

Medicina Interna

de México



2

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo
2006-2007

Presidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

Vicepresidente

Dr. Heriberto Martínez Camacho

Secretario General

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Secretario de Actividades Científicas

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes

Tesorero

Dr. Germán Vargas Ayala

Pro-Secretario General

Dr. Víctor de la Garza Estrada

Pro-Secretario de Actividades Científicas

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Pro-Tesorero

Dr. Eloy Medina Ruiz

Secretario de Admisión y Filiales

Dr. Efrén R. Fong Mata

Pro-Secretario de Admisión y Filiales

Dr. Cipriano Colima Marín

Secretario de Comunicación Social

Dr. Juan Antonio Cartagena Sandoval

Pro-Secretaria de Comunicación Social

Dra. María Teresa García Flores

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

Volumen 23
marzo-abril, 2007

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

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

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

Fotografía de portada: Página manuscrita de una traducción francesa del siglo XIII de *Chirurgia* de Roger de Salerno, que muestra ilustraciones de varios tratamientos de las heridas. La Escuela de Salerno tuvo gran influencia en toda Europa. Sir Sloane 1977, Biblioteca Británica, Londres.



ÍNDICE

INDEX

93	EDITORIAL Nessun dorma <i>Juan José Espinosa Reynoso</i>	93	EDITORIAL Nessun dorma <i>Juan José Espinosa Reynoso</i>
95	ARTÍCULOS ORIGINALES Características clínicas, metabólicas y vasculares de pacientes prehipertensos <i>Sonia María López Correa, Jaime Carranza Madrigal</i>	95	ORIGINAL ARTICLES Clinical, metabolic and vascular characteristics of prehypertensive patients <i>Sonia María López Correa, Jaime Carranza Madrigal</i>
101	Estudio de equivalencia entre dinitrato de isosorbide sublingual y nifedipina sublingual para el control de la urgencia hipertensiva <i>Jesús Alfonso Martínez Mendoza, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Carlos Gerardo Esquivel Molina, Lucio Chávez Landeros</i>	101	Equivalence study between sublingual isosorbide dinitrate and nifedipine to control hypertensive emergency <i>Jesús Alfonso Martínez Mendoza, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Carlos Gerardo Esquivel Molina, Lucio Chávez Landeros</i>
106	Neuralgia del trigémino secundaria a herpes zoster <i>Carlos Gerardo Esquivel Molina, Heriberto Apolinar Alemán, Lourdes Cabral Álvarez, Enrique Barbachano Rodríguez, Juan Pedro Ayala Limones, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Jesús Alfonso Martínez Mendoza</i>	106	Trigeminal neuralgia secondary to herpes zoster <i>Carlos Gerardo Esquivel Molina, Heriberto Apolinar Alemán, Lourdes Cabral Álvarez, Enrique Barbachano Rodríguez, Juan Pedro Ayala Limones, Víctor Manuel Velasco Rodríguez, Jesús Alfonso Martínez Mendoza</i>
113	MEXVIR 2: Eficacia de esquemas antirretrovirales con nelfinavir más dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos en pacientes mexicanos con infección por VIH <i>Grupo de Estudio Nelfinavir México</i>	113	MEXVIR 2: Efficacy of antiretroviral schemes with nelfinavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Mexican patients with HIV infection <i>Group of Study Nelfinavir Mexico</i>
120	ARTÍCULOS DE REVISIÓN Parálisis periódica hipocalémica relacionada con tirotoxicosis <i>Omar Alejandro Márquez Valero, Gustavo Rojas Velasco, Melva Ramos Rivas, Edgar Alonso Cruz Cruz, Guillermo Bierzwinisky Sneider, Rogelio Zacarías Castillo</i>	120	REVIEW ARTICLES Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis <i>Omar Alejandro Márquez Valero, Gustavo Rojas Velasco, Melva Ramos Rivas, Edgar Alonso Cruz Cruz, Guillermo Bierzwinisky Sneider, Rogelio Zacarías Castillo</i>
126	Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento <i>Víctor Hugo Jiménez Zepeda, Elvira Martínez Leyva</i>	126	Bone disease in multiple myeloma: biology and treatment <i>Víctor Hugo Jiménez Zepeda, Elvira Martínez Leyva</i>
133	Posibilidades de la rehabilitación neuropsicológica en población geriátrica con deterioro cognoscitivo <i>Dante Jesús Rivera Zetina, María del Rocío Estrada Hernández, Laura Olivia Estrada Hernández</i>	133	Possibilities of neuropsychological rehabilitation in geriatric population with cognitive impairment <i>Dante Jesús Rivera Zetina, María del Rocío Estrada Hernández, Laura Olivia Estrada Hernández</i>
138	Actualidades en el estudio y manejo de la hiponatremia <i>Luis Fernando García Frade Ruíz, Ana Paula Mas Martínez</i>	138	Up-to-date in the study and management of hyponatremia <i>Luis Fernando García Frade Ruíz, Ana Paula Mas Martínez</i>

151 Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido α -lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión
Carlos Cantú Brito, Fidel Baizábal Carvallo, Jorge Aldrete Velasco, Eduardo Chávez Güitrón

151 Clinical applications of tioctic acid (α -lipoic acid) in patients with symptomatic diabetic neuropathy: a review
Carlos Cantú Brito, Fidel Baizábal Carvallo, Jorge Aldrete Velasco, Eduardo Chávez Güitrón

CASOS CLÍNICOS

159 Hemorragia alveolar difusa en pacientes críticos: casos clínicos y revisión de la literatura
Mayra Sofía Castro Aldana, Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz, Saúl Hernández Silva

CLINICAL CASES

159 Diffuse alveolar hemorrhage in critical patients: clinical cases and literature review
Mayra Sofía Castro Aldana, Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz, Saúl Hernández Silva

172 Síndrome hemofagocítico y tuberculosis pulmonar. Comunicación de un caso clínico
Juan Gabriel Posadas Calleja, Héctor Fernando Gutiérrez Morales, Hiram Chacón Moscoso, Rocío Caballero Caballero, Guillermo Domínguez Cherit

172 Hemophagocytic syndrome and pulmonary tuberculosis. A report of a case
Juan Gabriel Posadas Calleja, Héctor Fernando Gutiérrez Morales, Hiram Chacón Moscoso, Rocío Caballero Caballero, Guillermo Domínguez Cherit

177 Síndrome extrapiramidal progresivo ¿enfermedad de Hallervorden-Spatz? Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía
Sergio Sauri Suárez, Silvia García, Samuel Álvarez Nuño, Andrés Venegas Torres, Carlos Ferran Pla Casamitjana, Dalia González Bustamante

177 Progressive extrapyramidal syndrome: Hallervorden-Spatz disease? A report of a case and bibliographic review
Sergio Sauri Suárez, Silvia García, Samuel Álvarez Nuño, Andrés Venegas Torres, Carlos Ferran Pla Casamitjana, Dalia González Bustamante

182 RINCÓN DEL INTERNISTA

182 THE INTERNIST'S CORNER

Nessun dorma

"No es importante tirar una estructura, sino saber qué hacer con los escombros"

MAFALDA

La transformación de la extinta Asociación de Medicina Interna de México en Colegio de Medicina Interna de México tiene implicaciones y trascendencias que aún no hemos identificado, mucho menos asimilado.

El cambio ha sido valorado desde diferentes ángulos, con diversas intenciones y conclusiones. Intentar analizarlas, explicarlas, justificarlas o corregirlas pudiera convertirse en un estéril y distractor ejercicio, especialmente si consideramos el camino por andar.

El escenario puede resumirse en una frase y dos componentes: "la comunidad y la tarea colectiva".

Me alejo intencionalmente del tema, en espera de generar alguna reflexión en quien atiende estas líneas, para ocuparme de su título y la cita que le calza.

La bella pieza de Giacomo Puccini en su postrer obra "Turandot", combinada con una figura infantil de animación, que no raramente tiene un fondo reflexivo, ocupan aquí tareas complementarias.

¡Que nadie duerma,

Mientras reestructuramos!

Retomo nuestro tema, la edificación de "la comunidad", con los mismos elementos esenciales de la AMIM (los elementos humanos), pero con una "tarea colectiva" diferente.

De no aceptarse tal, entonces ... ¿para qué el cambio? ¿Sólo nominativo?...

No.

En el espectro de las agrupaciones sociales, los "Colegios" de profesionistas se distinguen claramente de las asociaciones, por la ineludible calificación y re-

gistro gubernamental de sus integrantes "colegiados", como dice la ley "con efectos de patente".

Esencia, componente constitutivo, fuerza, uniformidad, solidez, el bien saber... y "bien documentado con efectos de patente", aporta a las acciones, opiniones y posiciones del Colegio una fuerza que nunca antes había tenido.

Al proceder la colegiación de la AMIM surgió una falsa imagen, exigente, limitante acaso excluyente, pero no se ha reflexionado en los otros aspectos.

Una revisión gruesa de la afiliación pudiera parecer como una merma de la misma, pero una revisión más puntual ofrecerá nuevos ángulos que invito a ustedes a revisar:

La colegiación implica objetivización, modernización y redefinición de metas.

El Colegio de Medicina Interna de México debe ser un ente grande, sumamente incluyente dentro de sus normas, accesible, moderno, útil en términos del colegiado, pero más en términos sociales y muy especialmente bien relacionado, es decir, bien comunicado, en términos de receptor y de emisor.

Estructuramos "la comunidad", cambiamos los criterios de admisión y se revalora el documento gubernamental (oficial) de la cédula de especialista. La Ley dice que, para efectos de "patente", se define patente como: "testimonio que acredita una cualidad o mérito".

Aparece aquí nuestro reto "Que nadie duerma hasta colocar cada pieza en el mejor lugar posible".

Modulamos la estructura con las valiosas piezas humanas amalgamadas por el precedente común denominador "el bien saber", no es una cuestión limitante ni excluyente, es el contar con una homogeneidad que ofrezca solidez.

Pero esta reestructura no justifica *per se* la colegiación, aparece "la tarea colectiva".

Se supera la posición de organización de actividades científicas y aglutinador de filiales a fines mucho más trascendentales.

Ordenamos prioridades, la educación es muy importante, pero también la solidez que ofrece la uniformidad, la obligación moral de adoptar y emitir posiciones nacionales en los temas propios del Colegio, marcar expresa, y ampliamente, los criterios bioéticos necesarios, generar investigación, evaluar y proponer mejoras en los programas de educación, hacer atractiva la medicina interna para todos los médicos, acceder al enfermo y a la comunidad y servirles con excelencia, tal como se educa.

En este escenario esperamos un Colegio más activo, con presencia y peso en sus opiniones, con propuestas que a nivel legislativo, gubernamental, institucional, educativo, llegue a trascender en este país tan necesitado de participación sólida.

Sintetizamos el bien saber, con el bien hacer.

Juan José Espinosa Reynoso
Secretario General del CMIM

Características clínicas, metabólicas y vasculares de pacientes prehipertensos

Sonia María López Correa,* Jaime Carranza Madrigal*

RESUMEN

Antecedentes: la aparición del grupo de prehipertensión en la clasificación del JNC-VII se ha justificado con la intención de no considerar a estos sujetos como normales, sino evaluar su riesgo cardiovascular de manera integral.

Objetivo: determinar las características clínicas, metabólicas y vasculares de los prehipertensos de nuestro medio comparados con sujetos normotensos.

Pacientes y método: se identificaron 71 pacientes prehipertensos y 83 normotensos y se les registraron: sexo, edad, peso, talla, IMC, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y sus tratamientos, química sanguínea, glucemia en ayunas y posprandial, insulina en ayunas, perfil de lípidos, microalbuminuria, cintura. Se calculó la resistencia a la insulina mediante el Homeostatic Method Assessment (HOMA). Se midieron con ultrasonido vascular el espesor de la íntima media carotídea (I-MC) a un centímetro de su bifurcación y se evaluó la función endotelial midiendo el calibre de la arteria humeral antes y después de estimular mecánicamente su endotelio.

Resultados: el 41% de los hipertensos y 34.6% de los prehipertensos fueron hombres, las diferencias principales entre hipertensos y prehipertensos fueron: edad 51.4 ± 13.7 y 44.6 ± 14.2 , IMC 28.3 ± 4.5 y 26.8 ± 4.9 , cintura 95.8 ± 10.9 y 89.7 ± 12.6 cm, HOMA 3.51 ± 2.1 y 2.6 ± 2.2 , ácido úrico 5.65 ± 6.09 y 3.6 ± 1.5 mg/dL, C-HDL 48.2 ± 15.3 y 55.1 ± 25.5 mg/dL, C-LDL 113.4 ± 33.4 y 127.7 ± 43 mg/dL, todas significativas ($p < 0.05$). Los pacientes hipertensos respecto de los prehipertensos tuvieron resistencia a la insulina (RI) 65.2 vs 44.8%, hipertrigliceridemia 46 vs 41.7%, hipoalfoalipoproteinemia 34 vs 29.4%, microalbuminuria 13.5 vs 10%, síndrome metabólico por los criterios del NCEP 21.7 vs 13.7% todos significativos ($p < 0.05$). El índice de masa corporal fue de 0.67 mm en los hipertensos y de 0.53 mm en los prehipertensos ($p < 0.05$), la dilatación endotelio-dependiente de la humeral fue del 16.05% en los hipertensos y del 20.2% en los prehipertensos ($p < 0.05$).

Conclusiones: el grupo de pacientes hipertensos parece ser un estado intermedio en el camino hacia la diabetes mellitus y episodios cardiovasculares vía el síndrome metabólico, con resistencia a la insulina y disfunción endotelial.

Palabras clave: función endotelial, prehipertensión, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: The appearance of the prehypertension group in the classification of the JNC-VII has been justified on the basis of not considering these subjects as normal but evaluating its cardiovascular risk in an integral way.

Objective: To determine the clinical, metabolic and vascular characteristics of the prehypertensive (PH) subjects in comparison with normotensive (NT) ones.

Patients and method: Seventy-one PH and 83 NT were detected and they were featured for: sex, age, weight, height, BMI, record of cardiovascular risk factors, comorbidities and their treatments, clinical chemistry, fasting and postprandial glycemia, fasting insulin, lipid profile, microalbuminuria and waist perimeter. The insulin resistance was calculated by means of the Homeostatic Method Assessment (HOMA). They were measured with vascular ultrasound the carotid intima-media thickness to a centimeter of their bifurcation and the endothelial function was evaluated through measuring the caliber of the humeral artery before and after mechanic stimulation of the endothelium.

Results: Forty-one percent of the PH and 34.6% of the NT were men, the main differences between PH and NT were: age 51.4 ± 13.7 and 44.6 ± 14.2 , BMI 28.3 ± 4.5 and 26.8 ± 4.9 , waist 95.8 ± 10.9 and 89.7 ± 12.6 cm, HOMA 3.51 ± 2.1 and 2.6 ± 2.2 , uric acid 5.65 ± 6.09 and 3.6 ± 1.5 mg/dL, C-HDL 48.2 ± 15.3 and 55.1 ± 25.5 mg/dL, C-LDL 113.4 ± 33.4 and 127.7 ± 43 mg/dL, all significant ones ($p < 0.05$). The PH regarding the NT had resistance to the insulin (RI) 65.2 vs 44.8%, hypertriglyceridemia 46 vs 41.7%, hypoalfoalipoproteinemia 34 vs 29.4%, microalbuminuria 13.5 vs 10%, metabolic syndrome for the criteria of the NCEP 21.7 vs 13.7% all significant ones ($p < 0.05$). The BMI was of 0.67 mm in PH and of 0.53 mm in NT ($p < 0.05$), the endothelium-dependent dilation of the humeral was of 16.05% in PH and of 20.2% in NT ($p < 0.05$).

Conclusions: The group of PH seems to be an interim statement in the road toward the diabetes mellitus and cardiovascular events via the metabolic syndrome, with RI and endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, insulin resistance, metabolic syndrome, prehypertension.

Desde la aparición del VII Informe del Comité Nacional Conjunto (JNC VII) para la detección, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial^{1,2} se ha discutido la nueva clasificación en la que se incluye un grupo denominado prehipertensión, con cifras entre 120-139 mmHg de presión arterial sistólica y 80-89 mmHg de presión arterial diastólica. La justificación del JNC VII para establecer este nuevo grupo en la clasificación es la de llamar la atención del médico de primer contacto para que en esos sujetos se ponga atención y se corrijan algunos trastornos metabólicos, como: sobrepeso, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y las dislipidemias, así como malos hábitos: tabaquismo y sedentarismo para no considerar a esta población como "normal" sino que reciba una atención dirigida a resolver de manera adecuada otros problemas de salud.

