo, jefe de educación médica e investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona y Medicina Familiar número 2, Delegación de Guanajuato.

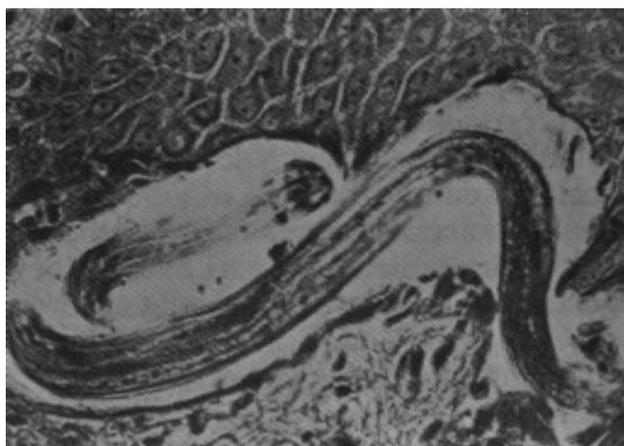
Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Calzada de los Rincones núm. 694, colonia Las Plazas, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. E-mail: teocamx@yahoo.com.es. Tel.: (01-462) 625-1746.

Recibido: enero, 2005. Aceptado: mayo, 2005.

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



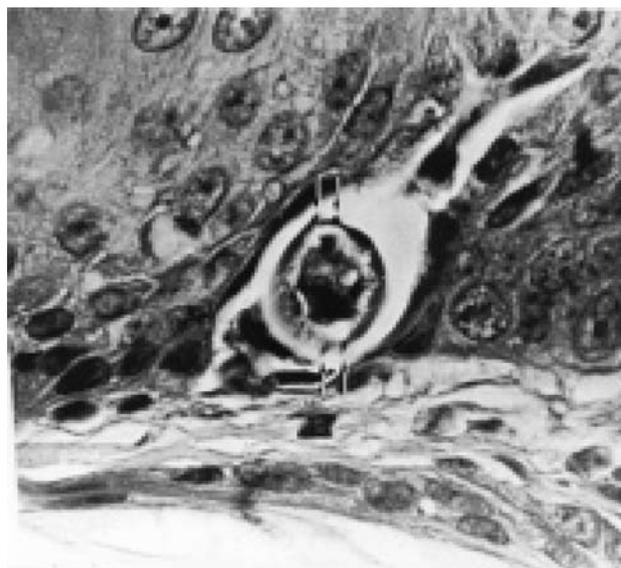
**Figura 1.** Se observan diversos trayectos lineales, serpiginosos y bien trazados en el dorso del segundo y tercer dedos del pie derecho. El enfermo acudió a consulta por manifestar prurito intenso y molestias.



**Figura 2.** Biopsia de piel incluida en parafina. Se observa una larva de nemátodo intradérmica cortada longitudinalmente. La cutícula del parásito está bien delineada. Tinción HE x 80.

### Caso 2

Paciente de 29 años de edad que acudió a consulta de medicina familiar por manifestar dermatosis pruriginosa en el dorso del pie izquierdo. A la exploración física se observó: trayecto lineal tuneliforme y levantado, eritematoso y bien trazado, de color rosa y aspecto serpentiforme (figura 4). Pasó 10 días de vacaciones en Playa Azul, en la costa michoacana, donde se acostumbra caminar descalzo durante varias horas. Se trató con albendazol oral y se observaron buenos resultados.



**Figura 3.** En otro corte histológico se observa la epidermis edematosa; dentro del túnel epidérmico se aprecia la larva cortada transversalmente, en la cutícula lleva dos pares de alas espinosas (flechas). Tinción HE x 820.



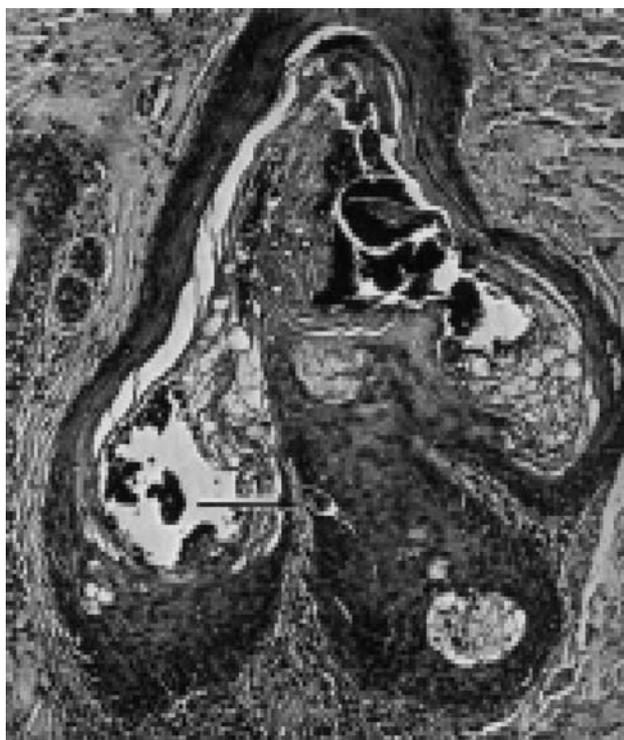
**Figura 4.** En la exploración dermatológica se observó la línea verminosa reptante, de color más oscuro, asentada en el dorso del pie izquierdo, que señalaba el trayecto seguido por la larva migrante.

### Casos 3 y 4

Dos estudiantes de la Facultad de Veterinaria de Irapuato, Guanajuato, asistieron a consulta dermatológica. Como antecedente de importancia refirieron haber realizado prácticas de campo en la playa Guayabitos, Nayarit. Acamparon durante 24 días, acompañados de dos cachorros y tres perros adultos de raza Doberman. Los perros defecaron en los alrededores del campamento instalado, en la playa



**Figura 5.** Dos estudiantes que acamparon en la playa tropical arenosa tuvieron contacto con cachorros de perros infectados y, por ende, manifestaron múltiples trayectos de larva migrans cutánea.



**Figura 6.** Corte del folículo piloso. Se aprecia la larva en la epidermis (flecha) cercana al folículo pilosebáceo, que sirve como puerta de entrada del parásito. Tinción x HE 105.

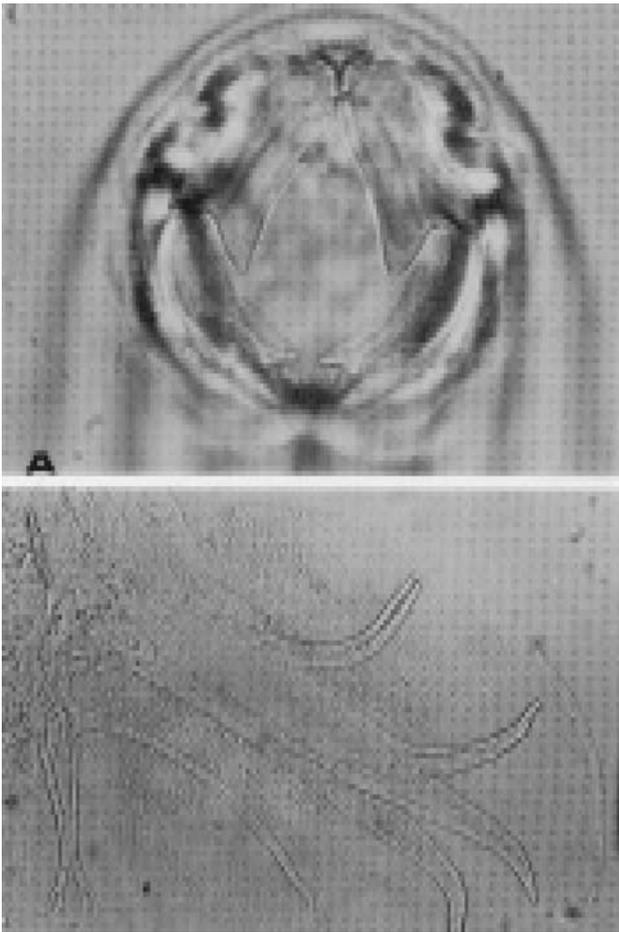
tropical húmeda, sombreada y arenosa. En el caso 3 se observó dermatosis pruriginosa en la mano y en el antebrazo derecho (figura 5A). El caso 4 manifestaba múltiples trayectos serpiginosos en la nalga y la pierna izquierda (figura 5B). En la biopsia cutánea se observó una larva de nemátodo intraepidérmica (figura 6).

Previamente se estableció el diagnóstico de micosis y recibieron diversos tratamientos con antihistamínicos, ungüento de beclometasona, aplicación tópica de tintura de yodo, sin mejoría. Ambos enfermos se trataron exitosamente con ivermectina oral. En el examen parasitológico del excremento de los cachorros se demostró la existencia de *Ancylostoma braziliense*; el nemátodo canino se identificó por la morfología de la cápsula bucal y de los rayos bursales (figura 7). Los cuatro pacientes tuvieron leucocitosis de 12,000 a 15,000 por mL<sup>3</sup> sangre, con eosinofilia variable del 9 al 6%.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas de los casos aquí reportados son clásicas y siempre que exista el antecedente de exposición puede integrarse el diagnóstico clínico.<sup>4,5</sup> La enfermedad inicia con una pápula en los dedos de los pies, el túnel lineal aparece de una a dos semanas después y las lesiones suelen localizarse en las manos, las nalgas, los muslos y el tórax. Otro síntoma principal es el prurito intenso.