En nuestro medio no existen datos acerca de las características clínicas, metabólicas, y mucho menos de la sensibilidad a la insulina y condiciones vasculares de los pacientes prehipertensos que acuden a nuestras unidades de salud. Por lo tanto, se identificó a todos los pacientes con cifras de presión arterial en los límites de prehipertensión que acudieron a la Clínica Cardiometabólica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, y se les determinaron sus rasgos clínicos, metabólicos y vasculares en comparación con un grupo de sujetos normotensos diagnosticados en la clínica.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron 71 pacientes prehipertensos y 83 normotensos luego del seguimiento diagnóstico de la presión arterial por lo menos durante tres días distintos con un esfigmomanómetro electrónico marca Omrom 705 IT,

* Clínica Cardiometabólica, Clínica Médica Universitaria, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tel.: (01-443) 3121-148. Fax: (01-443) 3150-218. E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

de acuerdo con los lineamientos internacionales establecidos.^{3,4}

Características clínicas. Se registraron: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares y personales de factores de riesgo cardiovascular, enfermedades concomitantes y sus tratamientos.

Características metabólicas. Se les determinaron glucemia en ayunas y de dos horas posprandial, insulina en ayunas, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad [HDL] y colesterol de lipoproteínas de baja densidad [LDL]) y detección de microalbuminuria; se les midió el perímetro de la cintura, en el punto intermedio entre el borde costal y la cresta iliaca. Se calculó la resistencia a la insulina mediante el método HOMA (Homeostatic Method Assessment).⁵

Características vasculares. Mediante ultrasonografía Doppler de alta resolución se midió el espesor de la íntima media carotídea a un centímetro de la bifurcación de la arteria carótida primitiva⁶ y se evaluó la vasodilatación dependiente de flujo con la medición del calibre de la arteria humeral antes y después de estimular mecánicamente el endotelio vascular, tal y como se describe en las guías del Colegio Americano de Cardiología.⁷

Análisis estadístico. Se realizó un análisis de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Para comparar las características entre los prehipertensos y los normotensos se aplicaron la prueba de la *t* de Student no pareada, y la prueba de la *ji* al cuadrado en función del tipo de la variable analizada.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran las características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio, ahí se aprecia que los prehipertensos eran de edad superior a los controles; además, su peso y el IMC también eran mayores. El número de prehipertensos con diagnóstico previo de hipertensión arterial o que recibieron algún antihipertensivo fue mayor que en los controles.

El cuadro 2 expresa las características cardiometabólicas de los pacientes; ahí se observa que los prehipertensos tienen un perímetro de cintura mayor que los sujetos controles. Obviamente, los niveles de presión arterial también fueron superiores en ese grupo, con un nivel de frecuencia cardiaca inferior. En

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes

Característica	Prehipertensos	Controles
Sexo n (%)	M 30 (41)/F 43(59)	M 28(34.6)/F 53 (65.4)
Edad (media y DE)	51.4±13.7*	44.6±14.2
Peso	74.7±16.08*	68.2±12.6
Talla	1.61±0.10	1.59±0.078
IMC	28.3±4.5*	26.8±4.9
Sobrepeso	53 (74.6)	58 (71.6)
Diagnóstico previo de hipertensión arterial	24 (32.8)*	15 (18.5)
Antecedentes familiares de hipertensión arterial	45 (61.6)	49 (60.4)
Antecedentes familiares de ECV Prem.	20 (27.3)	18 (22.2)
Antecedentes familiares de diabetes mellitus	43 (58.9)	55 (67.9)
Tabaco	36 (49.3)	33 (40.7)
Alcohol	37 (50.6)	40 (49.3)
Café	52 (71.2)	56 (69.1)
Diabetes	18 (24.6)	17 (20.9)
Trat. previo de hipertensión arterial	18 (24.6)*	12 (14.8)

* p< 0.05 vs controles. ECV Prem.: episodios cardiovasculares prematuros.

Cuadro 2. Características cardiometabólicas de los pacientes

Característica	Prehipertensos	Controles
Cintura	95.8±10.9*	89.7±12.6
Tensión arterial sistólica	127.8±5.2*	108.3±7.5
Tensión arterial diastólica	75.5±7.4*	67.5±6.6
Frecuencia cardiaca	73.1±9.4*	77.2±10.7
Glucemia en ayuno	103.7±31.6	100.7±37.2
Glucemia posprandial	124.2±72.05	108.1±63.2
Insulina	14.3±9.4	11.1±9.1
HOMA	3.51±2.1*	2.6±2.2
Ácido úrico	5.65±6.09*	3.6±1.5
Colesterol total	196.8±37.5	179.3±66.3
Triglicéridos	167.4±83.1	139.4±99
C-HDL	48.2±15.3*	55.1±25.5
C-LDL	113.4±33.4*	127.7±43

* p< 0.05 vs controles.

48 (67.6%) de los casos de prehipertensión, la presión arterial sistólica fue la única aumentada, mientras que la elevación aislada de la presión arterial diastólica se encontró en tres casos (4.2%) y en los 20 restantes (28.1%) hubo elevación tanto de la sistólica como de la diastólica. Aunque se aprecia una tendencia en las concentraciones de glucosa a ser mayor en los pacientes prehipertensos, esto no alcanzó significación estadística. Sin embargo, al calcular el HOMA éste fue

significativamente mayor en los prehipertensos, lo mismo ocurrió con las concentraciones de ácido úrico. Por el contrario, las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) fueron inferiores en este grupo de pacientes.

La figura 1 ilustra cómo los indicadores del síndrome metabólico relacionados con el perfil de lípidos y la frecuencia de microalbuminuria tuvieron una prevalencia mayor en los prehipertensos que en los controles. Así mismo la frecuencia de resistencia a la insulina y del síndrome metabólico, diagnosticado por los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁸ fue mayor en los pacientes prehipertensos.

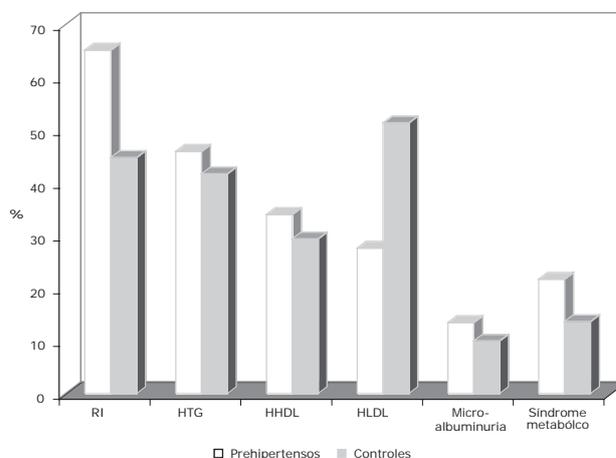
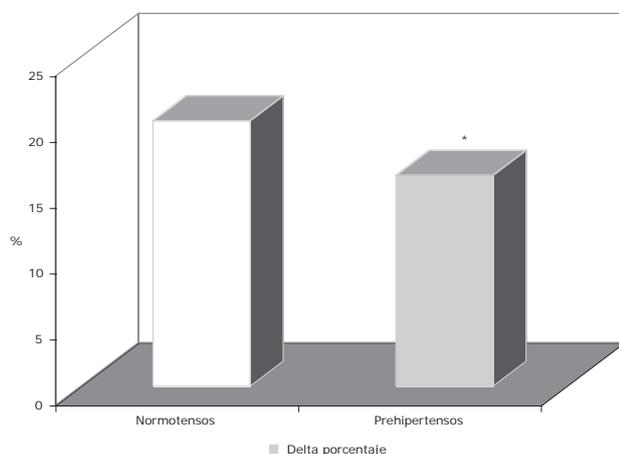
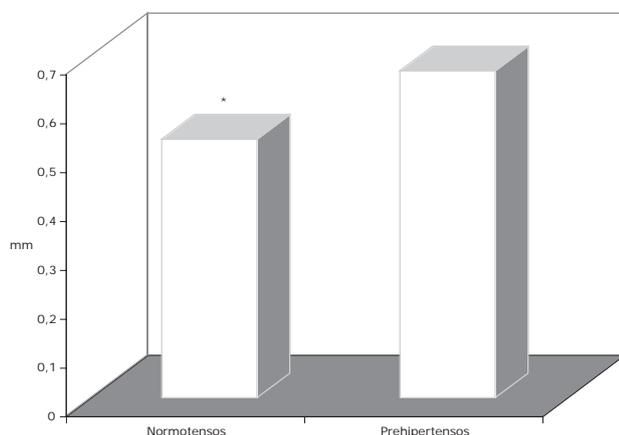


Figura 1. Indicadores metabólicos. RI: resistencia a la insulina; HTG: hipertrigliceridemia; HHDL: hipoalfalipoproteinemia; HLDL: hipercolesterolemia; SM: síndrome metabólico.

En el cuadro 3 se observan las características vasculares funcionales y estructurales de los pacientes incluidos en el estudio. Ahí se aprecia que no hubo diferencias en el diámetro de la arteria humeral ni antes ni después del estímulo endotelial entre prehipertensos y controles; sin embargo, al analizar la respuesta de la arteria humeral al estímulo endotelial, expresada como porcentaje de cambio en su diámetro, se observó que los prehipertensos tienen una vasodilatación dependiente de flujo significativamente menor que los pacientes controles (figura 2). De igual manera, el espesor de la íntima media carotídea fue significativamente mayor en los pacientes prehipertensos (figura 3).

Cuadro 3. Características vasculares de los pacientes

Característica	Prehipertensos	Controles
Diámetro humeral pre-estimulación	3.6±0.97 mm	3.2±0.53 mm
Diámetro humeral posestimulación	4.2±0.80 mm	3.8±0.6 mm
Espesor de la íntima media carotídea	0.67±0.22 mm*	0.53±0.15 mm

* $p < 0.05$ vs controles.**Figura 2.** Vasodilatación dependiente de flujo expresada como porcentaje de dilatación de la arteria humeral. * = $p < 0.05$.**Figura 3.** Espesor de la íntima-media carotídea. * = $p < 0.05$.

DISCUSIÓN

En este informe se muestra que el grupo de los prehipertensos tuvo una edad superior a la del grupo de

controles, y a la edad promedio de la muestra nacional evaluada en la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000)⁹ y superior a la del grupo de hipertensos de la misma encuesta. Nuestros pacientes tuvieron un IMC promedio superior al de la ENSA 2000 y al del Estudio de las Seis Ciudades¹⁰ (27.1 y 27.9 respectivamente), en índices francos de obesidad para nuestra población. Mientras que los normotensos más jóvenes tuvieron un IMC menor, pero en niveles de sobrepeso, el porcentaje de sujetos con $IMC \geq 25$ en nuestro estudio, aunque fue superior al 50% en ambos grupos, se encontró por debajo del 62% informado en la ENSA 2000, y del 74.3% informado en el Estudio de las Seis Ciudades, lo cual sugiere que es simplemente el curso natural de los años lo que favorece el incremento del peso corporal.

Llama la atención el hecho de que una tercera parte de los prehipertensos y una quinta parte de los normotensos ya habían sido catalogados como hipertensos por algún médico y habían recibido tratamiento farmacológico. Esto debe alertar a los criterios diagnósticos de hipertensión que se aplican en nuestro medio y que llevan con mucha frecuencia a diagnósticos erróneos.

Tanto en los prehipertensos como en los controles existe una amplia información de los antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, de manera que 60% tenían antecedentes de hipertensión, una quinta parte de episodios cardiovasculares prematuros y prácticamente más de la mitad diabetes en la familia.

El tabaquismo es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y para diabetes, superior al 40%, mayor que el 36.6% informado en la ENSA 2000 y el 25.4% del Estudio de las Seis Ciudades. La mitad de los sujetos estudiados prehipertensos y normotensos tenían algún grado de ingestión de alcohol.

Una cuarta parte de los prehipertensos y una quinta parte de los normotensos tenían como comorbilidad diabetes mellitus, superior al 16.4% de los pacientes hipertensos con diabetes informado en la ENSA 2000, y al 10.7% de la población general identificados en la ENSA 2000 y en el Estudio de las Seis Ciudades, esto quizá refleje mayor grado de enfermedades metabólicas en nuestra población, independientemente del nivel de presión arterial, aunque es probable que esto esté influido por el hecho de que el nuestro no es un estudio epidemiológico, sino un registro de

pacientes que espontáneamente acudían a nuestra unidad a revisión, algunos de los cuales eran diabéticos conocidos.

Son notables las diferentes frecuencias de resistencia a la insulina, medida por HOMA, entre los prehipertensos y los normotensos, y el hecho de que aun en estos últimos la frecuencia es elevada. Este parámetro es muy superior en prevalencia al diagnóstico clínico del síndrome metabólico por los criterios del NCEP en ambos grupos estudiados. Esto sugiere que tal vez la exactitud de estos criterios para detectar resistencia a la insulina en nuestra población no es tan alta como se cree y merece ser estudiada.

Llama la atención el perfil de lípidos de nuestros pacientes estudiados, ya que si bien la frecuencia de hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia son como era de esperarse, superiores en los prehipertensos que en los normotensos, también se aprecia que las concentraciones de C-LDL son inferiores en los primeros, lo que aparentemente sugeriría una ventaja, pero más bien puede reflejar el patrón de dislipidemia típico del síndrome metabólico,¹¹ en el que conforme las concentraciones de triglicéridos aumentan, el patrón de LDL se transforma en pequeñas y densas que ceden colesterol a las partículas ricas en triglicéridos, lo que reduce las concentraciones del C-LDL calculado.

También se encontró una frecuencia de microalbuminuria superior al 10% en ambos grupos, lo que sugiere un marcador de disfunción endotelial, información que coincide con el 14.2 y 16.6% de disfunción endotelial detectada por ultrasonido de la arteria humeral en prehipertensos y normotensos, respectivamente. Esto indica que la disfunción del endotelio vascular, otro rasgo fisiopatogénico del síndrome metabólico, es común en ambos grupos, pero lo es en menor grado que la resistencia a la insulina.

El espesor de la íntima-media carotídea, un marcador de aterosclerosis, es superior en los prehipertensos y aunque el valor promedio en ambos grupos es inferior a 0.8 mm, valor considerado como límite de normalidad, 15.3% de los normotensos y 20% de los prehipertensos tenían valores de aterosclerosis franca, lo que indica que el daño estructural vascular está presente de manera importante en las dos poblaciones estudiadas.

Al no ser poblaciones equiparables en cuanto a edad y sobre todo en adiposidad central, no es posible atribuir a las diferencias en la presión arterial las distintas frecuencias de enfermedades metabólicas y vasculares encontradas. Sin embargo, es de notar que los dos grupos son poblaciones con múltiples indicadores de alto riesgo vascular, por lo que la clasificación de prehipertensos del JNC-VII es de muy limitada utilidad para discriminar el riesgo cardiovascular de nuestra población, lo cual requiere una evaluación completa y cuidadosa, independientemente de la presión arterial.

CONCLUSIÓN

El estado de prehipertensión parece ser una etapa de transición en el camino hacia la diabetes mellitus y episodios cardiovasculares vía el síndrome metabólico con resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Incluso en el grupo de normotensas existe un alto porcentaje de sujetos con alteraciones metabólicas y vasculares, por lo que la sola presión arterial "normal" no descarta la resistencia a la insulina, ni la disfunción o el daño vascular.

REFERENCIAS

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
3. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1110-14.
4. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1167-70.
5. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *JCEM* 2001;86:5457-64.
6. Pollex RL, Spende JD, House AA, Fenster A, et al. A comparison of ultrasound measurements to assess carotid atherosclerosis development in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:15.
7. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.

8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* published online Sep 12, 2005.
9. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelin-Hernández G, Grupo ENSA 2000, Sánchez-Castillo C y otros. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Inst Cardiol Mex* 2003;73(1):62-77.
10. Lara A, González A, Chassin OA, Arceo M, et al. Herramientas para predecir el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles: un análisis más del Estudio de las Seis Ciudades en México. *Med Int Mex* 2005;21:266-72.
11. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.

Medicina interna "on call" 4ª ed.

736 pág. 11.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5874-7

AUTOR: HAIST, S. Professor of Medicine and Residency Program Director, Department of Internal Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky.

Como parte de la serie "on call", cuyo propósito es conformar una colección de referencia rápida y a la mano para el tratamiento de las enfermedades más comunes en la medicina, esta edición realizada por el Dr. Haist, del Centro Médico de la Universidad de Kentucky, presenta una revisión completa de la evaluación inicial y tratamiento de más de 60 de los problemas más frecuentes que se ven a diario en las guardias de medicina interna.

Su formato de guardia único está organizado para tener acceso rápido a la información esencial que se requiere para tratar a los pacientes de manera eficiente, desde los problemas más comunes de la guardia con respecto a las pruebas diagnósticas, hasta las opciones terapéuticas más modernas. Incluye además una guía esencial para la interpretación de pruebas de laboratorio y procedimientos clínicos, así como una referencia rápida a los medicamentos más usuales, incluyendo fármacos genéricos, vitaminas, minerales y productos naturales, tanto para su uso como para su detección en casos de pacientes que toman varios medicamentos. Un libro esencial y de constante consulta que debe estar en cualquier momento de la guardia, en el consultorio y en su bata.

CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica

720 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5480-6

AUTORES: PAPADAKIS, A. M. Professor of Clinical Medicine; Associate Dean for Students Affairs, School of Medicine, University of California, San Francisco. McPHEE, J. S. Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco.

Obtener información fidedigna y rápida en el momento oportuno es un elemento indispensable en la práctica clínica, por lo que **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica** brinda soluciones inmediatas al reto que representan los problemas del ejercicio clínico y hospitalario, proporcionando respuestas clínicas autorizadas extraídas de una de las fuentes de información médica más fiables: *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*.

Cuando se requiere información diagnóstica y opciones de tratamiento precisas de más de 850 trastornos en una publicación manejable en cualquier circunstancia, la elección es **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica**.

Incluye además un índice diagnóstico único y de gran utilidad que relaciona el diagnóstico diferencial de más de 400 síntomas y signos, y consejos rápidos respecto a cuándo ingresar y remitir a los pacientes.

Los pasos clínicos, diagnósticos diferenciales y opciones terapéuticas, guía para seleccionar pruebas de laboratorio y estudios de imágenes forman parte de esas decisiones diarias que todo médico enfrenta en el momento de la consulta y con **CURRENT CONSULT: MEDICINE** el reto de la práctica clínica se vuelve una oportunidad para mejorar la salud de nuestros pacientes.



Estudio de equivalencia entre dinitrato de isosorbide sublingual y nifedipina sublingual para el control de la urgencia hipertensiva

Jesús Alfonso Martínez Mendoza,* Víctor Manuel Velasco Rodríguez,** Carlos Gerardo Esquivel Molina,*** Lucio Chávez Landeros****

RESUMEN

Objetivo: determinar que el dinitrato de isosorbide es igual que la nifedipina cuando se administran en forma sublingual para el control de la urgencia hipertensiva.

Pacientes y métodos: ensayo de equivalencia ciego que se realizó en el Hospital General de Zona núm. 16 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Torreón, Coahuila. Participaron los servicios de urgencias y medicina interna de enero a septiembre del 2001. Se incluyeron 60 pacientes con criterios de urgencia hipertensiva con presión arterial media de 130 mmHg o mayor y dos síntomas menores y se dividieron en forma aleatoria en dos grupos de 30. A un grupo se le administró dinitrato de isosorbide y al otro nifedipina. A ambos grupos se les practicó electrocardiograma inicial y una hora después, monitoreo de la presión arterial cada 15 minutos la primera hora y después cada hora durante cuatro horas.

Resultados: el grupo de isosorbide tuvo reducción de la presión arterial inicial 183/114 a 130/81 mmHg ($p < 0.005$), con presión arterial media inicial de 137.8 a 97.6 mmHg. En el grupo de nifedipina la presión arterial fue de 182/112 a 123/78 mmHg ($p < 0.005$), con presión arterial media inicial de 136.7 mmHg a 92.75 mmHg. En ningún grupo se registraron efectos colaterales graves; la prueba de la ji al cuadrado no fue significativa, no hubo cambios en la frecuencia cardiaca ni hipertensión de rebote en ningún paciente.

Conclusiones: el dinitrato de isosorbide es eficaz en el tratamiento de pacientes con urgencia hipertensiva al igual que la nifedipina, aunque con mayor margen de inocuidad; por lo tanto, los donadores de óxido nítrico son una alternativa en el tratamiento de las urgencias hipertensivas.

Palabras clave: urgencia hipertensiva, dinitrato de isosorbide, nifedipina.

ABSTRACT

Objective: To determine that isosorbide dinitrate has the same efficacy than nifedipine when administered sublingually for the control of the hypertensive emergency.

Patient and methods: Blind equivalence trial done at the Zone General Hospital no. 16, from the Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, Mexico. Services of emergency and internal medicine participated from January to September, 2001. Sixty patients were included with criteria of hypertensive emergency with media blood pressure ≥ 130 mmHg and two minor symptoms; patients were divided randomly in two groups of 30. One group was given isosorbide dinitrate and the other nifedipine. In both groups initial electrocardiogram and an hour later was done, as well as monitoring of the arterial pressure every 15 minutes during the first hour and then each hour during four hours.

Results: Isosorbide group had a reduced blood pressure 183/114 to 130/81 ($p < 0.005$), with basal media blood pressure of 137.8 to 97.6 mmHg. In the nifedipine group blood pressure was of 182/112 to 123/78 mmHg ($p < 0.005$), with basal media blood pressure of 136.7 to 92.75 mmHg. In any group severe side effects were recorded; chi square test was not significant; there were no changes in the heart rate or rebound hypertension in any patient.

Conclusions: Isosorbide dinitrate is effective in the treatment of patients with hypertensive emergency, as well as nifedipine; although with a higher safety margin; thus nitric oxide donors are an alternative in the treatment of hypertensive emergencies.

Key words: hypertensive emergency, isosorbide dinitrate, nifedipine.

* Médico internista, Hospital General de Zona núm.16, Centro Médico Nacional, IMSS. Torreón, Coahuila.

** Director general de investigación.

*** Médico internista.

**** Médico cardiólogo, adscrito a la unidad de cuidados coronarios, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 71, IMSS. Torreón, Coahuila.

Correspondencia: Dr. Jesús Alfonso Martínez Mendoza. Calle Bolívar 61, colonia Merced II, CP 27260, Torreón, Coahuila. E-mail: jamtzm@msn.com

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

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

La complicación aguda más frecuente de la hipertensión arterial es la crisis hipertensiva que se clasifica en urgencia y emergencia hipertensiva.¹

La urgencia hipertensiva es una elevación brusca y sostenida de la presión arterial diastólica y de la presión arterial sistólica con una presión arterial media de 130 mmHg o mayor y con signos y síntomas menores como cefalea, acúfenos, fosfenos, mareos, confusión, disnea, tercer ruido, estertores bibasales. Requiere tratamiento conservador de horas con un antihipertensivo oral o sublingual; sin embargo, puede evolucionar a urgencia hipertensiva²⁻⁴ donde existe, además, daño importante a órganos blanco como: edema de papila, encefalopatía, insuficiencia renal o infarto de miocardio.^{5,6} El fármaco más utilizado en servicios de urgencias por su eficacia es la nifedipina, que es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio y del músculo liso vascular. Su acción por vía sublingual es a los 5-10 minutos con efecto máximo a la hora y duración de 4-6 horas, reduce la presión arterial por vasodilatación periférica⁷ y puede tener efectos colaterales, como descenso brusco de la presión arterial, isquemia miocárdica y taquicardia refleja por liberación de catecolaminas. Otro fármaco utilizado por vía sublingual es el captopril, que es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que impide la formación de angiotensina II y anula los efectos vasoconstrictores de la misma, produciendo vasodilatación y reducción de la presión arterial; sin embargo, ha demostrado poca eficacia. El dinitrato de isosorbide está indicado en cardiopatía isquémica y es un vasodilatador donador de óxido nítrico con reducción secundaria de la presión arterial. Cuando se coloca debajo de la lengua su acción se inicia a los cinco minutos y su efecto dura de 2 a 3 horas y en forma oral hasta seis horas.^{8,9}

Los estudios recientes han demostrado que su acción se inicia a los cinco minutos de haberse administrado en aerosol;¹⁰⁻¹⁴ además, reduce el flujo sistólico y diastólico, por lo que favorece la oxigenación miocárdica.¹⁵

Esta investigación se efectuó con el propósito de evaluar un tratamiento alternativo por vía sublingual entre nifedipina y un donador de óxido nítrico en la urgencia hipertensiva por sus manifestaciones clínicas y riesgo de emergencia hipertensiva.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio de equivalencia calculando una desviación estándar igual a cinco y aceptando como equivalencia una diferencia no mayor de 4 mmHg de acuerdo con la fórmula: $N = 2\sigma^2(Z\alpha + Z\beta)^2 / \epsilon^2$ según Velasco y colaboradores,¹⁶ con tamaño de muestra calculado de 23 por grupo.

Previas aprobaciones del proyecto por parte del comité de ética local y de los pacientes con carta de consentimiento informado, se evaluaron 60 pacientes con criterios de urgencia hipertensiva: presión arterial mayor de 130 mmHg y al menos dos síntomas menores: cefalea, acúfenos, fosfenos, disnea, mareos, confusión, tercer ruido y estertores bibasales.

Se excluyó a los pacientes mayores de 80 años de edad, con antecedentes de infarto, insuficiencia hepática o renal y abuso de alcohol o psicotrópicos.

Los pacientes se dividieron al azar por bloques en dos grupos de 30 pacientes cada uno. Al grupo A se le administró dinitrato de isosorbide sublingual a la dosis de 5 mg en aplicación inicial y una segunda dosis sólo en caso de presión arterial menor del 15% postratamiento. El grupo B se trató con nifedipina a la dosis de 10 mg en una sola aplicación.

La presión arterial se registró con esfigmomanómetro de mercurio previamente calibrado, con registro inicial y luego cada 15 minutos la primera hora, y posteriormente cada hora, hasta completar cuatro. En todos los casos el personal que registró las mediciones de presión arterial desconocía el grupo al que pertenecía el paciente, ningún paciente recibió otro fármaco antihipertensivo durante el estudio. En ambos grupos se realizó electrocardiograma inicial, de control y postratamiento. Se consideró como respuesta la disminución de las cifras de la presión arterial media superior al 15%. La presión arterial media se determinó con la fórmula: presión arterial media = 2 (diastólica) + sistólica / 3. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de la *t* de Student para diferencias de medias en muestras independientes y en muestras relacionadas. Para efectos colaterales con la prueba de la *ji* al cuadrado. El intervalo de confianza fue del 95%, con alfa de .05 y beta de .80. Se usó paquete estadístico SPSS V10. Microsoft office 2003.

RESULTADOS

Las características demográficas de ambos grupos se describen en el cuadro 1, predomina el género femenino en dos y tres veces en relación con el masculino.

Cuadro 1. Características basales de ambos grupos

Variables	A	B	p
Edad	54.7±16.4	55.8±12.7	0.789
Género H/M*	10/20	7/23	0.202
Hipertensión arterial sistémica**	24	27	0.118
Cefalea	17	20	0.557
Mareos	20	13	0.094
Fosfenos	20	13	0.094
Disnea	10	10	0.778

*Género H/M= hombre-mujer, **= antecedente de hipertensión arterial sistémica.

Las presiones arteriales pretratamiento y postratamiento analizadas intergrupalmente por medio de la prueba de la *t* pareada (cuadro 2), se redujeron y mantuvieron en límites normales con ambos tratamientos, razón por la que se consideran eficaces, con inicio de acción a los 180 minutos (cuadro 3).

Cuadro 2. Presiones iniciales y finales, *t* pareada.

Variables	Grupo A			Grupo B		
	Inicial (ES)	Final (ES)	p	Inicial (ES)	Final (ES)	p
Sistólica	184±19.1 (3.48)	129±9.8 (1.78)	0.000*	182±18.6 (3.32)	123±8.5 (1.55)	0.000*
Diastólica	114±6.5 (1.18)	81.20±7.1 (1.29)	0.000*	113±5.9 (1.0)	80.2±5.7 (1.04)	0.000*
Presión arterial media	137±6.4 (1.16)	96.7±4.9 (0.89)	0.000*	136±7.4 (1.35)	94.2±5.6 (1.02)	0.000*

Grupo A = isosorbide, grupo B = nifedipina, * = estadísticamente significativa.

Cuadro 3. Diferencias de medias en presión arterial media

Tiempo*	Diferencia de medias	t	p
0	1.130	0.496	0.622
15	-0.715	0.283	0.778
30	1.705	0.615	0.542
45	5.558	2.030	0.490
60	6.110	2.300	0.260
120	3.415	1.550	0.129
180	4.560	2.550	0.015**
240	4.855	2.960	0.005**

*= Tiempo en minutos, ** estadísticamente significativo.

La reducción de la presión arterial media en el grupo de isosorbide fue del 29.4% y en el grupo de nifedipina del 32.3% (cuadro 1). Al realizar diferencias de medias y muestras independientes, no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos (cuadro 4). Los efectos colaterales en el grupo de isosorbide fueron: seis pacientes cefalea y en el grupo de nifedipina siete pacientes cefalea y dos con vómitos. En ambos grupos el electrocardiograma inicial y de control no mostró datos de isquemia o lesión y la prueba de la *ji* al cuadrado para efectos colaterales no fue significativa.

Cuadro 4. Prueba *t* de muestras independientes

	Grupo A	Grupo B	p
Presión arterial inicial	Medias [‡]	Medias [‡]	
Sistólica	181.3	183.2	0.730
Diastólica	114.2	113.1	0.539
Presión arterial media	136.8	136.6	0.879
Presión arterial final			
Sistólica	156.8	129.8	0.372
Diastólica	81.2	79.2	0.242
Presión arterial media	96.6	79.2	0.080

[‡] = medias en mmHg.

DISCUSIÓN

Algunos autores han demostrado la eficacia e inocuidad de los donadores de óxido nítrico en forma de aerosol o en tabletas, como el dinitrato de isosorbide o la nitroglicerina, que se han utilizado en pacientes con emergencia hipertensiva, incluso en adultos mayores,¹⁷⁻²¹ en quienes se ha demostrado un control efectivo e inocuo de la presión arterial. En la Encuesta Nacional de Salud 2000 se reporta una prevalencia de hipertensión arterial del 30% con 10% o menos de

estos pacientes que tienen un control adecuado de la presión arterial; 60% de estas personas desconocían que tenían hipertensión,^{22,23} aunque el control de la crisis hipertensiva en su forma clínica de urgencia debe ser conservadora con control en horas, e incluso días; sin embargo, es importante anotar lo informado por diversos autores donde la incidencia en los servicios de urgencias de la crisis hipertensiva es del 1 al 2% y el 60% corresponde a la urgencia hipertensiva y el 40% a emergencia.²⁴⁻²⁶ Puede haber aumentos modestos de la presión arterial, incluso agudos y llegar a producir daño a un órgano blanco (tolerabilidad-variabilidad biológica), por lo que es importante un control adecuado y oportuno de la crisis hipertensiva. Los donadores de óxido nítrico son eficaces e inoctrinos para el control de la crisis hipertensiva, incluso en pacientes adultos mayores con cardiopatía isquémica concomitante.

En nuestro estudio, el dinitrato de isosorbide y la nifedipina, administrados por vía sublingual fueron eficaces para el control de la urgencia hipertensiva; sin embargo, es más inocuo el dinitrato de isosorbide que la nifedipina, ya que esta última, según informes de la bibliografía tiene efectos colaterales graves, como isquemia cerebral, isquemia miocárdica y taquicardia refleja.^{11,13,27-31} En este estudio no hubo efectos colaterales graves con ambos tratamientos, sólo dos pacientes en cada grupo tuvo cefalea. La nifedipina, por sus efectos colaterales, es poco utilizada en la actualidad ya que tiene escaso margen de inocuidad, disminución del 25% de la presión arterial diastólica a cifras menores de 70 mmHg; además, se han reportado alteraciones en el electrocardiograma, lo que puede llevar a riesgo de enfermedad cardiovascular aguda o enfermedad vascular cerebral isquémica.³² En nuestro estudio no hubo antecedentes de enfermedad cardiovascular, ni alteraciones en el ECG (punto J) basal, ni antes o después de la administración de dinitrato de isosorbide o nifedipina, por lo que quizá esto sea la causa de ausencia de alteraciones en el ECG de los pacientes con urgencia hipertensiva.

CONCLUSIONES

El margen de inocuidad en la reducción de la presión arterial media de los sujetos estudiados con tratamiento a base de dinitrato de isosorbide, quizá

debe a su doble efecto: *a*) hipotensor a partir de la disminución de la precarga, con vasodilatación, descenso de la presión diastólica final en la presión intramiocárdica y en el consumo de oxígeno, y *b*) incrementa el flujo coronario por vasodilatación de las arterias epicárdicas y arteriolas, tanto en estenóticas como en normales, mejora el flujo colateral si existe, y disminuye la presión externa en las arterias localizadas en el subendocardio, favoreciendo el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio.

En este estudio el efecto esperado de la disminución de la presión arterial media fue a las tres horas (180 minutos) con las dosis utilizadas en los grupos comparados de nifedipina y dinitrato de isosorbide. En definitiva, el dinitrato de isosorbide es eficaz para el manejo de la urgencia hipertensiva, igual que la nifedipina, aunque con mayor margen de inocuidad, por lo que los donadores de óxido nítrico son una alternativa para el tratamiento de las urgencias hipertensivas.