Las migraciones de larvas comienzan cuatro días después de la exposición y avanzan 2 cm por día, pero pueden mantenerse quietas durante varios días o meses. A medida que la lesión lineal evoluciona, la porción más antigua palidece. Sin embargo, las infecciones bacterianas agregadas y los signos de rascado no son excepcionales.<sup>6,7</sup> Se sugiere que las larvas *Gasterophilus* spp de tábanos de caballo causan



**Figura 7.** El macho del *A. braziliense* mide 7.7 x 0.35 mm, la cápsula bucal es más pequeña que la del *A. duodenale*, lleva dos placas cortantes y un diente lateroinferior largo. La bolsa es pequeña, tan larga como ancha, con seis rayos posteriores cortos (abajo).

larva migrans cutánea.<sup>6,7</sup> También se han descrito nódulos subcutáneos y lesiones reptantes causadas por *Dirofilaria* sp, *Echinococcus*, *Dermatobia* y *Lucilia caesar*.<sup>8</sup> En México, República del Ecuador y Tailandia se confirmaron casos de la enfermedad serpenteante causada por larvas de *Gnathostoma*, parasitosis que se adquiere por comer cebiche de pescado crudo de agua dulce. La lesión cutánea torácica a abdominal suele ser dura, rojiza, dolorosa al tacto y, en ocasiones, caliente. Después de unos días cambia de lugar. El enfermo asustado siente que algo le camina por debajo de la piel. Dicha lesión puede acompañarse de fiebre, náuseas, vómito, dolor epigástrico y, en casos graves, puede atacar el ojo o el sistema nervioso central.<sup>8,9</sup> Las

larvas de anquilostomas humanos *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* pueden producir pápulas y eritema localizado (comezón del suelo). Las dermatosis causadas por cercarias esquistosómicas de animales también deben tomarse en cuenta.

## ECOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de larva migrans cutánea es causado principalmente por *A. braziliense* y *A. caninum*, parásitos de perros y gatos.<sup>10</sup> Los gusanos adultos viven en el intestino del hospedador; la hembra pone alrededor de 10,000 huevecillos que son transportados en las heces y, posteriormente, alcanzan el suelo. Los huevecillos maduran y se dispersan en el ambiente tropical húmedo, tibio y sombreado; liberan larvas rhabditoides, no infecciosas, que después de dos días se transforman en larvas filariformes. Éstas penetran la piel a través de los folículos pilosebáceos o del cutis fisurado, aunque tienen la capacidad de invadir la epidermis sin que haya solución de continuidad debido a las enzimas proteolíticas.<sup>10,11</sup> Después de algunas horas de haber penetrado en los espacios interdigitales, las larvas comienzan la migración intraepidérmica, forman el túnel serpiginoso y avanzan en la capa basal desde unos milímetros a 2 ó 3 cm por día. No entran en la dermis por carecer de colagenasas, enzimas necesarias para la invasión dérmica. Las larvas mueren dentro de la piel a las dos u ocho semanas, rara vez sobreviven un año. Del 25 al 35% de larvas no tratadas muere a las cuatro semanas.<sup>12</sup> Del 10 al 30% de los pacientes con esta enfermedad manifiesta respuesta tisular inflamatoria, prurito intenso, eosinofilia del 9 al 12% y aumento de la IgE sérica;<sup>13</sup> incluso puede iniciarse el síndrome de Löffler con infiltrados pulmonares cambiantes y neumonitis eosinofílica.<sup>12</sup> Desde el punto de vista clínico, se reconoce una variedad menos común, llamada larva currens, que suele manifestarse con lesiones perianales del *Strongyloides stercoralis*. Dicha migración es de rapidez sorprendente (10 cm/día) y la erupción es urticariforme o lineal.<sup>14,15</sup>

Rara vez se describe larva migrans bucal, que se trasmite por el contacto de la mucosa oral con tierra, alimentos o agua contaminados.<sup>16,17</sup>

Se deduce que la larva migrans cutánea es una dermatosis de alivio espontáneo; sin embargo, el prurito

y las complicaciones bacterianas son indicaciones para comenzar el tratamiento tópico o con fármacos orales larvicidas, los cuales acortan la evolución natural y alivian las molestias del enfermo.<sup>18,19</sup>

La larva migrans cutánea es una dermatosis ocupacional de los plomeros y mecánicos, obligados a trabajar en edificios y galerías subterráneas, actividades que facilitan el contacto de la piel con el suelo. Las playas, parques y casas con múltiples gatos y perros sin desparasitar también son lugares propicios para adquirir la enfermedad. Ésta se reporta, sobre todo, en niños y viajeros procedentes de regiones tropicales. En Toronto, Ontario, 75% (60) de las personas afectadas tenía antecedentes de haber viajado recientemente a las islas del Caribe, y sólo 3.3% había visitado el estado de Florida, en Estados Unidos.<sup>20</sup>

Se reportan brotes familiares cuando las mascotas no están desparasitadas.<sup>20,21</sup>

## TRATAMIENTOS

El tratamiento tópico se utiliza cuando hay una o pocas lesiones. La administración oral de tiabendazol a dosis de 25 a 50 mg/kg/día induce náuseas, vómito, vértigo, anorexia y dolor abdominal; por ello, se recomienda la aplicación local del ungüento de tiabendazol al 10%, con el que se logra la curación incluso en 99% de las lesiones en cuatro semanas.<sup>22</sup> La crioterapia con nitrógeno líquido, nieve carbónica o cloruro de etilo reporta resultados variables.<sup>23</sup>

En Venezuela se trataron 33 casos de larva migrans cutánea con 400 mg/día de albendazol, durante tres días, con excelentes resultados.<sup>24</sup> Este fármaco es larvicida, pero no puede administrarse a las embarazadas. También la ivermectina, a dosis única de 12 mg vía oral, es un medicamento de baja toxicidad e inocuo. Puede repetirse la dosis o administrarse junto con albendazol<sup>25-30</sup> cuando el paciente así lo requiera.

El arsenal terapéutico disponible es muy amplio, lo que permite acortar la evolución natural de la parasitosis y garantizar la curación del enfermo.<sup>31-32</sup>

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La larva migrans cutánea es una enfermedad clínica que generalmente se observa en la República Mexicana,

sobre todo en zonas costeras de Veracruz, Tamaulipas, Guerrero, Michoacán, Oaxaca, Yucatán y Tabasco.<sup>33</sup>

El diagnóstico se fundamenta en el antecedente de exposición y morfología de las lesiones cutáneas. El parásito no siempre se demuestra en la biopsia de piel. En México debe considerarse la existencia de gnatostomiasis, enfermedad que se confirma en el estudio histopatológico de lesiones oculares o de localización toracoabdominal.<sup>34,35</sup>

Es una dermatosis de alivio espontáneo; no obstante, se indica tratamiento debido al prurito persistente y la supuración agregada. Se requiere investigación epidemiológica de los casos y brotes para determinar el mecanismo del contagio y la fuente de infección.<sup>36,37</sup> El estudio parasitológico permitirá conocer la frecuencia y distribución de los helmintos causales.

Con base en el diagnóstico, es importante solicitar oportunamente la biometría hemática con recuento de eosinófilos y, si hay síntomas pulmonares, se indicará la placa simple de tórax para confirmar el síndrome de Löffler.<sup>38-40</sup> Es necesario ampliar las investigaciones parasitológicas, difundir los adelantos en la ciencia, educar a la población en riesgo y tratar a los animales infectados para abatir la incidencia de las dermatoparasitosis endémicas.

## REFERENCIAS

1. Katz R, Singler J, Blank H. The natural course of creeping eruption and treatment with thiabendazol. *Arch Dermatol* 1965;91:420-6.
2. Davies H, Sakulus P, Keystone J. Creeping eruption a review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to tropical disease unit. *Arch Dermatol* 1993;129:588-91.
3. Ramirez -Ojendez SC, Sejio-Cortes JA. Larva migrans cutánea, breve revisión del tema y presentación de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1994;3:157-60.
4. Díaz-Díaz R, Dauden-Tello E, López-Gómez S, Vanaclocha-Sebastián F. Larva migrans cutánea. A propósito de cuatro observaciones. *Actas Dermosif* 1987;78:751-4.
5. Alos JL, Naceré J, Umberto P. Larva migrans cutánea: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosif* 1989;80:725-8.
6. Cabrera Bravo M, de Haro-Arteaga J, Salazar-Schettino PM, Rojas-Wastavino G. Dermatitis verminosa reptante. *Rev Mex Patol Clin* 1994;41:19-21.
7. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Jaime-Gamis I, et al. Eritema migratorio como presentación clínica de larva migrans cutánea en la Ciudad de México. *Gac Med Mex* 1999;135:235-8.