La farmacocinética y farmacodinamia del dinitrato de isosorbide parecen ser mejores que la nifedipina en relación con sus efectos hipotensores, metabólicos y cardioprotectores ante la isquemia.^{33,34}

REFERENCIAS

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;57:2413-46.
2. Morales González JA, Gutiérrez Salinas J, García Acosta VM, Cascomunive R, y col. Urgencia y emergencia hipertensivas. *Med Int Mex* 2000;16(4):198-203.
3. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411-17.
4. Elizondo Argueta S, Sánchez Zúñiga MJ, Román López E. Hipertensión arterial sistémica. diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex* 2004;20:130-9.
5. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crisis. *Chest* 2000;118:214-27.
6. Hypertension clinical guideline. 2001. *S Afr Med J* 2001;91(2pt 2):163-72.
7. Palma Aguirre JA, Castañeda Hernández G. Nifedipina. Farmacocinética y adecuado uso terapéutico. *Rev Med IMSS* 1999; 37(1):47-58.
8. Gracia Moll M. Principles and rules of the nitrates. *Ann Cardiol Angiol* 1997; 46(7):399-05(Abstract).
9. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338(8):520-31
10. Vargas Ayala G, Rubio Guerra FA. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Med Int Mex* 1996;12(2):110-15.
11. Rubio Guerra F, Castañeda Hernández G. Valoración de tres fármacos para el manejo no parenteral de las crisis hipertensivas.

- sivas. *Med Int Mex* 1998;14(3):89-92.
12. Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G. Comparación entre captopril sublingual e isosorbide en aerosol para el manejo de las crisis hipertensivas. *Rev Mex Cardiol* 1998;9(3):81-85.
 13. Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G. Comparison between isosorbide dinitrate aerosol and nifedipine in the treatment of hypertensive emergencies. *Angiology* 1999;50(2):147-42.
 14. Vargas Ayala G, Salmerón Pérez I. Eficacia de isosorbide en aerosol en el manejo de la crisis hipertensiva de la preclamsia severa. *Ginecol Obstet Mex* 1998:316-19.
 15. Alastrair JJ. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl Med* 1998; 338(8):520-31.
 16. Velasco Rodríguez VM, Martínez Ordaz VA, Roiz Hernández J, Huazano García F, Nieves Rentería A. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. E-libro net.2003; pág: 59.
 17. Kristen R, Nelson K, Kristen D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):9-36.
 18. Bussmann WD, Kennedy P, Megden HJ, Nast HP, Rachor M. Nitroglycerin in comparison with nifedipine in patients with hypertensive crisis. *Z Kardiol* 1993; 82(1):33-37.
 19. Vargas Ayala G, Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Narváez Rivera JL, et al. Comparison between isosorbide dinitrate in aerosol and in tablet form for the treatment of hypertensive emergencies in the elderly. *Blood Press* 2000;9(5):283-86.
 20. Rubio Guerra AF, Rodríguez López L, Vargas Ayala G, Lozano Nuevo JJ, et al. Management of hypertension emergencies in elderly patients with isosorbide dinitrate aerosol. *Gac Med Mex* 2000; 136(1):17-21.
 21. Martínez Abundis E, González Ortiz M, Hernández Salazar F, Huerta J, Lucas MT. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preclamsia. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(1):39-42.
 22. Fonseca Reyes S, Parra Carrillo JZ. Diagnóstico y tratamiento de la crisis hipertensiva. *Med Int Mex* 2003;10(3):165-74.
 23. Rosas M, Pastelin G, Martínez Reding J, Herrera Acosta J, Attie A. Hipertensión Arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:134-57.
 24. Gegenhuber A, Lenz K. Hypertensive emergency and urgency. *Herz* 2004;28(8):717-24.
 25. Martin JF, Higashiyama E, García E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(2):125-30.
 26. Rodríguez Cerrillo M, Mateos Hernández P, Fernández Pinilla C, Martell Claros N, Luque Otero M. Hypertensive crisis: Prevalence and clinical aspects. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):255-58.
 27. Furberg CD, Pasty BM. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92(5):1326-30.
 28. Grosman E, Messerli FH. Should a moratorium be placed on nifedipine capsules in hypertensive emergencies and pseudoemergences? *JAMA* 1996;276:1328-31.
 29. Grosman E, Messerli FH. Calcium antagonist in cardiovascular disease. Necessary controversy but an unnecessary panic. *Am J Med* 1997.
 30. Gemeci K, Karakoc Y, Erosoy A, Baran I, et al. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hypertensive crisis. *Int J Angiol* 1999;8(3):147-49.
 31. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2002;17(12):937-45.
 32. Meter AM, Henry LE, William BW. Hypertension & Related disorders. New York: Mosby, 2003;pp:17-110.
 33. Darryl YS, Janine V. Cuidados intensivos. Diagnóstico y tratamiento. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;pp:118.
 34. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Manual de Urgencias Cardiovasculares. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;pp:310-14.

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 a nuestra dirección

www.cmim.org

Neuralgia del trigémino secundaria a herpes zoster

Carlos Gerardo Esquivel Molina,* Heriberto Apolinar Alemán,** Lourdes Cabral Álvarez,*** Enrique Barbachano Rodríguez,**** Juan Pedro Ayala Limones,¹ Víctor Manuel Velasco Rodríguez,² Jesús Alfonso Martínez Mendoza³

RESUMEN

Antecedentes: la causa del herpes zoster en el hemicráneo con afectación del nervio trigémino es por la reactivación del virus de la varicela en pacientes con antecedentes de varicela y con factores de riesgo o predisponentes. El dolor agudo puede aliviarse espontáneamente, pero queda la secuela de la infección. El dolor crónico, conocido como neuralgia postherpética, puede aparecer hasta en 15% de los pacientes. Afecta al nervio trigémino en la segunda y tercera ramas, raramente en la primera y no suele ser bilateral.

Objetivo: evaluar la eficacia de los analgésicos tipo AINEs, antidepresivos y placebo, en un solo paciente con neuralgia postherpética de la primera rama derecha del trigémino, resistente al tratamiento médico.

Paciente y método: hombre de 34 años de edad, con VIH positivo y hepatitis C. En un ensayo clínico aleatorizado $n = 1$ se ensayaron cuatro fármacos administrados por vía oral: acetaminofén 250 mg, sertralina 25 mg, amitriptilina 12.5 mg y placebo cada 24 horas, durante cuatro semanas cada uno. Análisis estadístico: prueba de la t de Student pareada. Paquete estadístico SPSS y 10. Microsoft Office 2003.

Resultados: el par placebo-amitriptilina, media 1.3036 con IC 95% (.8166-1.7905) $t=5.365$ $gl=55$ $p=0.00$, par 5 amitriptilina-sertralina, media 1.1429 IC 95% (1.5805-0.7053) $t=5.234$ $gl=55$ $p=0.000$.

Conclusión: en este paciente este tipo de esquema puede considerarse eficaz para disminuir la neuralgia del trigémino. Los resultados se inclinan a la amitriptilina en eficacia clínica y significación estadística.

Palabras clave: neuralgia del trigémino, analgésicos, antidepresivos, ensayo clínico aleatorizado $n=1$.

ABSTRACT

Background: The hemicrania herpes zoster with trigeminal nerve affection is due to the virus reactivation of the chickenpox in patients with chickenpox history and risk or predisposing factors. Acute pain may be alleviated spontaneously, but the infection sequela may persist. Chronic pain, known as postherpetic neuralgia, may appear in 15% of patients. It affects trigeminal nerve in second and third branches, it is rare in the first one and, in general, it is not bilateral.

Objective: To evaluate effectiveness of analgesic type non steroid anti-inflammatory, antidepressants and placebo, in a single patient with post-herpetic neuralgia of the first right branch of trigeminal nerve without reaction to treatment.

Patient and method: Masculine of 34 years old, with positive HIV and hepatitis C. In a random clinical trial four drugs were studied by oral way: acetaminophen 250 mg, sertraline 25 mg; amitriptyline 12.5 mg and placebo c/24 h during four weeks each one. Statistical analysis: paired t Student Statistical package SPSS v 10. Microsoft Office 2003.

Results: The pair placebo-amitriptyline, 1.3036 with confidence interval (CI) 95% (.8166-1.7905) $t=5.365$ $gl=55$ $p=0.00$, pair 5 amitriptyline-sertraline, 1.1429 CI 95% (1.5805-0.7053) $t=5.234$ $gl=55$ $p=0.000$.

Conclusions: In this patient this kind of scheme may be considered efficient to reduce trigeminal neuralgia. Results benefit amitriptyline about clinical efficacy and statistical significance.

Key words: trigeminal neuralgia, analgesic drugs, antidepressants, random clinical trial $n=1$.

* Departamento de medicina interna.

** Anestesiólogo, algólogo. Clínica del dolor.

*** Neuróloga.

**** Adscrito al servicio de infectología.

¹ Laboratorio de terapia intensiva y admisión continua.

² Director de investigación.

³ Internista adscrito. Hospital General de Zona núm. 16, IMSS, Torreón, Coahuila, México.
Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 71, IMSS, Torreón, Coahuila, México. Departamento de Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Carlos Esquivel Molina. Boulevard Revolución y Calle 26 S/N, colonia Torreón Jardín, CP 27200, Torreón, Coahuila, México. Tel.: (01-871) 729-0800, ext. 41755.

E-mail: cgesqui@hotmail.com y cgem44@yahoo.com.mx

Recibido: junio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

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

El dolor es una experiencia negativa e insoportable durante alguna vez en la vida de cualquier sujeto y se relaciona con la enfermedad y la muerte.^{1,2} Cuando el dolor continúa de una fase aguda y de aparición brusca llega para quedarse y volverse crónico (independientemente de la naturaleza de la enfermedad que lo produce). Esto significa que se inicia un síndrome de dolor crónico con manifestaciones de depresión, dependencia, invalidez, atrofia por desuso, mal uso y abuso de fármacos y el cambio repetido de médico.³ La causa del herpes zoster en el hemicráneo con afectación del nervio trigémino es por la reactivación del virus de la varicela en pacientes con

antecedentes de varicela y con factores de riesgo o predisponentes como: la inmunosupresión, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), leucemias, linfomas y diabetes mellitus 1 y 2. El dolor agudo puede aliviarse espontáneamente, pero queda la secuela de la infección. El dolor crónico, conocido como neuralgia postherpética, puede aparecer hasta en 15% de los pacientes. Afecta al nervio trigémino en la segunda y tercera ramas, raramente en la primera y no suele ser bilateral. Los dermatomas se manifiestan con: dolor intenso lancinante y alteraciones en la sensibilidad local.⁴ La incidencia anual de esta enfermedad va de 0.4 a 1.6 casos por 1,000 habitantes en sujetos menores de 20 años de edad, y de 4.5 a 11 casos por 1,000 en sujetos de 70 años de edad o más. En Estados Unidos el tratamiento convencional se aprobó en 1966.⁵ Los antidepresivos, como la amitriptilina a dosis de 25 a 150 mg, actúan de manera directa en las vías de integración del dolor del sistema central. También se prescriben: anticonvulsivantes, carbamacepina, gabapentina, difenilhidantoinato, aplicaciones tópicas con capsaicina al 0.025% y lidocaína al 5% (quizás su efecto se debe a la pérdida de los pépticos mediadores del dolor en las neuronas sensibles periféricas), e inclusive hay alternativas con aplicación de metilprednisolona semanal intratecal para reducir el dolor y el bloqueo regional del ganglio de Gasser con fenol al 3 y 12% o alcohol del 25 al 100%.²⁻⁶ Se están ensayando, con buenos resultados, nuevas modalidades de tratamiento para el dolor neuropático y de origen canceroso con antidepresivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina (esta clase de fármacos quizá actúen limitando la reabsorción de serotonina y norepinefrina por las neuronas en el cerebro), independientemente de que los pacientes afectados cursen o no con depresión crónica debida al dolor intenso; del 5 al 85% padecen depresión, dependiendo del estudio revisado,⁷ como con venlafaxina 75 mg diarios, sertralina 50 mg diarios y duloxetina 60 mg por día.⁸⁻¹¹

Este estudio se diseñó para evaluar la eficacia de analgésicos tipo AINEs y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en el control del dolor tipo neuralgia del trigémino en un paciente resistente al tratamiento convencional.

PACIENTE Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio con el propósito de evaluar la eficacia del tratamiento médico con analgésicos (amitriptilina, sertralina, paracetamol) y placebo en un paciente con VIH y hepatitis C, resistente al tratamiento convencional para neuralgia del nervio trigémino de la primera rama. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) n =1 que se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Torreón, Coahuila, México.

Caso clínico

Se comunica el caso de un paciente de 34 años de edad, originario de Torreón, Coahuila, México, residente durante cuatro años en Ciudad Juárez, Chihuahua, frontera con Estados Unidos. No recibió la vacuna BCG, pero sí toxoide tetánico 13 años antes. Tabaquismo y alcoholismo positivos. Refirió que se drogaba desde los 13 años de edad con inhalantes industriales, marihuana; más tarde se convirtió en adicto a la heroína intravenosa y la cocaína desde hacía cinco años. Mantiene relaciones homosexuales activas. De sus antecedentes personales destacan: infectado con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) confirmado un año antes mediante una prueba de Western blot. Recibe tratamiento antirretroviral desde hace cinco meses, con apego del 80% con indinavir 400 mg, a la dosis de 800 mg cada ocho horas por vía oral y lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg cada 12 horas, también por vía oral. Tiene antecedentes de candidiasis oral y micosis inguinal. A su ingreso se advirtieron secuelas de tres meses de evolución de herpes zoster del nervio trigémino, tratado con aciclovir intravenoso durante ocho días en un hospital de la Secretaría de Salud, secuela de neuralgia de la primera rama supraorbitaria del trigémino del lado derecho. Refiere haber recibido tratamiento por vía oral para el dolor neurálgico con ketorolaco a la dosis de 10 mg cada 12 horas y paracetamol 500 mg dos veces al día, carbamacepina 200 mg cada 12 horas (no tolerada) y otros analgésicos no especificados del tipo AINEs. En la consulta externa de la clínica del dolor refirió que tenía dolor terebrante quemante, tipo choque eléctrico en la frente, en el hemicráneo derecho, parieto-occipital de moderado

a gran intensidad, con exacerbaciones y remisiones durante el día y la noche.

A la exploración física sólo mostró secuelas cicatriciales en la hemicara, hemicráneo derecho y un punto doloroso en la fosa supraorbitaria de la primera rama del nervio trigémino del lado derecho. La auscultación cardiorrespiratoria no mostró alteraciones; el abdomen se encontró normal, con tres tatuajes en los miembros torácicos en la región deltoidea y uno en el miembro pélvico derecho.

Escrutinio clínico y bioquímico

Después de elaborar su historia clínica y una prueba de escrutinio para depresión, según el inventario de Beck, se le diagnosticó depresión mayor con puntaje mayor de 10.^{12,13} Se le efectuaron estudios de: biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático y serología para hepatitis A, B, C, toxoplasma, VIH, varicela, citomegalovirus, herpes zoster y cutirreacciones para coccidiodina, tuberculina e histoplasma. Se le hizo control de laboratorio cada 15 a 20 días con pruebas de funcionamiento hepático. Se realizaron estudios de ecografía abdominal y tomografía axial computada craneocerebral, electrocardiograma y electroencefalograma.

Aleatorización de los tratamientos y enmascaramiento

Se realizó una aleatorización simple de los principios activos por el químico farmacobiólogo y se dosificó de acuerdo con las recomendaciones por insuficiencia hepática por hepatitis C: placebo con terapia de rescate (acetaminofén una dosis de 500 mg al día), sertralina de 25 mg diarios, amitriptilina 12.5 mg cada 24 horas y acetaminofén 250 mg diarios, durante cuatro semanas (28 días). El cegamiento de los fármacos se hizo con cápsulas del número 2, previamente preparadas por el químico farmacobiólogo, quien desconocía los datos clínicos del paciente. Se previeron los inconvenientes o las complicaciones para verificar la codificación del principio activo. Ni el médico tratante ni el paciente sabían la codificación de los medicamentos o del placebo. El seguimiento fue semanal, clínico y antropométrico cada 15 a 20 días con estudios de laboratorio. La recolección de los datos la efectuó el paciente y la verificó su acompañante, previamente adiestrados con una

escala análoga visual y verificación de la administración de medicamentos. Los dos sujetos pertenecían a un centro cristiano de rehabilitación.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, dispersión y prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov para el tipo de distribución de las variables a estudiar. Para el análisis de eficacia de los tratamientos con la prueba de la *t* de Student pareada con intervalos de confianza (IC) al 95%, alfa 0.05 y beta de 0.80. Se usó un paquete estadístico SPSS v 10.0 y Microsoft Office 2003.

El dolor y su intensidad se definieron con la escala análoga visual 1: dolor mínimo y 10 como dolor más intenso.¹⁴ Se definió mejoría eficaz del tratamiento si el paciente tenía, según la escala análoga visual, entre 1 y 3.

RESULTADOS

Previo aprobación del comité de ética local del hospital se le propuso al paciente iniciar un ensayo clínico aleatorizado para evaluar los medicamentos contra el dolor, éste aceptó de conformidad avalado por la carta de consentimiento informado. Se identificó que tenía hepatitis C, herpes virus varicela zoster (positivo anti-HSV IgM) y coccidiodina positivo. La evaluación según el inventario de Beck para depresión resultó negativa con puntaje menor de 10 antes y al término. Su antropometría seriada con una ganancia de peso 6 kg, de 61 a 67 kg, talla de 1.74, IMC 20.31 inicial y 22.12 final. Tomografía de cráneo cerebral, ecosonograma abdominal, electroencefalograma y electrocardiograma resultaron normales. Se hizo seguimiento de funcionamiento hepático durante el ensayo (figura 1). Se presentó según la escala análoga visual entre 1 y 3, para placebo 5.5%, para amitriptilina 21.5%, acetaminofén 7.1% y para sertralina 0% (figura 2). En el cuadro 1 se muestra un análisis descriptivo con prueba de normalidad para variables de libre distribución en el cual se catalogan con una distribución normal según la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, a excepción de la variable placebo. En el cuadro 2 se muestran las combinaciones pareadas de la prueba de la *t* de Student, las diferencias de medias en los

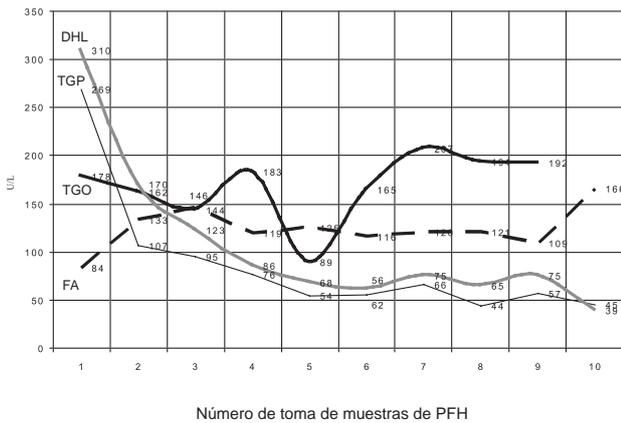


Figura 1. Evolución de laboratorio según las pruebas de funcionamiento hepático del paciente VIH positivo y hepatitis C positiva con indinavir y tratamiento con medicamentos para neuralgia del trigémino de la primera rama.
TGP: transaminasa glutámico pirúvica. TGO: transaminasa glutámico oxalacética. DHL: deshidrogenasa láctica. FA: fosfatasa alcalina.

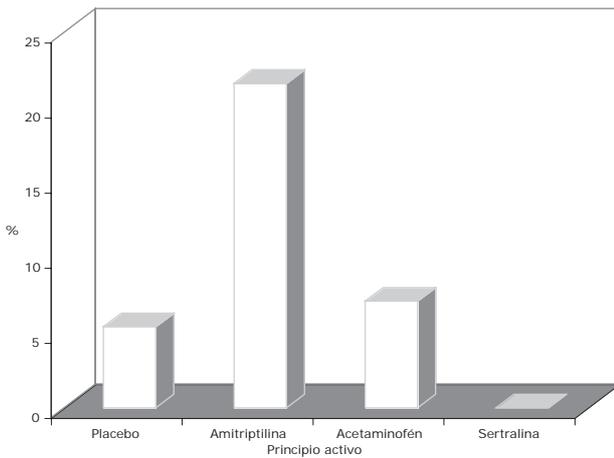


Figura 2. Porcentaje de disminución de la intensidad del dolor según la escala análoga visual en neuralgia del trigémino en el ensayo clínico aleatorizado en un paciente de 1 a 3 y de 10 puntos.

pares donde interviene la amitriptilina con valor de $p = 0.000$ en el par 1 y 5. En la figura 3 se muestra, según la escala análoga visual del 1 al 10 el efecto con la administración de placebo, amitriptilina, acetaminofén y sertralina.

DISCUSIÓN

El dolor se considera una experiencia abrumadora, con significados que van desde la molestia hasta la sensa-

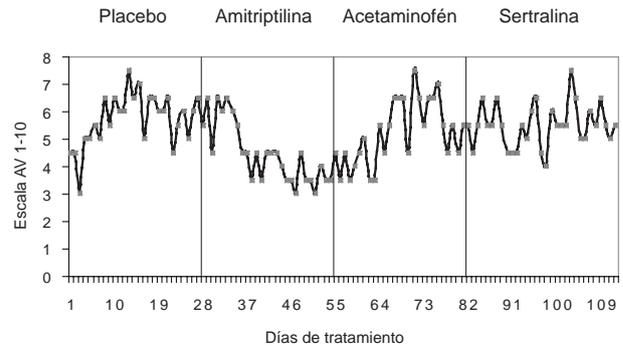


Figura 3. Evolución de la respuesta clínica a los principios activos, según la escala análoga visual para evaluación del dolor. 1 = dolor mínimo y 10 = máxima intensidad del dolor según el sentir del paciente.

ción de muerte inminente.² La neuralgia posherpética del paciente estudiado sobrepasaba las expectativas de una simple molestia. Se consideró utilizar el ECA $n=1$ para demostrar la eficacia clínica y estadística de los medicamentos analgésicos propuestos, tomando en cuenta la hepatitis C con dosis a la mitad de su presentación básica en el sector salud. Se consideró que los resultados sólo son válidos para el mismo participante en este estudio, al término de éste existía la probabilidad de 39% de finalizarlo en forma satisfactoria.^{1,15,16} La eficacia de los fármacos contra el dolor depende de su farmacocinética y farmacodinamia y de las enfermedades subyacentes. Los resultados de este estudio son por demás objetivos, en relación con la eficacia de amitriptilina, y en los pares en los que participa (placebo, sertralina, acetaminofén). En el cuadro 2 se muestra con la prueba de la t de Student pareada. Una de las limitaciones de este estudio es el periodo de lavado de los medicamentos ensayados que fue de 48 a 72 horas, este periodo se cubrió con acetaminofén a la dosis de una tableta de 500 mg al día como tratamiento de rescate. Los medicamentos utilizados teóricamente tienen una vida media de eliminación de 2, 15 y 36 horas (acetaminofén, amitriptilina, sertralina).¹⁷ Por las características éticas del estudio, el paciente no dejó de recibir tratamiento analgésico. Existen ensayos clínicos aleatorizados con medicamentos analgésicos-antidepresivos con remisiones moderadas a excelentes de 47 a 67%, principalmente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (amitriptilina)¹⁸ no así con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Cuadro 1. Distribución normal de las variables a probar con la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov

	Placebo	Amitriptilina 12.5 mg/24 h	Acetaminofén 250 mg/24 h	Sertralina 25 mg/24 h
N	56	56	56	56
Parámetros normales^{a,b}				
Media	5.6964	4.3929	5.2857	5.5357
DE	1.2781	1.1860	1.2316	.9335
Extremos				
Absoluto	.154	.201	.181	.217
Diferencias extremas				
Positivo	.154	.201	.181	.217
Negativo	-.147	-.156	-.140	-.191
Kolmogorov-Smirnov Z	1.149	1.506	1.355	1.624
Asintótica sig. (2-colas)	.143	.021	.051	.010

^a Prueba de distribución normal.

^b Calculados desde los datos. Valor crítico de D; para alfa 0.05. $1.36/\sqrt{N} = 1.36/\sqrt{56} = 0.181$.

Cuadro 2. Prueba T pareada con los diferentes pares realizados con los principios activos de las cuatro modalidades de tratamiento en el sujeto que fue su propio control

	Diferencia de los pares						t	Gl	Valor de p
	Intervalos de confianza								
	Media	DE	EE media	Baja	Alta	95%			
Par 1. Placebo-amitriptilina 12.5 mg/24 h	1.3036	1.8183	.2430	.8166	1.7905	5.365	55	.000	
Par 2. Placebo-acetaminofén 250 mg/24 h	.4107	1.4113	.1886	3.275E-02	.7887	2.178	55	.034	
Par 3. Placebo-sertralina 25 mg/24 h	.1607	1.6490	.2204	-.2809	.6023	.729	55	.469	
Par 4. Amitriptilina 12.5 mg/24 h-acetaminofén 250 mg/24 h	-.8929	1.9510	.2607	-1.41536	-.3704	-3.425	55	.001	
Par 5. Amitriptilina 12.5 mg-sertralina 25 mg	-1.1429	1.6341	.2184	-1.5805	-.7053	-5.234	55	.000	
Par 6. Acetaminofén-sertralina	-.2500	1.296	.1733	.5973	9.730	-1.443	55	.155	

EE: error estándar. DE: desviación estándar. Valor crítico de $t=2.00$.

puros, como la venlafaxina a la dosis de 75 mg, fluoxetina 20 mg y sertralina 50 mg/día.⁷⁻¹¹ La duoloxetina 60 mg es muy prometedora para el dolor neuropático en diabetes mellitus porque tiene remisiones de hasta 30%.¹⁹ De hecho, uno de los propósitos del estudio fue determinar la eficacia de la amitriptilina con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, la cual se demostró fehacientemente en relación con sertralina, con una significación estadística y clínica, considerando al mismo paciente como su propio control. En relación con el derivado de paraminofenol (acetaminofén) su efecto es principalmente analgésico-antipirético, tiene poca participación en la inhibición de las prostaglandinas y su acción no está clara, ya que al parecer actúa inhibiendo algunas enzimas en el sistema nervioso central, y sólo se liga en 20% a las

proteínas plasmáticas, se considera el AINE en la escalada inicial del tratamiento contra al dolor.^{17,19,20} Por lo que se refiere al SIDA y la hepatitis C, se estableció un tratamiento adecuado según los lineamientos establecidos²¹ para disminuir las dosis del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática apoyados en los principios activos ensayados a la mitad recomendada, la cual fue suficiente para el control del dolor con amitriptilina en la segunda y tercera semanas de tratamiento.^{22,23} El estudio tiene algunas fallas: carece de una línea basal de la variable (dolor) debido a consideraciones clínicas y éticas. La variable de entrada del placebo (cuadro 1) no cumple estadísticamente con la asunción de normalidad, en relación con las demás; sin embargo, en la figura 2 se puede observar la diferencia (placebo 5.1%, amitriptilina 21.5%, acetaminofén 7.1%

y sertralina 0%) considerando el tipo de variable dura (numérica). Decidimos realizar este tipo de análisis antes que hacer una transmutabilidad a una variable menos dura (a ordinal o nominal), ya que en el par 6 (cuadro 2) sólo se ve este efecto, probablemente por la significancia mostrada (sertralina-acetaminofén). Por otra parte, el efecto placebo analgésico se activa por un circuito descendente modulador del dolor en la corteza al tallo cerebral e involucra zonas ricas en receptores opioides, y debe considerarse la expectativa del beneficio como el detonante, la cual tiene un origen sociocultural;²⁴ en este estudio la diferencia entre placebo y amitriptilina es de 16.4% (si se retira el efecto placebo, 5.1-21.5%), la cual se considera clínica y estadísticamente significativa (figuras 2 y 3). En el par de sertralina-amitriptilina hay una eficacia de 21.5% total. Es este estudio se demuestra que el principio activo ensayado (amitriptilina) y su efecto en este paciente son mayores en porcentaje en relación con los otros activos y la duración del efecto analgésico es sostenida, sobre todo si se considera al efecto de 0% de la sertralina como evaluación basal.

La toma de decisiones basadas en demostraciones (evidencia) acerca de un tratamiento no puede ser transpolada a casos específicos de tratamientos, porque los estudios existentes se encuentran basados en seguimientos sin control de la variable de interés o porque algunas condiciones clínicas son tan raras que prácticamente no son factibles para su realización e interpretación de sus resultados. El ECA n=1 tiene las características de enmascaramiento y aleatorización en el diseño, porque sólo se aboca a un paciente. En los últimos años para mantener y salvaguardar los detalles epidemiológicos y metodológicos de los ECA no pueden extrapolarse los resultados de un ensayo clínico. Se ha desarrollado una metodología para efectos de intervención en investigaciones individuales conocidos como estudios controlados aleatorizados n=1, en los cuales el sujeto es su propio control y los tratamientos son cegados y aleatorizados, llegando a terminarse hasta en un 39% en forma satisfactoria y sólo los beneficios demostrados son válidos para el propio sujeto.^{15,16} En el presente estudio se presenta un caso de neuralgia del trigémino con múltiples tratamientos probados sin resultados satisfactorios previos y al cual se le sometió a un ECA n=1 conside-

rando la salvaguarda de aspectos éticos, tratando de no pasar por alto el control del dolor del sujeto estudiado, y llegando a su término según lo establecido en protocolo previo. Los resultados nos encaminaron a dar un seguimiento al paciente, ofreciéndole el mejor tratamiento farmacológico probado clínica y estadísticamente, en este caso con la amitriptilina.

REFERENCIAS

- Greenberg AD, Michael JA, Roger PS. Cefalea y dolor facial. Capítulo 2. En: Neurología clínica. 5ª ed. México: Manual Moderno, 2003;pp:88-89.
- Winston CV, Paris PR. Historia de la medicina del dolor. Capítulo 1. En: Tratamiento práctico del dolor. 3ª ed. Harcourt, 2002;pp:3-9.
- Paris PR. Tratamiento práctico del dolor. 3ª ed. Harcourt, 2002.
- David AG, Michael JA, Roger PS. Cefalea y dolor facial. Capítulo 2. En: Neurología Clínica. 5ª ed. México: Manual Moderno, 2003;pp:73-97.
- Rhonda GK, Stephen ES. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996;335:332-42.
- Kotani N, et al. Intrathecal metilprednisolona for intractable postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2000;343:1514-9.
- Matthew JB, Rebecca LR, Wayne K, Kurt K. Depression and pain comorbidity. Arch Intern Med 2003;163: 2433-45.
- Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. Am J Psychiatry 1996;153:737.
- Bhatia SC, Gupta S, Theesen KA. Breast pain associated with venlafaxina. J Clin Psychiatry 1996;57:423.
- Verma S, Gallegher RM. Evaluating and treatment comorbid pain and depression. Int Rev Psychiatry 2000;12:103-14.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2002;63:308-15.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Ar Gen Psychiatry 1961; 4:561-71.
- Conde C, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. Rev Psiquiat Psciol Med 1975;12:217-36.
- Whaley L, Wong D. Nursing care infants and children. 5ª ed. Mosby, 1995.
- Guyatt GH, Sèller JL, Jaeschke R, et al. The n-of-1 randomized controlled trial: Clinical usefulness. Our three- year experience. Ann Intern Med 1990;112(4):293-9.
- Backman CL, Harris SR. Case studies, single-subject research, and n-of-1 randomized trials: Comparisons and contrast. Am J Phys Med Rehab 1999;78(2):170-6.
- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. McGraw-Hill Interamericana, 2002.
- Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology 1982; 32:671-3.

19. Farrar JT, Young JP, La Moreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
20. Pilleta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:350-54.
21. Sande MA, Eliopoulos GM, Moellering RC, Gilbert DN. *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy*. 13th ed. Chicago: Sanford, 2004;pp:99-100.
22. Nieto L, Santoscoy M. *Tratamiento antirretroviral en el adulto con VIH/SIDA*. México: Ixel Editores, 2004.
23. Ann MK. Preventive counseling, screening, and therapy for the patient with newly diagnosed HIV infection. *Am Fam Physician* 2006;73:271-80.
24. Aguilar E. Neurobiología del efecto placebo. *Rev Mex Neuroci* 2006;7(4):300-7.

AVISO IMPORTANTE

Compañeros miembros del Colegio de Medicina Interna de México, por medio de la presente hago de su conocimiento la nueva clasificación para agrupar a los miembros del Colegio, esta clasificación fue presentada a votación y aceptada en la última sesión extraordinaria que se llevó a cabo el día 23 de junio del 2006.

Nueva clasificación:

Colegiado	Internista afiliado	Médico asociado	Profesional no médico asociado	Socio honorario
------------------	----------------------------	------------------------	---------------------------------------	------------------------

Serán **Colegiados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso acompañada de copia de la cédula profesional para ejercer la medicina interna y copia de la certificación del Consejo de Medicina Interna de México.