8. Carvada L. Síndrome de larva migrans. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1983;11:73-78.
9. Lamothe-Argumedo R. La gnatostomiasis. Breve revisión y recomendaciones. *Rev Mex Patol Clin* 1999;46:86-91.
10. Beaver PC, Jung RC, Curp EW. *Parasitología clínica*. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1986;pp:303-5.
11. Markelle K, Voge M, John DT. *Parasitología clínica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1990;pp:252-561.
12. Stone OJ, Willis CJ. Cutaneous hookworm reservoir. *J Invest Dermatol* 1967; 49:237-9.
13. Wright DO, Golg ME. Löffler's syndrome associated with creeping eruption *JAMA* 1945;128:1082-3.
14. Arthur RP, Schelley WI. Larva currens: a distinctive variant of cutaneous larva migrans due to *Strongyloides stercoralis*. *Arch Dermatol* 1958;78:186-90.
15. Stone OJ, Newell GB, Mullins JF. Cutaneous strongyloidiasis. Larva currens. *Arch Dermatol* 1972;106:734-6.
16. André J, Bernard M, Ledoux M, Achten G. Larva migrans of the oral mucosa. *Dermatologica* 1988;176:296-8.
17. Gentilini M, Dufló B. Larva migrans. En: Gentilini M, ed. *Medicine tropicale*. 3ª ed. Paris: Flammarion, 1982;pp:230-5.
18. Horman RR. Larva migrans. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, eds. *Textbook of dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell, 1986;pp:995-7.
19. Edelglass JW, Douglas MC, Stiefler R, Tessler M. Cutaneous larva migrans in northern climates. A souvenir of your dream vacations. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:353-8.
20. Chaudry AZ, Longworth DJ. Cutaneous manifestations of intestinal helminthic infections. *Dermatol Clin* 1989;7:275-90.
21. Ogubanjo BO, Edungbola LD. Outbreak of cutaneous larva migrans in a family household. *Trop Geogr Med* 1989;41:66-68.
22. Davies CM, Israel RM. Treatment of creeping eruption with topical thiabendazole. *Arch Dermatol* 1968;97:325-6.
23. Blaum JM, Omura EF. Cutaneous larva migrans. *N Engl J Med* 1998;338:1733-4.
24. Jones S. Oral albendazol for the treatment of cutaneous larva migrans. *Br J Dermatol* 1990;122:101.
25. Riszi Telli G, Scarabelli G, Veraldi S. Albendazol: a new therapeutic regimen in cutaneous larva migrans. *Int J Dermatol* 1997;36:700-3.
26. Van den Enden E, Stevens A. Treatment of cutaneous larva migrans 1998;339: 1246-7.
27. Torres RJ, Orihuela AR, García D, Abdol-Hadi S. Treatment of cutaneous larva migrans with albendazol. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989;31:56-58.
28. Caumes E, Carriere J, Patry A, et al. A randomized trial of ivermectin versus albendazol for the treatment of larva migrans. *Am J Trop Med Hyg* 1993;45:641-4.
29. Ottensen E, Campbell W. Ivermectin in human medicine. *J Antimicrob Chemo* 1994;34:195-203.
30. Alexander NDE, Kazura JW, Alpers MP. Absence of ivermectin –associated excess deaths. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:342-4.
31. Caumes E, Carrière J, Guernonprez G, et al. Dermatoses associated with travel to tropical countries: a prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. *Clin Infect Dis* 1995;20:542-8.
32. Wolf P, Ochsendorf FR, Milbradt R. Aktuelle therapie möglichkeiten bei larva migrans cutanea. *Hawtartz* 1993;44:462-5.
33. Saul A. *Lecciones de dermatología*. 10ª ed. México: Méndez Cervantes, 1986;pp:193-4.
34. Binford CH, Connor DH. *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976;pp:437-40;471-5.
35. Pérez-Polito A, Farias-Mayer L, Chavez-López G, Estrado R. Gnatostomiasis humana. Informe de cuatro casos con confirmación histológica. *Dermatología Rev Mex* 1995;39:77-80.
36. Zavala-Velásquez J, Pinzón-Cantarell J. Dermatitis verminosa reptante en Yucatán, México: estudio clínico epidemiológico. *Salud Publica Mex* 1976;18:735-42.
37. Carrada-Bravo T. Uncinariasis infantil como problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986;43:789-94.
38. Guill MA, Odon RB. Larva migrans complicated by Löffler's syndrome. *Arch Dermatol* 1978;114:1525-6.
39. Butland RJA, Cuckler AC. Pulmonary eosinophilia associated with cutaneous larva migrans. *Thorax* 1985;40:76-77.
40. Muhleisen JP. Demonstration of pulmonary migration of the causative organism of creeping eruption. *Ann Intern Med* 1953;38:595-600.



## Síndrome de antifosfolípidos. Caso clínico y revisión de la bibliografía

José Eduardo Etulain González,\* Magally Arcos Zamora,\* José Antonio Villalobos Silva,\* Bernardo Tanur Tatz,\* Janet Aguirre Sánchez,\* Jesús Martínez Sánchez\*

### RESUMEN

El síndrome de antifosfolípidos se divide en primario (sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad) y secundario (asociado con otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico, y otras afecciones autoinmunitarias). Algunos estudios prospectivos han demostrado correlación entre los anticuerpos anticardiolipina y el primer evento de trombosis venosa, el primer infarto de miocardio y los recurrentes accidentes cerebrovasculares. Se presenta el caso de una mujer con antecedentes familiares de evento vascular cerebral y diabetes mellitus tipo 2 a quien se diagnosticó síndrome de antifosfolípidos.

Palabras clave: síndrome de antifosfolípidos, evento vascular cerebral.

### ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is divided into primary (without clinical and biological manifestations of another disease) and secondary (related to other diseases, such as systemic lupus erythematosus, and other autoimmune affections). Some prospective studies have demonstrated relation between anticardiolipin antibodies and the first event of venous thrombosis, the first myocardial infarction and the recurrent cerebral vascular accidents. This paper presents the case of a woman with familial data of cerebral vascular event and diabetes mellitus 2, who received the diagnosis of antiphospholipid syndrome.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, cerebral vascular event.

**E**l síndrome de antifosfolípidos suele manifestarse sobre todo en mujeres (80%) entre 20 y 40 años de edad. Se divide en primario (sin manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad) y secundario (asociado con otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico, y otras afecciones autoinmunitarias). Los anticuerpos antifosfolípidos mejor estudiados son los anticardiolipina de la clase IgG e IgM, el anticoagulante lúpico y los responsables de la serología luética falsamente positiva. Los dos primeros tipos de anticuerpos antifosfolípidos se han encontrado incluso hasta en 5% de las personas jóvenes, que en apariencia se encuentran saludables. La prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos aumenta

con la edad, en especial si coexisten enfermedades crónicas.

Algunos estudios prospectivos han demostrado correlación entre los anticuerpos anticardiolipina y el primer evento de trombosis venosa, el primer infarto de miocardio y los recurrentes accidentes cerebrovasculares.

El anticoagulante lúpico y la elevada concentración de anticuerpos anticardiolipina de clase IgG incrementan el riesgo de trombosis incluso hasta en 5%.

### COMUNICACIÓN DEL CASO

Mujer de 59 años de edad, originaria de Marruecos y residente de la Ciudad de México. Tiene antecedentes familiares paternos y maternos de evento vascular cerebral y de diabetes mellitus tipo 2, respectivamente. Es sedentaria y sabe que cursa con los siguientes padecimientos:

- Estenosis mitral de 15 años de evolución sin tratamiento actual.

\* Hospital ABC.

Correspondencia: Dr. José E. Etulain González. Hospital ABC. Sur 136 esquina Observatorio, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF. 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)

- Enfermedad fibroquística de la mama derecha con tratamiento hormonal (parches dérmicos).
- Depresión, con tratamiento médico.
- Evento vascular cerebral isquémico en octubre del 2004, en el cual se inició un protocolo de estudio por valvulopatía mitral, sin secuelas posteriores.
- Histerectomía y drenaje de un absceso apendicular que se trató quirúrgicamente.

### Padecimiento

El 14 de marzo del 2005 ingresó al servicio de medicina interna para que le realizaran un cateterismo cardiaco y le programaran el cambio de la válvula mitral. En el cateterismo preoperatorio las arterias coronarias se apreciaron normales y en la ecografía transtorácica se observó dilatación de la aurícula y del ventrículo izquierdo. El tamaño de las cavidades derechas era normal, tenía insuficiencia mitral grave, insuficiencia tricuspídea leve, presión sistólica de la arteria pulmonar de 38 mmHg y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del 55%. El 16 de marzo se le cambió la válvula; se le colocó un modelo St. Jude número 25, sin complicaciones transoperatorias. Ingresó al servicio de medicina interna en condiciones hemodinámicas estables, con efecto de los anestésicos y ventilación mecánica controlada. Se le inició reanimación hídrica, vigilancia de las arritmias y optimización hemodinámica. Se utilizó norepinefrina a la dosis de 5 µg/minuto y dobutamina a 2 µg/kg/minuto. La presión capilar pulmonar promedio fue de 15 cmH<sub>2</sub>O, con gasto cardiaco adecuado y resistencias vasculares sistémicas de 1,150 a 1,300 dinas. El 15 de marzo se le extubó con éxito.