Serán **Internistas afiliados** quienes hubieran sido miembros de AMIM o sean aceptados por la Secretaría de admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y diploma de especialidad, título de especialidad o carta de terminación del curso emitida por una institución avalada.

Serán **Médicos asociados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y cédula profesional de médico general o de otra especialidad.

Será **Asociado** cualquier ciudadano que sea aceptado por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y una carta de intención que justifique su incorporación.

Será **Socio honorario** cualquier ciudadano propuesto por el Consejo Directivo o cualquier colegiado, avalando la solicitud con una carta justificante y cuya designación sea resuelta por el Consejo Directivo en sesión ordinaria. Se limita esta distinción a los individuos de alta calidad moral cuyo desempeño genere conocimientos científicos, o prácticas humanísticas acordes con la misión del Colegio de Medicina Interna de México AC. Solo podrán otorgarse dos distinciones por año.

En los anteriores rubros se incluirán a todos los miembros del Colegio de la siguiente manera:

Los internistas que por sus credenciales puedan ser colegiados y que serán los únicos con derecho a voto dentro del colegio y que gozarán de todos los beneficios dentro de éste. (Colegiado)

Los médicos internistas que por falta de algún requisito o por decisión propia no quieran o puedan colegiarse. (Internista afiliado).

Médicos de otras especialidades, médicos generales o residentes de medicina interna, estos últimos en espera de ascender a alguna de las dos opciones anteriores. (Médicos asociados).

Enfermeras, paramédicos o cualquier miembro del equipo de salud etc. Que deseen pertenecer al colegio (Profesional no médico asociado)

Cualquier ciudadano ajeno a la medicina que por sus méritos científicos, morales o sociales el Colegio invite a pertenecer. (Socio honorario).

Por favor no duden en comunicarse con un servidor para cualquier aclaración o duda y con gusto los atenderemos.

Dr. Efrén R. Fong Mata
Secretario de Admisión y Filiales
Colegio de Medicina Interna de México

MEXVIR 2: Eficacia de esquemas antirretrovirales con nelfinavir más dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos en pacientes mexicanos con infección por VIH

Grupo de Estudio Nelfinavir México (listado al final)

RESUMEN

Antecedentes: las recomendaciones de tratamiento antirretroviral, a partir del año 2003, privilegian la prescripción de inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir. En México se están indicando en los últimos años sin refuerzo farmacológico. En este artículo se revisa la experiencia nacional vinculada con la eficacia e inocuidad del nelfinavir sin refuerzo farmacológico en pacientes con infección por VIH-1.

Objetivo: comunicar la experiencia en México, del año 2003 al 2005, con nelfinavir en pacientes con VIH sin tratamiento previo, así como informar la eficacia e inocuidad de nelfinavir en pacientes mexicanos.

Material y métodos: revisión retrospectiva de casos de 351 pacientes mexicanos tratados con nelfinavir más dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN) para determinar la eficacia e inocuidad de esquemas antirretrovirales con nelfinavir. Se observaron resultados de carga viral y CD4 al inicio y a las 24 y 48 semanas (6 y 12 meses) del tratamiento para evaluar la eficacia virológica e inmunológica, así como el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable. Para cada caso se determinaron los parámetros de inocuidad, las alteraciones de laboratorio con los resultados de biometría hemática, química sanguínea, transaminasas hepáticas y colesterol. El análisis se hizo con determinación de percentilas y proporciones.

Resultados: la disminución de carga viral (ARN-VIH-1) igual o mayor de 1 log se consiguió en más del 90% de los pacientes a las 24 semanas y se mantuvo hasta las 48 semanas. Más del 70% de los pacientes lograron carga viral indetectable a las 24 semanas y se mantuvo hasta la semana 48. El aumento promedio de CD4 fue del 44% (percentila 50) a la semana 24 y de 45% a la semana 48. El 30% de los casos tuvo diarrea, náusea, dolor abdominal, cefalea en menos del 20% y no se encontraron alteraciones renales. Los datos de laboratorio fueron: aumento de colesterol de 100 mg en 17% de los pacientes y de más de 250 mg en 4%. Las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron grado I y II.

Conclusión: aunque la tendencia del tratamiento actual se basa en inhibidores de proteasa reforzados, en este estudio se muestra que los porcentajes de eficacia de los esquemas con nelfinavir son adecuados en la población mexicana con infección por VIH sin soslayar los nuevos esquemas con mejor eficacia.

Palabras clave: nelfinavir, inhibidor de proteasa, tratamiento antirretroviral, VIH, SIDA.

ABSTRACT

Background: Since 2003, recommendations of antiretroviral treatment privilege the prescription of protease inhibitors reinforced with ritonavir. In Mexico they are being indicated without pharmacological reinforcement. This paper reviews national experience related to the efficacy and safety of nelfinavir without pharmacological reinforcement in patients with HIV-1 infection.

Objective: To communicate the experience in Mexico, from 2003 to 2005, with nelfinavir in patients with HIV without previous treatment, as well as to inform the efficacy and safety of nelfinavir in Mexican patients.

Patients and methods: A case-retrospective review of 351 Mexican patients treated with nelfinavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) to determine the efficacy and safety of antiretroviral schemes with nelfinavir. Viral load and CD4 results were observed at the beginning and 24 and 48 weeks after treatment to assess the virological and immunological efficacy, as well as the percentage of patients with undetectable viral load. For each case safety parameters, laboratory disorders with the results of the hematic biometry, blood chemistry, liver transaminases and cholesterol were determined. Analysis was made with percentiles and proportions determination.

Results: Reduced viral load (RNA-HIV-1) ≥ 1 log was reached in more than 90% of the patients by week 24 and this was maintained till 48 weeks. More than 70% of patients reached undetectable viral load by week 24 and maintained till 48 weeks. Mean increased CD4 was of 44% (percentile 50) by week 24 and of 45% by week 48. Thirty percent of cases had diarrhea, nausea, abdominal pain, headache in lesser than 20% and renal disorders were not observed. Laboratory data were: increased cholesterol of 100 mg in 17% of patients and of more than 250 mg in 4%. Disorders of liver function tests were degrees I and II.

Conclusion: Although the trend of current treatment is based on reinforced protease inhibitors, this study shows that percentages of efficacy of schemes of nelfinavir are appropriate in Mexican population with HIV infection without sidestepping the new schemes with better efficacy.

Key words: nelfinavir, protease inhibitor, antiretroviral treatment, HIV, AIDS.

En la más reciente revisión de casos de VIH-SIDA en el mundo, realizada por ONUSIDA (diciembre de 2005), el número de casos rebasa los 40 millones de personas que viven con VIH-SIDA, con una mortalidad de 3 millones de personas al año donde los adultos jóvenes son el grupo más afectado.¹ Las diferencias en incidencia de casos entre África y Asia con respecto al resto del mundo son alarmantes. Éstas se deben, principalmente, a la oportunidad de contar con campañas de prevención, nivel socioeconómico y cultural y la disponibilidad de fármacos antirretrovirales.²

Esta investigación está enfocada a la experiencia nacional con uno de los antirretrovirales más prescritos.

En la actualidad, la modalidad terapéutica más usada en todo el mundo es la establecida por medicamentos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN) más un inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos, como efavirenz o nevirapina, o ITRN más inhibidores de proteasa reforzados con dosis bajas de ritonavir, en una combinación novedosa, donde las dosificaciones bajas de inhibidor de proteasa llamado ritonavir ayuda al resto de los inhibidores de proteasa en sus parámetros farmacocinéticos (aumenta su área bajo la curva, su concentración máxima, concentración mínima y vida media, entre otros parámetros). La excepción que tiene toda regla la representa nelfinavir (NFV).³

Nelfinavir no requiere ni es susceptible de refuerzo farmacológico con ritonavir, lo que lo convierte en el único inhibidor de proteasa que no se prescribe con ritonavir en su combinación terapéutica y es aceptado para su prescripción de esa forma.⁴

Aunque hoy día podría catalogarse como fuera de moda, nelfinavir fue el inhibidor de proteasa más usado en todo el mundo entre 2001 y 2003 y sus cifras de eficacia a largo plazo (48 meses) se demostraron en el estudio de Gathe Agouron 511, donde su eficacia fue de 94% en pacientes con carga viral indetectable a cuatro años. Después de algunos años, y como suele pasar en el tratamiento antirretroviral por los rápidos progresos, nelfinavir dejó de ser una de las principales

opciones terapéuticas por el advenimiento de nuevos fármacos, como los inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN) y los inhibidores de proteasa, pero con refuerzo farmacológico (ritonavir a dosis bajas), que demostraron superioridad en eficacia, aunque no se analizaron los parámetros de inocuidad a mediano y largo plazo.^{5,6}

Como ejemplo, se tiene el estudio 98-863 que comparó lopinavir con ritonavir (LPV/r) *vs* NFV, ambos en esquema con dos ITRN. Este estudio demostró que la eficacia de LPV/r tiene mayor porcentaje de pacientes con carga viral no detectable y fue superior al esquema con NFV; sin embargo, ambos esquemas tienen tasas de eficacia aceptables. También se determinó que el porcentaje de pacientes con diarrea (principal efecto adverso de NFV) fue similar en ambos grupos y que la dislipidemia en rangos graves (más de 750 mg/dL de triglicéridos, colesterol mayor de 300 mg/dL) fue superior en el grupo de LPV/r (9.9 % en grupo LPV/r *vs* 1.9% en grupo de NFV para triglicéridos; 9% en grupo de LPV/r *vs* 4.9% en grupo de NFV para colesterol).^{7,8}

El mejor tratamiento antirretroviral es el que demuestra un equilibrio entre la eficacia y su perfil de inocuidad con los lípidos, pruebas de función hepática, función renal y frecuencia de lipodistrofia.

Nelfinavir tiene una toxicidad característica: diarrea, que es de fácil tratamiento cuando no remite de manera espontánea (hasta en 50% de los casos se alivia espontáneamente después de ocho semanas de tratamiento). En contraste, la dislipidemia provocada por fármacos como LPV/r (estudio 98-863) es de difícil tratamiento, costoso y sin posibilidad de alivio espontáneo, sin olvidar que actualmente la dislipidemia causada por tratamiento antirretroviral se considera un factor de riesgo cardiovascular (estudio D:A:D 2003). Así, el mejor tratamiento será el más equilibrado. Está demostrado que contar con todos los antirretrovirales disponibles es la mejor estrategia. Esto permite un acercamiento a la personalización de los tratamientos para los pacientes, bajo ciertas normas mundialmente aceptadas, como: deben ser tritratamientos e incluir idealmente no más de dos clases terapéuticas (ITRN, ITRNN, IP o inhibidores de fusión), iniciarse todo el esquema el mismo día, etcétera.^{9,10}

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

Otros estudios donde ha participado NFV son: SOLO donde se compara con fosamprenavir, la eficacia informada fue de 52 vs 56%, respectivamente; en el estudio de Konopnicki se comparó NFV con indinavir reforzado con ritonavir con eficacia de 63% para ambos grupos. Estudio CNAF3007 comparado con abacavir con eficacia de 64 vs 61%, respectivamente; estudio AI424-008 contra atazanavir con eficacia a corto plazo de 34 vs 35%, respectivamente; estudio de E. Negro, NFV vs EFV la eficacia a 12 meses fue de 60% para ambos grupos (eficacia = porcentaje de pacientes con carga viral indetectable). Con estos datos queda establecido que por algunos años nelfinavir fue la referencia de los medicamentos antirretrovirales, es decir, los demás esquemas fueron comparados contra NFV principalmente, el inhibidor de proteasa fue el más empleado en el mundo.¹¹

En cuanto a inocuidad, NFV tiene buen perfil, sólo produce diarrea, los demás sucesos adversos tuvieron una frecuencia inferior al resto de los inhibidores de proteasa.

La pregunta que surge es: ¿por qué si el fármaco tiene estas bondades, dejó de ser una de las principales recomendaciones terapéuticas, cuando se emplea un inhibidor de proteasa? La respuesta obligada es "por el número de tabletas por día". NFV es el único inhibidor de proteasa en México con una posología de 10 tabletas por día, a lo que hay que sumar las cápsulas o tabletas del resto del esquema. En los distintos estudios de apego terapéutico y causas de abandono de tratamiento (ICONA, SWISS COHORT, Monforte, otros) no se menciona como la causa de interrupción del tratamiento al número de tabletas. Las principales causas de abandono o interrupción son: la toxicidad, los conocimientos o filosofía diferente de los pacientes, falla terapéutica y otros.¹²

Los diferentes estudios hasta ahora evaluados para la eficacia virológica con diferentes medicamentos marcan que un mínimo aceptable es 65% de pacientes con carga viral indetectable a las 24 semanas. Por debajo de estas cifras se podría considerar debilidad del esquema o no eficacia, aunque esta regla no está escrita.¹³⁻¹⁵

Las guías de tratamiento antirretroviral, nacionales y extranjeras, recomiendan el uso de esquemas con ITRNN o con inhibidor de proteasa reforzado con

ritonavir y sólo en algunos casos especiales se recomienda un inhibidor de proteasa no reforzado como ocurre con nelfinavir.

En México, durante 2004 y 2005 fue tratado un grupo amplio de pacientes con este esquema: 2 ITRN+NFV de los cuales se informaron resultados nacionales en un análisis multicéntrico, basado en datos retrospectivos.

La prescripción de otros inhibidores de proteasa, como: saquinavir, atazanavir, lopinavir, tipranavir, fosamprenavir e indinavir, se recomienda junto con ritonavir en dosis bajas, no así para NFV.¹⁶⁻¹⁷

Las diferentes guías de tratamiento antirretroviral están difundidas en la BHIVA (*British HIV Association*) y las guías del DHHS (*Department of Health and Human Services*) de Estados Unidos. Estas guías establecen que los mejores esquemas de tratamiento son: ITRN más ITRNN o ITRN más inhibidor de proteasa reforzados con dosis bajas de ritonavir, dejando como opciones otros de tipo antirretroviral como sólo ITRN (tres de ellos) o ITRN más NFV, todos en esquemas con tres medicamentos.¹⁸

Las guías de tratamiento antirretroviral nacionales se basan en estas guías o bien, en estudios realizados en otros países europeos y en Estados Unidos.

En México se requieren más informes de experiencias en tratamiento antirretroviral, precisamente para que dejen de ser experiencias y pasen a formar parte de su acervo informativo que permita definir, desde el nivel local, lo mejor para los pacientes con la infección en el país y, por qué no, dictar normas basadas en pruebas nacionales, que permitirá no sólo seguir tendencias internacionales, sino promover las propias, incluso más allá de las fronteras.¹⁹

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio multicéntrico nacional, retrospectivo, con revisión de expedientes clínicos de pacientes tratados con nelfinavir más dos ITRN en hospitales del país. Se estudiaron 215 pacientes con infección por VIH tratados con el esquema antirretroviral mencionado. Se seleccionaron individuos mayores de 18 años de edad, sin tratamiento antirretroviral previo al inicio del esquema con nelfinavir, con carga viral mínima de 5,000 copias/mm³ y conteo de linfocitos

CD4+ menor de 350 células determinado dentro de los 90 días previos a la inclusión al tratamiento, con por lo menos un mes de control en la clínica u hospital y, en el caso de las mujeres en edad fértil, con tratamiento anticonceptivo eficaz o definitivo.

Los tratamientos establecidos desde 2003 hasta 2005 debieron incluir dos análogos nucleósidos a dosis habituales más nelfinavir a dosis de 1,250 mg cada 12 horas vía oral. El estudio contempló los resultados obtenidos de carga viral y conteo de linfocitos CD4, antes de iniciar el tratamiento (basal), a las 24 semanas (control de seis meses) y 48 semanas (control de 12 meses), para determinar la disminución promedio de la carga viral e incremento de CD4 con cortes de observación. Además, se comprobaron los efectos adversos informados en los expedientes clínicos y se clasificaron en efectos adversos grado 1-2, cuando los pacientes pudieron continuar tratamiento y las alteraciones no pusieron en peligro su vida, ni requirieron hospitalización o causaron la muerte. Grado 3-4 cuando el paciente tenía que ser hospitalizado, ponía en peligro su vida u ocasionaba su muerte. Las alteraciones de laboratorio se consignaron tal como se encontraron en el grupo estudiado y se determinó por porcentajes.

Las variables a observar fueron: 1) porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (menos de 50 copias/mm³); 2) disminución promedio de carga viral expresada en logaritmos; 3) aumento promedio de células CD4+ a los 6 y 12 meses; 4) sucesos adversos clínicos en el grupo estudiado y 5) sucesos adversos clínicos informados en el expediente y que presumiblemente fueron secundarios al fármaco.

La carga viral se midió con el método de Ampli-cor-Roche Ultrasensitive (<50 copias de ARN-VIH, parámetro de indetectable) y conteo de CD4+ por la citometría de flujo empleada en cada centro de estudio. Los efectos adversos se definieron como cualquier manifestación clínica no deseada, experimentada por un paciente.

Se analizaron las diferencias encontradas en el estado viral e inmunitario al inicio, con respecto a los 6 y 12 meses para evaluar la eficacia del esquema: dos ITRN más nelfinavir, con diferencia de proporciones, para establecer la significación estadística, se aplicó la prueba de la ji al cuadrado.

Se realizó, además, análisis de percentiles puesto que la distribución de CD4 en la población estudiada no tuvo una distribución normal, para determinar proporción de pacientes con incremento de CD4.

RESULTADOS

Se estudiaron 351 pacientes tratados dos ITRN más nelfinavir. Todos eran mayores de 18 años de edad, 74.4% hombres y 25.6% mujeres, con edad promedio de 38 años (rango 21-52 años). La tasa de abandono en el año de tratamiento fue del 8% (28 casos) a los seis meses y de 6% (21 casos) a los 12 meses.

La eficacia virológica, expresada como porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a seis meses, fue de 72.4% y a 12 meses de 71.3% y la disminución de la carga viral en el análisis de "percentil 50" fue de 95% a los seis meses y de 94% a los 12 meses (figuras 1 y 2, cuadro 1).

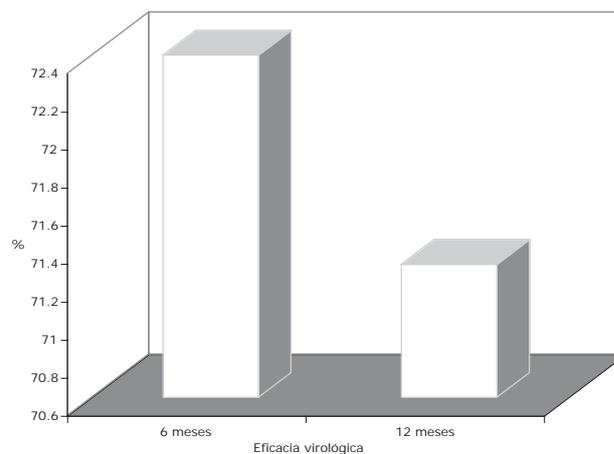


Figura 1. Eficacia virológica 6 y 12 meses después del tratamiento con dos ITRN + nelfinavir en pacientes mexicanos con infección por VIH-SIDA. Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (VIH-ARN < 50 copias/cc).

La eficacia inmunológica expresada como incremento de CD4 en el grupo estudiado tuvo un percentil 50 con incremento en la cifra de CD4+ de 44% a los seis meses y de 47% a los 12 meses de tratamiento (figura 3, cuadro 1).

Los esquemas de ITRN más prescritos fueron: ZDV + LMV 61.3%, ZDV + ddC 21.4%, y otros esquemas como d4T+ ddI, d4T+ddC y ABC+ LMV en 17.3%,

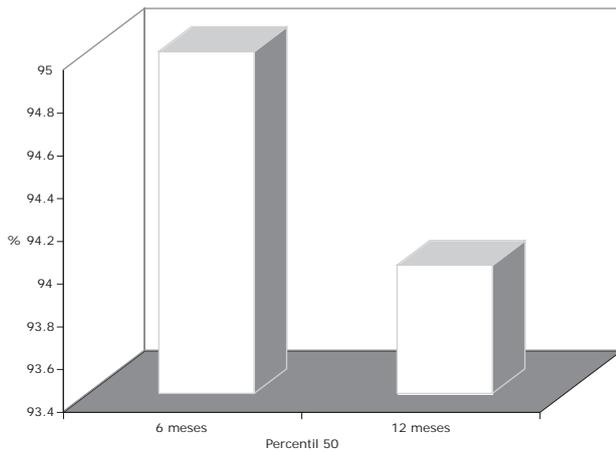


Figura 2. Disminución de carga viral de acuerdo con el percentil 50 (95 y 94% de los pacientes con reducción de carga viral significativa a los 6 y 12 meses, respectivamente). Disminución significativa de carga viral igual a 1 log o mayor.

Cuadro 1. Porcentajes de reducción de carga viral y de incremento de CD4 a los 6 y a los 12 meses

	<i>N</i> válidos	Porcentaje de reducción de carga viral V6-V1	Porcentaje de reducción de carga viral V12-V1	Porcentaje de incremento de CD4, V6-V1	Porcentaje de incremento de CD4, V12-V1
Percentiles	209	152	209	151	
Perdido	6	63	6	64	
25	.000000	.5110	.0185	.0348	
50	.946260	.9419	.4396	.4715	
75	1.000000	.9990	1.1137	1.2385	

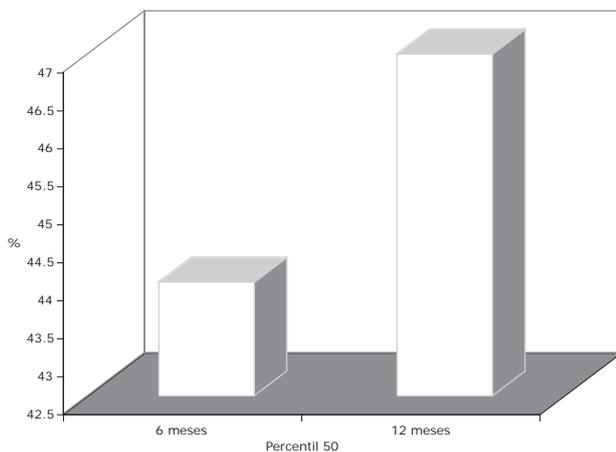


Figura 3. Incremento de CD4+ en percentil 50 del grupo de pacientes mexicanos con infección por VIH-SIDA, tratados con dos ITRN + nelfinavir.

todos con nelfinavir como tercer componente del esquema antirretroviral (cuadro 2).

Cuadro 2. Combinaciones de tratamiento más prescritas en el grupo de estudio. La combinación que incluye zidovudina representó más del 80%

Combinación ITRN	Tercer componente	Porcentaje
Zidovudina + lamivudina	Nelfinavir	61.3
Zidovudina + zalcitabina	Nelfinavir	21.4
Stavudina + didanosina	Nelfinavir	17.3
Stavudina + zalcitabina		
Abacavir + lamivudina		

Las alteraciones de laboratorio se observaron en: HB 42%, plaquetas 22% de los pacientes, neutrófilos en 17% (grados I y II en todos los casos) y en ningún paciente se suspendió el tratamiento por estas causas. Otras alteraciones observadas fueron en ALT y AST. El porcentaje de pacientes con elevación de transaminasas a más de cinco veces su valor normal fue de 0.95% (tres casos de 351 estudiados) al año de seguimiento. La elevación de bilirrubinas >2.5 mg/dL se manifestó en 2.3% de los pacientes (ocho casos). La evolución del promedio de TGO (AST) se observa en la figura 4.

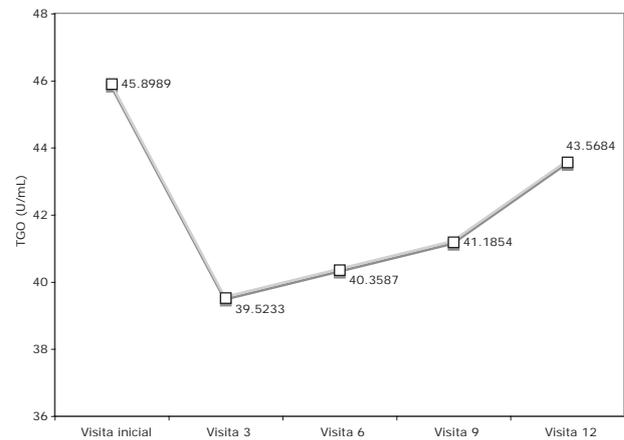


Figura 4. Comportamiento de la TGO (AST) en el grupo estudiado.

En cuanto a parámetros lipídicos, sólo se consiguieron cifras de colesterol basal y al año de seguimiento en 110 pacientes. Las elevaciones de hasta 100 mg/dL de colesterol total, por arriba de la cifra inicial (antes del inicio del esquema antirretroviral), se observaron en 17% (19 casos), elevaciones de 250 mg/dL en 4% (cinco casos). No

se informaron elevaciones superiores a las consideradas (figura 5).

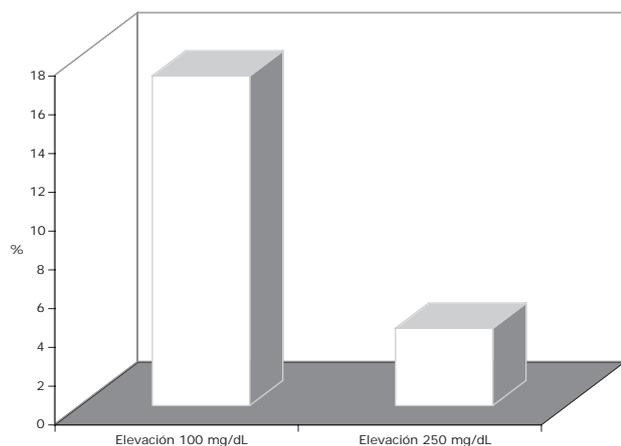


Figura 5. Elevación de colesterol total con respecto a cifras iniciales. Elevación de hasta 100 mg/dL y elevación de hasta 250 mg/dL (n = 110)

Las alteraciones clínicas fueron de intensidad leve a moderada y no obligaron a la suspensión del tratamiento en ninguno de los casos. En el cuadro 3 se observan los efectos más frecuentes y su porcentaje con respecto al total encontrado. Como era de esperarse, los efectos más frecuentes fueron: diarrea, náusea y vómito.

Cuadro 3. Efectos adversos (casos) en los 12 meses de tratamiento

Efectos adversos	Núm. (%)
Diarrea	77 (30.9)
Náusea	75 (30.1)
Anemia	8 (3.2)
Vómito	27 (10.8)
Gastritis	12 (4.8)
Cefalea	9 (3.6)
Toxicidad GII	11 (4.4)
Otras	30 (12)
Total de eventos	249

Hubo cuatro defunciones en pacientes con estadio C3 (CDC 1993) con complicaciones relacionadas con la enfermedad y su avanzado estadio.

DISCUSIÓN

El tratamiento antirretroviral actual ha cambiado de manera importante por el aumento de la oferta de

antirretrovirales disponibles. Los nuevos medicamentos y las nuevas modalidades terapéuticas, como los tratamientos reforzados con dosis bajas de ritonavir, han demostrado ventajas a corto y largo plazo (eficacia más elevada, recuperación inmunológica mejor) pero también pueden propiciar índices mayores de toxicidad, como ocurre con el refuerzo de indinavir (litiasis renal) o de lopinavir (dislipidemia grave). Aunque estamos de acuerdo que las opciones actuales de tratamiento (más inhibidores de proteasa e inhibidores de transcriptasa reversa) deben ser principalmente recomendadas, también es cierto que los tratamientos con más años en el mercado, en el terreno de los antirretrovirales, no deben contraindicarse. En el caso de nelfinavir, el más prescrito hasta 2003, podría pasar a ocupar un lugar importante como tratamiento inocuo, aunque su potencia antirretroviral ha sido superada por otros fármacos con refuerzo, como: lopinavir, saquinavir o atazanavir. Como se analizó en este estudio, la eficacia a 12 meses es mayor al 70%, cuando otras opciones de tratamiento informan hasta 90% de eficacia a las 24 semanas (seis meses), como es el caso de saquinavir reforzado en el estudio STACCATO. Sin embargo, la toxicidad clínica y las alteraciones de laboratorio son discretas y en ningún caso, en esta revisión, motivaron el abandono o suspensión del tratamiento, lo que hace patente que en pacientes en los que se requiera inocuidad por encima de la potencia antirretroviral, puede seguir considerándose el esquema con nelfinavir. En la revista del Colegio de Medicina Interna de México, en el año 2005 (*Med Int Mex* 2005; 21: 106-14) se publicó un estudio prospectivo con más de mil pacientes con datos de eficacia e inocuidad muy similares a los de nuestra revisión. Estas dos publicaciones representan un informe del comportamiento de un antirretroviral como nelfinavir en nuestro país. Seguimos insistiendo que hace falta más investigación de estas experiencias nacionales, pero con otros antirretrovirales, lo que permitirá evaluar los esquemas que deben recomendarse. En este estudio se demuestra que aunque nelfinavir no es el antirretroviral más potente, sí tiene equilibrio entre potencia e inocuidad que lo hace elegible en poblaciones específicas, como: mujeres en edad reproductiva, hepatópatas, coinfectados con virus de hepatitis C u otros con enfermedades concomitantes que impidan el tratamiento con otros

antirretrovirales. Consideramos que este informe y el referenciado de 2005, son fuente suficiente en nuestro país para determinar el mejor uso que puede darse a esquemas antirretrovirales que incluyan nelfinavir, y contribuye parcialmente a establecer los estándares de calidad de atención que debemos tener en México con nuestros pacientes infectados. Se requieren más estudios con otros medicamentos para determinar los mejores procedimientos en pacientes infectados con VIH en nuestro país, para depender cada vez menos de los informes internacionales y se pueda establecer lo más conveniente para los pacientes en México.

Grupo de Estudio Nelfinavir México

PAULO LÓPEZ, Hospital de Infectología Juan I Menchaca, IMSS, Guadalajara, Jal. MIGUEL ÁNGEL AGUIÑIGA, Hospital de Infectología Juan I Menchaca, IMSS, Guadalajara, Jal. SAMUEL WONG, Centro Médico IMSS, Cd. Obregón, Sonora. EDUARDO ZAPATA, Hospital al de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey NL. CARLOS CANO, Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, IMSS, Méx. DF. ROCÍO TORRES, Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, IMSS, Méx. DF. RUSSEL AMIR RODRÍGUEZ, Centro Médico, IMSS, Mérida, Yuc. LEOPOLDO FLORES, Hospital General Núm. 36, IMSS, Puebla, Pue. GABRIEL PEREDO, Hospital General Núm. 110, IMSS, Guadalajara, Jal. OSCAR MACÍAS, Hospital Regional ISSSTE, Guadalajara, Jal. OCTAVIO CURIEL, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Méx. DF. ESTEBAN ÁVILA, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Méx. DF. ENRIQUE GRANADOS, Hospital Regional Adolfo López M, ISSSTE, Méx. DF. INDIANA TORRES, Hospital General SSA, Puebla, Pue. MAGDALENA VÁZQUEZ, Hospital General ISSSTE, Puebla, Pue. ULISES PÉREZ, Hospital Regional ISSSTE, Oaxaca, Oax. CARLOS LUIS PÉREZ, Hospital General Núm. 1, IMSS, Oaxaca, Oax. JESÚS ENCINAS, Hospital General Núm. 1, IMSS, Hermosillo, Son. GREGORIO GONZÁLEZ, Hospital General de Zona, IMSS, Tijuana, BC. OMAR RASCÓN, Hospital General de Zona Núm. 1, IMSS, Chihuahua, Chih. HERMES HERRERA, Hospital General de Zona Núm. 36, IMSS, Cd. Juárez, Chih. RUBÍ VARGAS, Hospital General ISSSTE, Monterrey, NL. LUCRECIA CEJA, Hospital General Núm. 6, Monterrey, NL. MERCEDES HERNÁNDEZ, Centro Médico de Oriente, IMSS, Veracruz, Ver. GLORIA PÉREZ, Centro Médico de Oriente, IMSS, Veracruz, Ver. DAVID VARGAS, Hospital General Regional Núm. 25, IMSS, Méx. DF. CARMEN RAMOS, Hospital General Regional Núm. 25, IMSS, Méx. DF. RAÚL SOSA, Hospital General PEMEX, Ciudad del Carmen, Camp. ADRIÁN FLORES, Hospital General ISSSTE, Culiacán, Sin. JOSÉ CARLOS CASTRO, Hospital General IMSS, Culiacán, Sin. ARMANDO DÁVILA, Hospital General de Zona Núm. 198, IMSS, Edo. de Méx. CARLOS MUÑOZ, Hospital General de Zona Núm. 194, IMSS, Edo. de Méx. EMMA RODRÍGUEZ, Hospital General de Zona Núm. 58, IMSS, Edo. de Méx. SALVADOR PIMENTEL, Hospital General de Zona Núm. 2, IMSS, Aguascalientes, Ags. JOSÉ C MARTÍNEZ CASARRUBIAS, Hospital General Núm. 1 IMSS, Acapulco, Gro. JESÚS OAXACA, Hospital General de Zona Núm. 1, Cuernavaca, Mor. JOSÉ DE ÁNDA, Hospital General de Zona Núm. 76, IMSS, Edo. de Méx. LAURA GARCÍA, Hospital General de Zona Núm.