El 18 de marzo la paciente estaba mejor: alerta, orientada en las tres esferas, con frecuencia respiratoria adecuada y sin síndromes pleuropulmonares, hemodinámicamente estable, con periodos de fibrilación auricular y frecuencia de respuesta ventricular de 154 latidos por minuto. Se le trató con adenosina y mejoró; asimismo, se utilizó anticoagulación con sintrom, hasta alcanzar un INR de 3.3. Por tener mejoría clínica se pasó a la unidad de cuidados intermedios. La evolución fue favorable y se le dio de alta con los siguientes resultados de laboratorio: TP 55.2 s; INR 3.95; TPT 28.8 s; fibrinógeno 223 mg/100 mL; glucosa 99 mg/100 mL; BUN 19 mg/100 mL; creatinina .8 mg/100 mL; Hb 14.3 g/dL; Hto 42.6%; plaquetas 234,000 células/100 mL.

El 10 de abril ingresó de nuevo al servicio de medicina interna con disnea de medianos esfuerzos, que progresó a disnea de reposo; asimismo, manifestó náusea y vómito de contenido gastroalimentario durante cuatro a cinco veces al día, sin dolor. Ingresó deshidratada, en mal estado general, con ingurgitación yugular de primer grado, chasquido de la válvula protésica mitral, sin reflujo hepatoyugular periférico, con pulsos distales de amplitud disminuida y llenado capilar de cuatro segundos.

Al día siguiente aumentó la disnea, debido al incremento de la frecuencia respiratoria, y tuvo taquipnea y disociación toracoabdominal; persistió el trastorno hidroelectrolítico y la ingurgitación yugular. En los estudios paraclínicos se demostró acidosis metabólica. Se le pasó a la unidad de cuidados intensivos, se le realizó intubación orotraqueal y se le dio tratamiento hemodinámico intensivo con reanimación hídrica y vasopresores.

En el electrocardiograma se apreciaron: arritmias, fibrilación auricular y bloqueo de la rama izquierda. El ecocardiograma transtorácico mostró: prótesis mecánica funcional, área de 3.6 cm, insuficiencia tricuspídea moderada, presión sistólica pulmonar de 40 mmHg, hipertrofia concéntrica, aumento de la refringencia con apariencia de infiltrado, FEV<sub>1</sub> del 40 al 45% y derrame pericárdico grave, de aproximadamente 600 cc<sup>3</sup>, en la cara lateral y apical; no tuvo colapso total. Se diagnosticó insuficiencia respiratoria aguda tipo I, debida a insuficiencia cardiaca-acidosis láctica y a insuficiencia renal aguda prerrenal.

Los hallazgos hematológicos reportaron: ausencia de sangrado, púrpura o petequias, TTP normal, TT normal, fibrinógeno normal y TP sin coagular (mayor de 200 segundos).

El 11 de abril se le realizó ventana pericárdica por derrame pericárdico, que ocasionó taponamiento pericárdico. Se encontró líquido cetrino (500 mL) y no hubo sangrado activo. El procedimiento terminó sin incidentes y se dejaron dos drenajes pericárdicos, uno retrocárdico y otro retroesternal.

En las primeras horas del postoperatorio tuvo elevación súbita de transaminasas glutámicas oxalacéticas (TGO) (957 U/L) y pirúvicas (TGP) (595 U/L), FA 292 U/L, bilirrubinas totales 4.3 mg/dL, bilirrubinas directas 3.2 mg/dL, TP más de 100 segundos, INR 10,

TTP 45 s, plaquetas 149,000 cel/mm<sup>3</sup>, antitrombina III 41%, DD 8,815 ng/mL, fibrinógeno 378 mg/dL y productos de la degradación de la fibrina 16 mg/dL. Lo anterior sugirió una hepatitis fulminante.

Continuó con elevación del patrón enzimático, las aminotransferasas se incrementaron, con TGO 1,788 U/L; TGP 1,123 U/L; FA 244 U/L; bilirrubinas totales 4.6 mg/dL; TP 31 s; INR 2.3; TPT 32 s; TT 18 s y leucocitosis.

Los hallazgos hematológicos concluyeron que el daño hepático se debió a la hipovolemia, a la operación y, quizá, a una causa infecciosa. El cultivo de líquido pericárdico fue negativo; sin embargo, se trató con levofloxacina y vancomicina.

Durante las primeras 72 h mejoró hemodinámicamente, se retiraron los inotrópicos, continuó con ventilación en fase de destete y se inició aporte nutricional por vía enteral. Más tarde no tenía leucocitosis, el daño hepático, renal y los tiempos de coagulación se habían corregido y la trombocitopenia no tenía datos de sangrado.

Sólo persistía con febrícula y periodos de broncoespasmo. Tenía estertores subescapulares bilaterales, con opacidades micronodulares. Dicho cuadro sugirió un proceso infeccioso y neumónico, por lo que se valoró en neumología.

Se le extubó al séptimo día; desde el punto de vista clínico estaba mejor y no cursaba con síndrome pleuropulmonar. Los leucocitos estaban normales y sólo persistía el derrame pleural, que no afectaba la mecánica pulmonar.

Los resultados hematológicos fueron: plaquetas 216,000 e INR 1.4. Se inició anticoagulación y se trató con heparina de bajo peso molecular. Desde el punto de vista hemodinámico se encontraba estable y comenzó a tolerar la alimentación. Se pasó a la unidad de terapia intermedia y a su egreso sólo quedaron pendientes sus concentraciones de cromo; durante el mismo se observó una anticoagulación que alcanzó un INR de 2.88. En la ecografía transtorácica de control se apreció: dilatación de las cavidades derechas de la aurícula y del ventrículo, área de válvula protésica de 2.2, normofuncional, FEV<sub>1</sub> del 50%, PAP 30 mmHg y función cardiopulmonar sin alteraciones agudas. Los marcadores para la hepatitis sólo tenían memoria IgA.

El 11 de mayo ingresó al servicio de cuidados intermedios por ataque al estado general, debilidad muscular generalizada, con fuerza muscular de 3/5 en los segmentos proximales y distales y desvanecimiento y adormecimiento de la comisura labial a la derecha. A la exploración física se observó alerta, orientada en las tres esferas, ansiosa, con funciones mentales alteradas, ruidos cardiacos arrítmicos, frecuencia de 85 latidos por minuto, con soplo sistólico regurgitante de 2/4, ruidos respiratorios con estertores crepitantes, audibles al final de la espiración y bilaterales en las regiones subescapulares. Los datos paraclínicos más importantes fueron: hemoglobina 13.6 g/dL; hematocrito 40.7%; leucocitos 6,400; tiempo de protrombina (TP) 15.9 s; INR 1.22; tiempo de tromboplastina (TTP) 26 s; tiempo de trombina (TT) 15 s; fibrinógeno 262 mg/dL; dímero D 2,102 UI. En la radiografía de tórax postero-anterior se apreció cefalización del flujo vascular bilateral y crecimiento de la silueta cardiaca. En el electrocardiograma se observó fibrilación auricular, con frecuencia ventricular media de 140 latidos por minuto. Se realizaron estudios especializados, como tomografía axial computada helicoidal, en la que se encontró: derrame pleural bilateral de predominio derecho, incremento de la trama broncovascular pulmonar y ausencia de tromboembolia pulmonar. La valoración neurológica reportó: hemiparesia, desviación de la comisura labial a la derecha y balbuceo. En la resonancia magnética se observó amputación de la arteria cerebral media derecha en M2, llenado por colaterales sin alteración en difusión e hipoperfusión en territorio de dicha arteria mediante la técnica de perfusión. Se propusieron dos posibilidades diagnósticas:

- 1) Trombo agudo concomitante con fibrilación auricular, con formación rápida de colaterales y lisis parcial del trombo.

- 2) Isquemia cerebral transitoria en un sitio vascular con estenosis, que permitió el llenado paulatino por colaterales.

Se inició la anticoagulación formal con infusión de heparina y se monitoreó de forma continua durante el tiempo de tromboplastina. Se vigiló la actividad electroencefalográfica, que demostró ser lenta frontotemporal derecha, lo que indica disfunción e hipoperfusión de esta zona. Se dio de alta de este

servicio y se trasladó al de medicina interna porque se observó mejoría (figura 1).



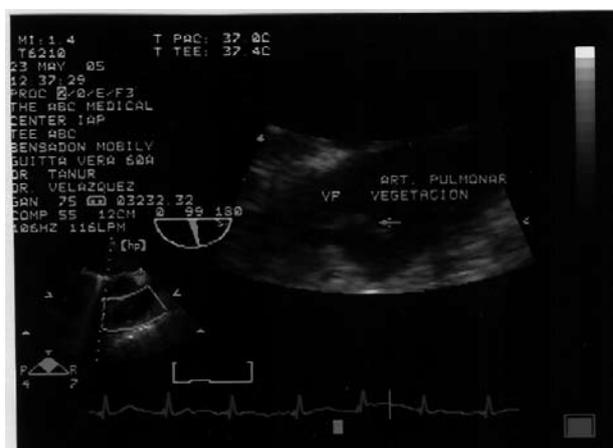
**Figura 1.** Electroencefalograma que muestra lentitud de la actividad frontotemporal derecha.

El 12 de mayo manifestó deterioro neurológico, con disminución de la escala de Glasgow a nueve puntos. Se encontraba desorientada en tiempo, persona y espacio, lo que se atribuye a la disminución del flujo por las ramas colaterales, razón por la cual se decidió su ingreso a terapia intensiva. Se encontraba consciente, tranquila y bien hidratada. Los estudios paraclínicos reportaron: Na 137 mEq/L; K 3.8 mEq/L; Hb 17.4 g/dL; Hto 52%; leucocitos 9,900 cel/dL; urea 19 mg/dL; creatinina 1.0 mg/dL; glucosa 85; TP 15; INR 1.15; TPT 139; fibrinógeno 353 y plaquetas 178,000. Tuvo fibrilación auricular con bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His (BIRDHH) y BFA. En la radiografía se apreció cardiomegalia grado II, con sospecha de embolismo pulmonar; se le realizó una tomografía axial computada helicoidal que resultó negativa. Se mantuvo la presión de perfusión cerebral, al igual que la tensión arterial media de 80 mmHg, a expensas de vasopresores.

El 13 de mayo se le realizó una angiografía cerebral vía cateterización de la arteria femoral derecha. Se observó que la arteria cerebral media derecha estaba recanalizada y ocluida una pequeña rama parietal distal, con flujo colateral dependiente de la arteria cerebral posterior. Los neurólogos informaron que había migración del trombo a una rama parietal distal, lo que modificó la gravedad y el pronóstico del caso. Se cambió la infusión de heparina no fraccionada por enoxaparina. En la tomografía axial computada de control no se apreció sangrado y sí una zona hipodensa subcortical en el lóbulo temporal derecho. Las zonas de infarto en la región señalada manifestaron riesgo de transforma-

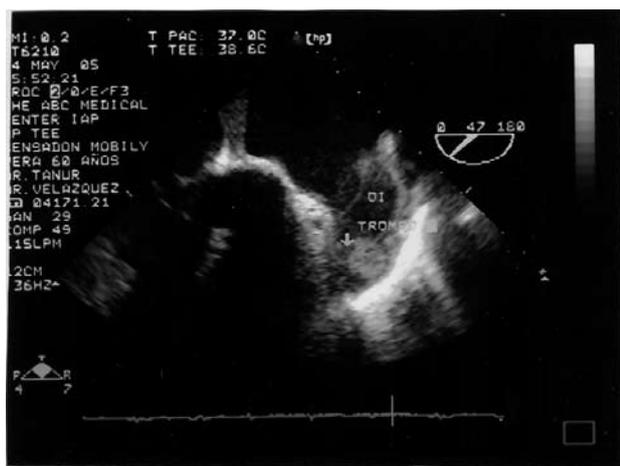
ción hemorrágica. El ecocardiograma transesofágico mostró humo en ambas aurículas, válvula mitral rígida y estenosis mínima (valvulopatía reumática inactiva con doble lesión mitral). La fracción de eyección fue del 54% y el área valvular mitral de 0.75 mm<sup>3</sup>.

Se solicitó la interconsulta con el servicio de neurocirugía; este caso no fue apto para tratamiento invasor. El 14 de mayo la paciente inició con fiebre, por lo que se solicitó un ecocardiograma transesofágico (figura 2), en el que se detectó un trombo en el ápex de la orejuela izquierda. Ese mismo día se realizó un ultrasonido

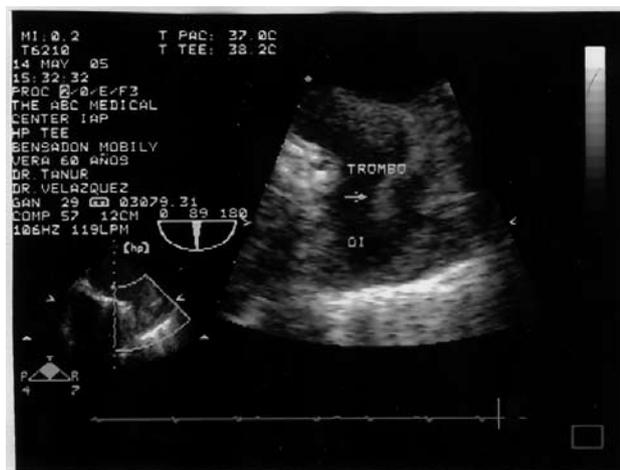


**Figura 2.** Ecocardiograma transesofágico que permitió la detección de un trombo en el ápex de la orejuela izquierda.

Doppler del miembro pélvico derecho, el cual mostró trombosis venosa y oclusión embólica aguda de la arteria femoral izquierda, por lo que se consideró que la paciente tenía un estado protrombótico (figura 3). Se le realizó una endarterectomía íleo-femoral izquierda y una angioplastia femoral, ambas con éxito. Recuperó el miembro pélvico izquierdo, el llenado distal y las pulsaciones. Durante todo este periodo la paciente estuvo anticoagulada, primero con heparina a dosis altas y luego se efectuó el cambio paulatino a warfarina. El 17 de mayo se realizó otro ecocardiograma transesofágico, que mostró a la orejuela izquierda libre de trombos, aún anticoagulada con infusión de heparina (figura 4). El 19 de mayo estaba bien anticoagulada. Sin embargo, la paciente continuó con fiebre, por lo que se solicitó la interconsulta con infectólogos y neumólogos porque se vio la posibilidad de sepsis grave; se le trató con antibióticos de amplio espectro.



**Figura 3.** Ultrasonido Doppler del miembro pélvico derecho que muestra trombosis venosa y oclusión embólica aguda.



**Figura 4.** Ecocardiograma transesofágico que muestra la orejuela izquierda libre de trombos.

El 22 de mayo se reportaron hemocultivos positivos para *Staphylococcus epidermidis*, por lo que se continuó el tratamiento con vancomicina. El 23 de mayo el ecocardiograma transesofágico mostró vegetación de 4 mm, móvil en la válvula pulmonar, sin datos de trombos, por lo que se sospechó endocarditis derecha. Recibió tratamiento con antimicrobianos y mantuvo su anticoagulación con INR entre 2.4 y 4. El 26 de mayo el ecocardiograma transesofágico ya no mostró trombo alguno.

Los eventos trombóticos repetidos, más la valvulopatía, sugirieron el síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos. El 30 de mayo se le realizó una traqueostomía por intubación prolongada (figura 5).



**Figura 5.** Imagen radiográfica que pone de manifiesto la traqueostomía por intubación prolongada.

El 31 de mayo se confirmó el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos al encontrar títulos altos de anticuerpos anti- $\beta$ 2 glucoproteína 1 IgM y anticuerpos antifosfatidiletanolamina IgA positivos a títulos altos. Se apreció que la concentración del antígeno Ca 125 estaba elevada; por ello se pensó en la posibilidad de neoplasia ginecológica o de síndrome paraneoplásico; ambos se descartaron con el estudio PET. Debido a este hallazgo recibió, durante cinco días, gammaglobulina IV (400 mg/kg/d). Continuó con fiebre; sin embargo, hubo reducción importante de la proteína C reactiva, lo que disminuyó el proceso inflamatorio sistémico. Se le dieron pulsos de metilprednisolona, aspirina y warfarina, como parte del tratamiento.

A partir de entonces, continuó con mayor estabilidad, con lenta mejoría en su estado general y con mejoría desde el punto de vista neurológico. No obstante, ha requerido seguir con ciclos de gammaglobulina IV a dosis de 0.02 mL/kg y pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg, debido a la trombocitopenia grave y persistente hasta el momento actual, así como con tratamiento antimicrobiano (antipseudomona), ya que cursó con un cuadro respiratorio.

En la actualidad permanece con tratamiento anticoagulante con warfarina, sin complicaciones y con mejoría del estado neurológico.

## REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Aún se desconoce el mecanismo de acción del síndrome de antifosfolípidos. Los fosfolípidos son componentes esenciales de las membranas celulares y participan de manera activa en el sistema hemostático. A raíz de estudios en modelos animales se ha sugerido que los anticuerpos antifosfolípidos son importantes en los síntomas asociados con el síndrome de antifosfolípidos.

La teoría más importante implica la activación de células endoteliales por la unión de anticuerpos antifosfolípidos, lo que aumenta las moléculas de adhesión y altera la síntesis y secreción de citocinas y prostaciclina.<sup>1,2,3</sup> La segunda teoría se enfoca al daño oxidativo del endotelio vascular. Los macrófagos toman la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada y esto daña a las células endoteliales. Los autoanticuerpos para las LDL oxidadas se asocian con los anticuerpos anticardiolipina y algunos de éstos reaccionan con las LDL oxidadas. Los anticuerpos anticardiolipina sólo se unen a cardiolipinas oxidadas, lo que sugiere que éstos sólo reconocen fosfolípidos oxidados.<sup>4</sup>

La tercera teoría se basa en la acción de los anticuerpos antifosfolípidos en los fosfolípidos unidos a proteínas implicados en la regulación de la coagulación. Aunque poco se conoce acerca de la función de la beta-2 glucoproteína 1, se sabe que ésta actúa como anticoagulante natural.

Los anticuerpos antifosfolípidos también actúan en la heparina, protrombina, proteína C y trombo-plastina.<sup>5</sup> Aún no está claro por qué los fosfolípidos celulares y los que están unidos a proteínas son blanco de los anticuerpos. Quizá se requiera un daño en la membrana celular para que los anticuerpos antifosfolípidos se unan a las células. Así, algunos anticuerpos antifosfolípidos reaccionan con plaquetas activadas y células en apoptosis que exponen fosfolípidos aniónicos en su superficie al perder la distribución normal de los fosfolípidos de membrana.<sup>6</sup> El síndrome de antifosfolípidos puede manifestarse de múltiples formas, entre ellas: trombosis venosas y arteriales, abortos espontáneos recurrentes, trombocitopenia, *livedo reticularis*, cefaleas migrañosas, disfunción neurológica, enfermedad renal, hipertensión pulmonar, necrosis avascular e insuficiencia adrenal.<sup>7,8</sup>

### Trombosis

La trombosis venosa es más frecuente que la arterial, sobre todo la de la pantorrilla. Otras posibles localizaciones son: renales, hepáticas y retinianas. Las trombosis arteriales más comunes son las cerebrales, aunque también pueden manifestarse como trombosis de las arterias coronaria, renal, mesentérica o como oclusiones de *bypass*.

### Enfermedad cerebrovascular

Ocurren accidentes isquémicos transitorios (simples o múltiples) o cerebrovasculares, que a menudo recurren, lo que origina demencia o gran variedad de déficits neurológicos temporales o permanentes, como: mielopatía transversa, epilepsia, corea, demencia multiinfarto, síndrome de Guillain Barré, amnesia transitoria global, enfermedad de la motoneurona, depresión y pseudotumor cerebral.<sup>9</sup> Algunos se deben a trombosis arteriales y otros tienen causa embolígena (endocarditis de Libman Sacks); pueden crear confusión con psicosis esteroidea, meningitis aséptica y esclerosis múltiple. Debe sospecharse en pacientes jóvenes sin factores de riesgo.

### Trombosis venosa

Tiene correlación con las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico y con anticuerpos anticardiolipina tienen alta incidencia de trombosis.

### Enfermedad pulmonar

Las enfermedades pulmonares más comunes son: embolismo pulmonar, infarto e hipertensión pulmonar tromboembólica y no tromboembólica. También se observan casos de trombosis microvascular pulmonar, capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar.<sup>10</sup> Se ha descrito el síndrome postparto, que consiste en: fiebre, dolor pleurítico, disnea e infiltrados parcheados.

### Enfermedad cardiovascular

El engrosamiento valvular y la manifestación de vegetaciones (válvula mitral y aórtica) ocasionan: insuficiencia valvular, embolias cerebrales y cuadros sugerentes de endocarditis infecciosa (fiebre, hemorragias subungueales, hemocultivos negativos). Asimismo, provocan: trombos intracavitarios, cardiomiopatía (trombosis en la microcirculación

miocárdica), prematura reestenosis de *bypass* y enfermedad periférica vascular.

A pesar de esto, existe controversia de la asociación entre el síndrome de antifosfolípidos y el incremento de la incidencia de infarto de miocardio.<sup>10</sup>

### Manifestaciones hematológicas

Trombocitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica (microangiopatía trombótica). A mayor número de anticuerpos anticardiolipina IgG, mayor trombocitopenia y mayor riesgo de trombosis.

### Episodios de sangrado

Debe sospecharse la existencia de anticuerpos protrombóticos cuando un paciente con síndrome de antifosfolípidos cursa con sangrado antes que con trombosis.

### Enfermedad renal

No está clara su fisiopatología. Parece ser consecuencia de la trombosis y la estenosis de las arterias renales y de los depósitos de fibrina en los glomérulos. La clínica varía desde:<sup>11</sup>

- Proteinuria < 2 g/día, con función renal normal.
- Insuficiencia subaguda con proteinuria y alteración del sedimento.
- Hipertensión grave y dolor en flanco, uni o bilateral, en pacientes con infartos renales.

### Glándulas suprarrenales

Enfermedad de Addison debida a trombosis de las arterias suprarrenales.

### Enfermedad gastrointestinal

Sangrado, dolor abdominal, abdomen agudo, necrosis esofágica con perforación o ulceración gástrica gigante o atípica duodenal. Lo anterior debido a isquemia en el esófago, el estómago, el duodeno, el íleo o el colon.

### Manifestaciones cutáneas

*Livedo reticularis*, enfermedad de Degos (papulosis atrófica maligna), necrosis cutánea e infartos, hemorragias subungueales, tromboflebitis, gangrena digital, ulceraciones en la piel y lesiones parecidas a la vasculitis (nódulos y máculas).

### Otras enfermedades reumatológicas

Se han visto anticuerpos antifosfolípidos en 20% de las polimialgias reumáticas y de las arteritis de células gigantes, aunque su existencia en estos pacientes no se relaciona con incremento del riesgo de trombosis.

### Pérdidas fetales recurrentes

A menudo ocurren a partir de la décima semana del embarazo,<sup>12</sup> aunque estudios más recientes han extendido los efectos dañinos de los anticuerpos antifosfolípidos a mujeres con pérdidas recurrentes preembrionarias y embriónicas. Incluso hasta en 10 al 20% de éstas, dichos anticuerpos aparecen sin otra causa médica que los justifique.<sup>13,14</sup> Se desconocen los mecanismos patogénicos:

Trombosis progresiva de la microcirculación de la placenta que puede ocasionar insuficiencia placentaria, aunque no se han hallado áreas de infartos en todas las placentas.<sup>15</sup> Los anticuerpos antifosfolípidos también pueden dañar la invasión trofoblástica y la producción hormonal, lo que genera pérdidas preembrionarias, embrionarias y fetales e insuficiencia uteroplacentaria.<sup>16</sup>

El recién nacido sólo manifiesta retraso en el crecimiento.

La preeclampsia es frecuente en mujeres embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos.

### Trombocitopenia

Es relativamente común en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, aunque no tan grave para causar hemorragia. El número de plaquetas suele permanecer estable durante años, pero en algún momento hay un descenso que puede ser importante.

Algunos pacientes con síndrome antifosfolipídico pueden sólo cursar con trombocitopenia y más tarde tener trombosis o pérdidas fetales. Determinados pacientes también manifiestan anemia hemolítica, demostrada mediante la prueba de Coombs directa positiva (síndrome de Evans).

### Técnicas de laboratorio

La existencia de anticuerpos antifosfolípidos puede detectarse mediante:

#### *Pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos para anticuerpo anticoagulante lúpico*

De forma indirecta detectan la existencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la protrombina. Además de las

pruebas de coagulación rutinarias (tiempo de protrombina, de tromboplastina parcial o de cefalina, que son pocos sensibles) se utilizan otras técnicas (tiempo de tromboplastina parcial activado o cefalina-caolín, de inhibición de la tromboplastina tisular diluida, del veneno de víbora de Russel diluido, de caolín y de caolín modificado de Exner, que son muy sensibles).

Debe descartarse la existencia de una deficiencia factorial y de un anticoagulante antifactorial, mediante la incubación del plasma patológico con plasma normal o mediante la neutralización con plaquetas lavadas. Las anormalidades no son reversibles cuando el plasma del paciente se diluye 1:1 con plasma normal libre de plaquetas. Este procedimiento corrige los defectos de la coagulación debidos a déficit de los factores de coagulación. A pesar de la frecuente concordancia entre los anticuerpos anticoagulantes lúpicos y los anticardiolipina o anti- $\beta$ 2 glucoproteína 1, éstos no son idénticos. En general, los anticuerpos anticoagulantes lúpicos son más específicos para el síndrome de antifosfolípidos, mientras que los anticuerpos anticardiolipina son más sensibles.

#### *Técnicas reagínicas (serología luética falsamente positiva)*

Indica la existencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol.

#### *Técnicas inmunológicas en fase sólida (anticuerpos anticardiolipina): ELISA y radioinmunoensayo*

Permite la distinción del isotipo IgG e IgM y la cuantificación de los títulos. Los pacientes con mayor riesgo trombótico son los del isotipo IgG y con títulos moderados (20 a 80) o altos (> 80); es decir, la especificidad de los anticuerpos anticardiolipina aumenta con los títulos y es más alta para el isotipo IgG.<sup>17</sup>

En pacientes con positividad para otros anticuerpos antifosfolípidos, pero sin antecedentes de fenómenos trombóticos, es útil detectar anticuerpos anti- $\beta$ 2 glucoproteína 1 mediante inmunoensayo, que mide la reactividad inmunológica a un fosfolípido o a fosfolípidos unidos a proteínas (cardiolipina y  $\beta$ 2 glucoproteína 1, respectivamente). Esto indica mayor riesgo de trombosis futuras y, por lo tanto, la necesidad de profilaxis. También es útil en pacientes con historia clínica sugerente de síndrome de antifosfolípidos, pero con determinación negativa de anticuerpos antifosfolí-

pidos por las otras técnicas.<sup>18</sup>

Por lo tanto, aunque no está incluida en los criterios diagnósticos del síndrome de antifosfolípidos, su existencia se asocia con fenómenos de trombosis y con otros acontecimientos de dicho síndrome.<sup>19,20</sup>

#### **Criterios diagnósticos**

En un consenso reciente se simplificaron los criterios para el diagnóstico del síndrome de antifosfolípidos:<sup>21</sup> manifestación de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio.

##### Manifestaciones clínicas:

- Trombosis vascular: uno o más eventos clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier tejido u órgano.

- Complicaciones del embarazo:

Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en la décima semana de la gestación o después de ésta.

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o durante la semana 34 de la gestación.

Tres o más abortos espontáneos consecutivos, inexplicables, antes de la décima semana de la gestación.

##### Parámetros de laboratorio:

- Anticuerpos anticardiolipina: de los tipos IgG o IgM coexistentes en concentraciones moderadas o altas en dos o más ocasiones y con al menos seis semanas de intervalo (aún está pendiente definir las concentraciones bajas, medias o altas; muchos laboratorios usan 15 ó 20 unidades internacionales de fosfolípidos como el umbral que separa las concentraciones bajas de las moderadas de anticuerpos anticardiolipina; otros definen el umbral como 2.0 ó 2.5 veces el nivel medio de anticuerpos anticardiolipina o como el percentil 99 de las concentraciones de los mismos con respecto a la población normal).

Anticuerpos anticardiolipina IgG: título medio (20 a 80) o alto (> 80).

Anticuerpos anticardiolipina IgM: título medio (20 a 50) o alto (> 50).

Anticuerpos anticoagulantes lúpicos: detectados en la sangre en dos o más ocasiones, con al menos seis semanas de diferencia, esto de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Para diagnosticar el síndrome de antifosfolípidos

primario o secundario debe buscarse la posible coexistencia de otra enfermedad autoinmunitaria. En el tipo secundario es más común que haya lesiones valvulares cardíacas, anemia hemolítica, concentraciones de C4 disminuidas y neutropenia.

Con frecuencia la primera manifestación del lupus eritematoso sistémico es el síndrome de antifosfolípidos. Por ello se recomienda la observación, al menos durante cinco años, antes de diagnosticar a un paciente con síndrome de antifosfolípidos primario. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos también se asocian con otras enfermedades (infecciones, cáncer, uso de drogas, hemodiálisis), éstos son anticuerpos IgM que por lo regular se encuentran en concentraciones bajas y que no se relacionan con fenómenos trombóticos.<sup>22</sup>

#### ASPECTOS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO

La experiencia en el tratamiento de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y fenómenos trombóticos se basa, sobre todo, en estudios retrospectivos y, por lo tanto, son de valor limitado.<sup>23</sup>

##### Tratamiento luego de un evento trombótico

En al menos tres estudios retrospectivos se ha observado el efecto de la anticoagulación para disminuir la recurrencia de trombosis.<sup>24</sup> El grado de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona de manera directa con el nivel de anticoagulación. Así, un tratamiento con warfarina de intensidad intermedia (INR 2.0-2.9) o alta (INR  $\geq$  3.0) disminuye de forma significativa la recurrencia de trombosis con respecto a un tratamiento de baja intensidad (INR  $\leq$  1.9). La aspirina sola es ineficaz para reducir el rango de recurrencias de trombosis. El tratamiento discontinuo con warfarina se asocia con el incremento del riesgo de trombosis e, incluso, de muerte, sobre todo en los primeros seis meses después de interrumpir el tratamiento anticoagulante;<sup>25</sup> por lo tanto, debe mantenerse la profilaxis de forma indefinida. El mantener una anticoagulación intermedia o alta es una cuestión que aún no se resuelve (complicaciones hemorrágicas). No parece ser necesario el tratamiento anticoagulante de por vida con acenocumarol-warfarina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y un solo evento de trombosis venosa. La mayoría de los expertos

recomienda que todos los pacientes con síndrome de antifosfolípidos y con trombosis mayor (trombosis arterial o trombosis venosa profunda-embolismo pulmonar) o eventos recurrentes de trombosis reciban, de por vida, anticoagulación para mantener un INR  $\geq$  3.0. Si a pesar del tratamiento anticoagulante hay eventos recurrentes de trombosis, la dosis de acenocumarol-warfarina debe elevarse para subir el INR o añadir aspirina al tratamiento. A algunos pacientes se les trata de manera innecesaria con estas recomendaciones. Es común que en éstos haya oscilación de los valores de anticoagulación, quizá debido a la propia oscilación de los títulos de los anticuerpos antifosfolípidos, por lo que se necesitan controles frecuentes de la coagulación.<sup>26</sup>

##### Profilaxis en pacientes sin trombosis

En términos generales no se recomienda. Se aconseja la aspirina (81 mg/día) en los pacientes que constantemente tienen anticuerpos anticoagulantes lúpicos o títulos altos de anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG, en especial si coexisten otros factores de riesgo trombótico (hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo, síndrome nefrótico o sedentarismo), o en presencia de anticuerpos anti-beta2 glucoproteína 1, aunque no está clara su capacidad de protección. Es importante reducir y evitar cualquier factor que predisponga la trombosis.

Es necesaria la profilaxis de las trombosis venosas con heparina en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos que han sido operados o que han estado en cama por largo tiempo. Asimismo, debe aconsejarse a las mujeres no tomar anticonceptivos orales, en particular si tienen alto contenido estrogénico. La hidroxicloroquina protege contra la trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico y con síndrome de antifosfolípidos secundario.

##### Agentes inmunosupresores

No está probada la utilidad de los corticoesteroides ni de los fármacos citotóxicos (ciclofosfamida). Las concentraciones de anticuerpos anticardiolipina son relativamente resistentes al tratamiento inmunosupresor y hay pocas pruebas de que estos medicamentos alteren el curso de la hipercoagulabilidad. No obstante, debe considerarse en los pacientes que no reaccionen

al tratamiento antitrombótico o en los que tengan algunos órganos afectados.

#### **Tratamiento en situaciones específicas de enfermedad renal**

El tratamiento es el mismo con y sin enfermedad renal. Debe tratarse a los pacientes con trombosis microangiopática en los glomérulos y pequeñas arterias o trombos en las grandes venas. En la insuficiencia renal aguda se recomienda, aunque con resultados inciertos, plasmaféresis o corticoesteroides y anticoagulación crónica (INR > 3), con o sin bajas dosis de salicilato. Los pacientes dializados con síndrome antifosfolípido tienen mayor riesgo de trombosis.

#### **Trasplante renal**

Los pacientes con antecedente de tromboembolismo y nefritis lúpica, que han evolucionado a un estadio final de la enfermedad renal, pueden beneficiarse del tratamiento anticoagulante después del trasplante.

#### **Embarazo**

El tratamiento ha evolucionado de manera considerable. Se ha visto que la asociación de heparina con dosis bajas de aspirina es más efectiva que la aspirina sola para conseguir nacimientos vivos en mujeres con síndrome de antifosfolípidos y pérdidas de embarazos;<sup>27</sup> no obstante, sigue sin determinarse la dosis.

Las mujeres con pérdidas preembrionarias y embrionarias recurrentes y sin antecedente de tromboembolismo deben tratarse con 5,000 unidades de heparina dos veces al día, y con dosis mayores si existe antecedente de tromboembolismo.<sup>28,29</sup> Esto es menos claro en las mujeres con pérdidas durante el periodo fetal pero sin antecedente de tromboembolismo, aunque se recomienda tromboprolifaxis con 15,000 a 20,000 U de heparina diarias.<sup>30</sup>

Debe realizarse una ecografía Doppler de la circulación umbilical si aparecen signos de oclusión de la arteria umbilical o sufrimiento fetal, e inducir el parto o hacer una cesárea.

#### **Manifestaciones hematológicas**

Los pacientes con síndrome de antifosfolípidos y trombocitopenia media no suelen requerir tratamiento. En cambio, no está claro el tratamiento de una marcada

trombocitopenia (alto riesgo de sangrado):

Se han recomendado corticoesteroides y, si es necesario, globulina inmunitaria intravenosa para obtener concentraciones > 50,000/mm<sup>3</sup>.

Tratamiento hormonal (danazol, andrógeno atenuado) y anticoagulación.

La aspirina a dosis bajas también ha normalizado las plaquetas en algunos pacientes que no reaccionan a los esteroides orales.

Otras posibilidades son: dapsona y cloroquina.

#### **Síndrome antifosfolípido catastrófico**

Una minoría de pacientes con síndrome antifosfolípido manifiesta un síndrome agudo y devastador que se distingue por múltiples oclusiones vasculares simultáneas por todo el organismo, lo que provoca la muerte en muchas ocasiones.

El síndrome antifosfolípido catastrófico se define por la afectación de, por lo menos, tres diferentes órganos sistémicos en días o semanas, con histopatología de múltiples oclusiones de grandes o pequeños vasos. El riñón es el órgano más afectado, seguido de los pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel. En 25% de los pacientes con este síndrome ocurre coagulación intravascular diseminada.

Las manifestaciones microvasculares incluyen: microangiopatía trombótica renal, distrés respiratorio del adulto, microinfartos cerebrales y microtrombosis miocárdicas. La mayoría de los pacientes con afectación renal tiene hipertensión, frecuentemente maligna, y requiere diálisis en 25% de los casos. La muerte ocurre en 50% de los casos y, por lo general, es por insuficiencia multiorgánica. El síndrome antifosfolípido catastrófico puede desencadenarse por infecciones, suspensión del tratamiento anticoagulante y uso de fármacos, como los anticonceptivos orales.<sup>31</sup>

Si se sospecha debe realizarse plasmaféresis junto con una anticoagulación intensa. La inmunosupresión no da buenos resultados.

#### **DISCUSIÓN**

Veinte años después del descubrimiento de los anticuerpos anticardiolipina y del síndrome de trombosis espontánea con muerte fetal, y luego de aproximada-

mente 3,500 publicaciones en que el término síndrome antifosfolípido ha sido utilizado, todavía no se encuentran pruebas científicas suficientes para su tratamiento.

Su espectro dificulta la pronta clasificación del riesgo y las opciones terapéuticas.<sup>28,29</sup>

La combinación de eventos tromboembólicos arteriales y venosos, junto con los anticuerpos antifosfolípidos definen este síndrome. Existen dos formas de manifestación: síndrome primario, en el que no existen datos de alguna enfermedad de base, y síndrome secundario, que ocurre de manera concomitante con alguna otra enfermedad, en especial con lupus eritematoso sistémico.<sup>28,29</sup>

En 1998, en una reunión internacional de expertos (Sapporo), se establecieron los criterios para definir el síndrome de antifosfolípidos. La trombosis puede manifestarse en cualquier órgano o tejido, salvo la trombosis venosa superficial; debe confirmarse por imagen, ultrasonido o histopatología. En la evaluación histopatológica la inflamación puede no encontrarse en las paredes vasculares. También son parte del criterio clínico las complicaciones durante el embarazo, que consisten en una o más muertes fetales sin causa aparente, uno o más nacimientos prematuros, o tres o más abortos espontáneos consecutivos.

Para definir el síndrome de antifosfolípidos se requiere la existencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpos anticardiolipina. Estos deben encontrarse en dos o más ocasiones, por lo menos con una diferencia de seis semanas.<sup>16</sup>

En el caso clínico presentado se demostraron, mediante estudios de imagen (angiorresonancia y arteriografía cerebral), eventos vasculares cerebrales debidos a trombos en la arteria cerebral media; por ecocardiografía se demostró un trombo en el ápex de la orejuela izquierda y por ultrasonido trombosis venosa profunda y oclusión de la arteria femoral en el miembro pélvico derecho. El diagnóstico se realizó al encontrar títulos altos de anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1 IgM y anticuerpos antifosfatidiletanolamina IgA positivos a títulos altos.<sup>20,21</sup>

El diagnóstico definitivo del síndrome de antifosfolípidos requiere por lo menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio. No existen límites determinados entre el intervalo de manifestación clínica y los hallaz-

gos de laboratorio positivos.

En diversos estudios se menciona a la anticoagulación prolongada como el tratamiento de elección para el paciente con trombosis y con síndrome de antifosfolípidos. Sin embargo, aún no se establece la intensidad óptima de coagulación.<sup>20,21</sup>

En este caso clínico fue importante mencionar la trombosis cerebral, valvular, mitral y de los miembros pélvicos (venosa y arterial), a pesar de que en internamientos anteriores se le dio de alta con un INR de 3.5 a 3.9, lo que demuestra un claro estado protrombótico.

En un estudio realizado en 66 pacientes, con síndrome de antifosfolípidos y trombosis previa, todos recibieron anticoagulación oral y se mantuvo un rango de INR de 3.5. A todos se les realizó un seguimiento de sangrado mayor y de los eventos trombóticos durante 12 meses. Se concluyó que el riesgo de sangrado intracranial y fatal en pacientes con INR de 3.5 es similar que en los grupos tratados con menor INR. La mayor parte de las recurrencias son en el mismo territorio del sitio de trombosis original.<sup>20</sup>

El caso clínico presentado debe considerarse como una posibilidad diagnóstica frecuente en los pacientes con trombosis recurrentes en órganos o sistemas distintos. A pesar de diversos estudios acerca de este síndrome, aún no hay un consenso del manejo ideal ni de las concentraciones séricas para la anticoagulación óptima.

## REFERENCIAS

1. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002.
2. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
3. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:237-40.
4. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996;98:815-25.
5. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, et al. Overview on anticardiolipin ELISA standardization. *J Autoimmun* 2000;15:195-7.
6. Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J. Induction of antiphospholipid autoantibodies by B2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. *J Autoimmun* 1999;12:143.

7. Barreiro García G, Egurbide Arberas MV, Álvarez Blanco A, Ugalde Espineira J, Aguirre Errasti C. Acute adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal hemorrhage as first manifestation of antiphospholipid syndrome. Report of a case and review. *An Med Interna* 2002;19:19-22.
8. Nayak AK, Komatireddy G. Cardiac manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: a review. *Mo Med* 2002;99:171-8.
9. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *J R Soc Med* 2002;95:336-42.
10. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:195-8.
11. Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:819-29.
12. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489-93.
13. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcomes for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1008-12.
14. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-32.
15. Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:1327.
16. Di Simone N, Meroni PL, del Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50.
17. De Groot PG, Dersén RHW. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995;1:22-26.
18. Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-beta2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:181-6.
19. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000;15:163-72.
20. Harris EN, Peirangeli SS, Gharavi AE. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, pathogenesis, and management. *J Med Assoc Ga* 2002;91:31-34.
21. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
22. Asherson RA. Antiphospholipid antibodies and syndrome. In: Lahita RG, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1992;pp:587-635.
23. Robey RA. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:238-42.
24. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-92.
25. Prandoni P, Simioni P, Girolani A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996;75:859.
26. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997;127:177-85.
27. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44.
28. Sullivan A, Branch DW. Can you manage antiphospholipid syndrome during pregnancy? *Cont Obstet Gynecol* 2001;46:100-22.
29. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S-31S.
30. Management of recurrent pregnancy loss. ACOG practice bulletin. No. 24. Washington: American College of Obstetrician and Gynecologist, 2001.
31. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195-200.



## Bruno Estañol. La conjetura de Euler. México: Cal y Arena, 2005

**B**runo Estañol nos entrega otra de sus magníficas obras, él es un distinguido neurólogo que se mantiene muy activo como clínico e investigador. Además, es un escritor casi prolífico, yo conozco dos de sus obras de narrativa: *Fata Morgana* y *El féretro de cristal*, dos novelas fantásticas, bien escritas y logradas que se enmarcan en su natal Tabasco, publicadas en 1989 y 1992, respectivamente. Tiene una serie de ensayos muy valiosos, escritos en conjunto con Eduardo Césarman: *El telar encantado* (1994), en el que intentan descifrar las relaciones entre el cerebro y la mente; *Los motivos de Sísifo* (1995) y *Como perro bailarín* (1997), ensayo sobre el lenguaje, la cultura y el cerebro. La UNAM publicó *La esposa de Martin* (así sin acento) *Butchell*, en 1998, es un libro complejo de varios relatos y varios ensayos, sobre el amor, los médicos y la cordura.

*La conjetura de Euler* es también un libro complicado, excelentemente escrito, en el que el autor hace deliberar a los personajes sobre diferentes temas, la

relación de los sentidos y sus órganos y la percepción del mundo, uno de los personajes es ciego y un gran matemático que además tiene una percepción particularísima de la vida, del trabajo y del amor. Particularmente importantes, interesantes y complejos resultan los diálogos teológicos de los personajes. El centro del trabajo es la creación de *La Enciclopedia* y la posibilidad de reunir el conocimiento humano en una sola obra. El personaje central sufre prisión, carencias y busca un mecenas para conseguir su objetivo. Todo magníficamente entrelazado en diálogos ficticios entre personajes reales.

En *La conjetura de Euler* Bruno reúne su erudición, su gran capacidad imaginativa y su maestría narrativa y consigue, en mi opinión, una obra mayor.

**Manuel Ramiro Hernández**  
*Editor*



Noviembre del 2005

Doctor  
**JOSÉ HALABE CHEREM**  
Presidente 2006-2007  
Colegio Mexicano de Medicina Interna

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