47, IMSS, Méx. DF. MIGUEL A ARREOLA, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Méx, DF.

REFERENCIAS

1. <http://www.unaids.org/en/default.asp>. Uniting the World against AIDS. Julio 2006.
2. <http://www.salud.gob.mx/conasida/news.htm>. Biblioteca virtual VIH/SIDA. 2005.
3. Guías de Manejo Antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. CENSIDA 2005-2006. Tablas 3 a 12. pp. 13-63. (versión página WEB).
4. Gathe J, Chu A, Yuen N, Petersen A. Durabilidad de la terapia combinada con nelfinavir después de 4 años: datos de una extensión del estudio Augoron 511. En: VIII Conferencia Europea sobre aspectos clínicos y tratamiento. Atenas, Grecia-oct 28-31,2001-Poster núm. LB10.
5. Gathe J, Chu A, Kass C, Paxton W, et al. Three year experience with nelfinavir combination therapy. AIDS 2004;18:1529-37.
6. <http://www.bhiva.org/frames/toptext/guidelines.html>
7. <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx?MenuItem=Guidelines>
8. Schürmann, et al. SOLO study comparative efficacy between NFV and fosamprenavir. HIV6, 2002; poster PL144.
9. Konopnicki, et al. Comparative evaluation in naive HIV-infected patients with NFV or IDV/r. HIV6, 2002; poster P16.
10. Matheron, et al. Efficacy and tolerability for two antirretroviral regimens in naive infected HIV- patients with NFV and ABC. HIV5, 2000; abstract P15.
11. Sanne, et al. Efficacy of atazanavir non-boosted regimen against NFV in naive infected HIV- patients. 41st ICAAC, 2001; abstract I-667.
12. Youle M, Gerstoft J, Fox Z, et al. Análisis final a 48 semanas del estudio fase IV, multicéntrico, al azar, abierto, para evaluar seguridad y eficacia de lopinavir/ritonavir (400/100 mg bid) contra saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid) en adultos con VIH-1: Estudio MaxCmin 2. JID 2003; 188: 635-42.
13. Murphy, et al. Sequencig boosted IP therapy. AIDS 2003; 17:2603-14.
14. Podzamczar, et al. Evaluation for boosted IP-therapy in naive HIV-infected patients 9th EACS 2003. Abstract F1/3.
15. Walmsley, S. Comparative study about two ART regimens between NFV and LPV/r (ABT-378) N Engl J Med 2002; 346:2039-46.
16. Staszewski, et al. Interim analysis about double-boosted therapy in naive HIV infected patients. 10th CROI 2003. Poster 564b.
17. Ananworanich, et al. XV IAC 2004. Efficacy and tolerability of boosted saquinavir therapy in naive HIV-infected patients. STACCATO study. Poster TuPeB4469.
18. Jauregui M, López P, Cano C, Jiménez E. Mexsaq 1: evaluación de la eficacia y seguridad de saquinavir- CGS en pacientes con infección por VIH. Estudio multicéntrico seguimiento a 48 semanas. Med Int Mex 2003;19(6):356-66.
19. Curiel O, Arreola M, Jauregui M, Rodriguez R, et al. MexVir 1: Comparación de dos esquemas antirretrovirales que incluyen nelfinavir, en pacientes mexicanos con infección por VIH. Estudio multicéntrico nacional seguimiento a 48 semanas. Med Int Mex 2005;21(2):106-14.

Parálisis periódica hipocaliémica relacionada con tirotoxicosis

Omar Alejandro Márquez Valero,* Gustavo Rojas Velasco,** Melva Ramos Rivas,* Edgar Alonso Cruz Cruz,* Guillermo Bierzwinzky Sneider,*** Rogelio Zacarías Castillo**

RESUMEN

La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica es una crisis aguda y reversible de debilidad muscular relacionada con tirotoxicosis. La mayor prevalencia se observa en pacientes asiáticos con enfermedad de Graves y en cualquier individuo con una enfermedad que le ocasione un estado de tirotoxicosis. Las crisis son desencadenadas por una sobre-estimulación beta-adrenérgica o hiperinsulinemia que, como consecuencia, producen hiperactividad de la bomba sodio-potasio adenosin trifosfato (Na-K ATPasa) y finalmente un secuestro intracelular de sodio. Las manifestaciones son generalmente por las noches o muy temprano por la mañana, comúnmente después de una comida alta en carbohidratos o actividad física intensa. Comienza con la afectación de los músculos proximales de las extremidades inferiores y, posteriormente, se extiende a los demás músculos; en casos graves afecta los músculos respiratorios y los pares craneales. El control definitivo de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se logra evitando los factores precipitantes de las crisis y con el tratamiento que suprime completamente el estado hipertiroideo. La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica es un padecimiento que pocas veces se ve en la práctica clínica diaria, razón por la que excepcionalmente se diagnostica con oportunidad. Es muy importante que quienes hagan el diagnóstico lo reporten para ir acumulando experiencias que permitan ofrecerle a los paciente una perspectiva mejor.

Palabras clave: hipertiroidismo, hipocaliemia, parálisis periódica.

ABSTRACT

Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis is an acute and reversible episode of muscular weakness associated with a thyrotoxic state. It most commonly occurs in Asiatic patients with Graves' disease, but it can be seen in any ethnic group. The crises are precipitated by β -adrenergic overstimulation or by hyperinsulinemia, factors associated with hyperactivity of the Na-K ATPase pump, a state that produces an intracellular K⁺ sequestration. Generally, it manifests itself at night or very early in the morning, commonly after a high-carbohydrate diet or intense physical activity. Proximal muscles of the lower extremities are first affected to later extend to the rest; in serious cases cranial nerves and respiratory muscles can be involved. The clinical episode can be spontaneously resolved in 3 to 36 hours but nevertheless, medical treatment is necessary to prevent lethal complications related to hypokalemia, such as cardiac arrhythmias or respiratory arrest. The definitive control of THPP is obtained by avoiding the precipitating events and by seeking a complete suppressive treatment of the hyperthyroid state. Periodic hypokalemic thyrotoxic paralysis is infrequent in clinical practice and as such is not recognized early during the diagnostic approach. It is important to spread its knowledge to all emergency medical services.

Key words: hyperthyroidism, hypokalemia, periodic paralysis.

Las crisis agudas de debilidad muscular pueden deberse a varias causas: neurológicas, metabólicas o genéticas. Entre las causas metabólicas, la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica es una forma poco frecuente de parálisis aguda adquirida y reversible en el adulto joven, pero

constituye una urgencia neurológica y endocrinológica resultante de la combinación de tres factores: genético, ambiental y endocrino.¹

La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica ocurre de manera más común en la enfermedad de Graves; sin embargo, ha sido reportada como consecuencia de cualquier padecimiento que ocasione un exceso de hormona tiroidea,^{2,3,4} ya sea por sobreproducción de ésta o por una excesiva administración exógena, como sucede en pacientes hipotiroideos que no llevan un control adecuado de su medicación.

Los ataques de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica tienden a ocurrir muy temprano por la mañana, o durante la noche (74.5-84% de los casos), afectando de manera primaria los músculos proximales de las extremidades inferiores.⁵

* Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle.

** División de medicina interna.

*** Subdirección de medicina interna.
Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Dr. Omar Alejandro Márquez Valero. 4 cerrada de Capri 8, colonia Lomas Estrella, CP 09890, México, DF, Tel.: 5695-5536. E-mail: alexom13@hotmail.com
Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

Debido a que los factores desencadenantes de las crisis de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica incluyen una alta ingestión de carbohidratos y estados de estrés fisiológico, la fisiopatología de la enfermedad se ha relacionado con estados de hiperinsulinemia e hiperadrenérgicos, por lo cual, parte del tratamiento se enfoca al bloqueo beta-adrenérgico.

La morbilidad y la mortalidad en pacientes con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se deben a las complicaciones que derivan de la alteración en la función muscular, como la falla de los músculos respiratorios con la consecuente insuficiencia respiratoria o concomitante con una alteración en la conducción ventricular que condiciona una arritmia ventricular mortal.²

EPIDEMIOLOGÍA

La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se encuentra con mayor frecuencia en personas asiáticas (aproximadamente 90% de los casos informados), sobre todo chinos y japoneses;^{2,5} sin embargo, con mayor frecuencia en otros grupos étnicos, incluida la población hispana.

La edad de inicio de la enfermedad es entre la segunda y tercera décadas de la vida. Raramente aparece como un padecimiento con antecedentes familiares.³

La incidencia de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se ha informado entre 2 y 14% en series de pacientes asiáticos y en poblaciones de origen no asiático corresponde aproximadamente a una décima parte (0.1-0.2%).²

Las crisis de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica afectan de manera predominante a hombres con ascendencia asiática, puede verse también en hispanos, afroamericanos y americanos nativos.⁴ En una serie de 6,000 japoneses con diagnóstico de tirotoxicosis se informó parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica en 2%. Una observación similar en una población mayor de chinos con enfermedad de Graves encontró una incidencia de parálisis periódica del 13% en hombres y 0.2% en mujeres.⁶ La asociación con parálisis y tirotoxicosis es poco frecuente en la población de origen caucásico.⁴

La parálisis periódica hipocaliémica ocurre más comúnmente en hombres que en mujeres² (con fre-

cuencias de 17:1-20:1 para japoneses, 33:1-48:1 para estadounidenses y 76:1 para chinos).⁵

La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica ocurre con más frecuencia durante el verano y otoño. El mayor consumo de bebidas dulces, mayor ejercicio y actividades al aire libre, así como el incremento en la pérdida de potasio en el sudor, son posibles explicaciones para el patrón estacional.²

PATOGENIA

La patogénesis de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica no se ha logrado determinar por completo; sin embargo, se ha observado un intercambio masivo de potasio del espacio extracelular al intracelular. Esto condiciona un inicio rápido de debilidad, llegando a la parálisis muscular, y relacionado con un estado de tirotoxicosis que generalmente se asocia con la enfermedad de Graves, aunque puede aparecer en cualquier otra situación de tirotoxicosis (cuadro 1).^{7,8}

Cuadro 1. Enfermedades relacionadas con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica

Intoxicación con hormonas tiroideas	Bocio nodular
Tirotoxicosis inducida por amiodarona	Adenoma tiroideo
Adenoma hipofisario secretor de TSH	Tiroiditis linfocítica

FISIOPATOLOGÍA

La crisis aguda de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se caracteriza por un estado de tirotoxicosis, hipocaliemia y debilidad aguda, simétrica y progresiva de los músculos,^{2,3,7} principalmente los proximales de las extremidades inferiores.^{6,9-11} La hipocaliemia, en especial la causada por secuestro intracelular de potasio, altera la polarización de la membrana plasmática de los miocitos lo que a su vez hace que se modifique el potencial de acción, con posterior parálisis de la musculatura estriada.

En los pacientes hipertiroideos alguno de los siguientes factores puede inducir la hipocaliemia:⁷

Pérdidas gastrointestinales.^{11,12} los pacientes hipertiroideos suelen tener episodios recurrentes de diarrea por la disminución del tiempo de tránsito intestinal, lo que implica la pérdida de electrolitos, entre ellos el potasio.

Secuestro intracelular por activación de la bomba Na-K ATPasa: distintas situaciones en los hipertiroideos ocasionan la activación excesiva de la bomba Na-K ATPasa, éstas son: alcalosis,¹³ estimulación beta-adrenérgica^{13,14} e hiperinsulinemia.^{11,14} El predominio en los hombres puede reflejar la acción de los andrógenos sobre la actividad de la NaK-ATPasa.⁴ Las hormonas tiroideas ayudan a la regulación genética de los canales de sodio.¹⁵ La resistencia en las membranas musculares se relaciona con el secuestro intracelular de potasio; en el paciente con tirotoxicosis la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se relaciona con la entrada masiva (secuestro) de potasio al interior de las células; esto se explica por:⁶

- Excreción urinaria de potasio disminuida durante la parálisis y potasio ausente en las heces, lo cual apoya el concepto de un secuestro intracelular, más que una pérdida corporal total de potasio.
- Precipitación de la parálisis por factores causantes del secuestro intracelular de potasio, incluida la alta ingestión de carbohidratos, insulina, descanso posterior al ejercicio exhaustivo y alcalosis.
- Capacidad de disminuir la parálisis mediante la administración de potasio al inicio de los síntomas.⁶

Factores desencadenantes

Los factores desencadenantes de la crisis se relacionan con un estado de sobreestimulación beta-adrenérgica^{4,14} e hiperinsulinemia,^{11,14} que conducen a la estimulación de la bomba Na-K ATPasa y, por consiguiente, al secuestro de potasio en el interior de la célula^{2,4,6,7} (cuadro 2).

Cuadro 2. Factores desencadenantes de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica

Alta ingestión de carbohidratos ^{2,4,8,11,14}	Estrés ^{2,14}
Excesiva actividad física ^{6,8,11}	Frío ^{2,14}
Sueño prolongado ^{16,17}	Infecciones ^{2,8,14}
Traumatismos ^{2,8,14}	Menstruación ²

Algunas de las enfermedades genéticas identificadas en pacientes hipertiroideos con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica no se han encontrado en pacientes hipertiroideos sin parálisis, lo cual puede explicar el porqué no todos los pacientes hipertiroideos llegan a padecer parálisis. Las alteraciones se relacionan con los canales iónicos de Na, K y Ca,

misimos que participan en la despolarización de las células musculares.

Algunas de las afecciones encontradas son:

- **Asociación con polimorfismo de nucleótido simple (SNPs) del gen Ca_v 1.1**¹⁸ Los polimorfismos informados son:

- a) Genotipo AA en el nucleótido 476 de la región 5'.
- b) Genotipo AA en el nucleótido 57 del SNP VI del intrón 2.
- c) Genotipo GG en el nucleótido 67 del SNP XIII del intrón 26.

- **Mutación en el gen KCNE3 del canal de potasio.**¹⁶ Se ha identificado una mutación heterocigota en el gen KCNE3 de un paciente con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica. En un informe de caso con esta mutación el paciente no había tenido síntomas de parálisis muscular hasta que tuvo hipertiroidismo.

- **Asociación con HLA-DRw8, A2BW22, AW19B17.**¹¹

Estudio histológico

En el estudio agudo de la crisis, las biopsias de músculo esquelético muestran diversas afecciones (cuadro 3).

Cuadro 3. Hallazgos microscópicos en biopsias de músculo esquelético en pacientes con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica

<i>Microscopia de luz</i>	<i>Microscopia electrónica</i>
Proliferación del núcleo sarcoplásmico ^{7,8,11}	Vacuolización del retículo sarcoplásmico ^{7,8,11}
Núcleo central ¹¹	Anormalidades mitocondriales ^{7,8,11}
Atrofia de fibras musculares ^{7,8}	Acumulación de gránulos de glucógeno ^{7,11}
Infiltración de grasas ^{7,8,11}	Interrupción de miofibrillas ^{7,8,11}
Vacuolización ^{7,8,11}	Cambios en el sistema tubular transversal ^{7,8,11}
Masas sarcoplásmicas ^{11,19}	

CUADRO CLÍNICO

Los ataques de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica tienden a ocurrir, principalmente, por la madrugada o durante la noche (74.5-84% de los casos);⁵ afectan primariamente los músculos proximales de las extremidades inferiores.²⁻⁵ El episodio inicial de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica

ocurre, por lo general, en personas entre 20 y 40 años de edad, a diferencia de la parálisis periódica familiar en la que este episodio lo tienen antes de los 20 años de edad.⁷

A la exploración física, las principales manifestaciones en pacientes con episodios agudos de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica son: debilidad muscular en las cuatro extremidades, pero con afectación principal de las extremidades inferiores, de patrón progresivo con inicio a nivel proximal, por lo que en ocasiones el episodio cursa con incapacidad de mantenerse de pie. Los pacientes tienen disminución de los reflejos musculares o en ocasiones éstos tienen fasciculaciones musculares; éstas no son diagnósticas porque también pueden aparecer en los músculos normales. Es importante mencionar que no hay datos que refieran alteraciones en la sensibilidad o de las funciones mentales.^{3,7}

Otras manifestaciones referidas por los pacientes incluyen: dolor, calambres, espasticidad muscular y atípicas de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica, así como datos de síndrome de neurona motora superior, parálisis bulbar y respiratoria.⁷ En casos graves de parálisis pueden afectarse los músculos de la respiración y los músculos inervados por los pares craneales.¹²

Química sanguínea

Debido a la importancia del potasio en las afecciones musculares, éste adquiere un papel primordial en su estudio. Las alteraciones en las concentraciones de potasio sérico y los periodos cortos de parálisis muscular orientan al diagnóstico de parálisis hipocaliémica. En la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica la hipocaliemia se relaciona con hipofosfatemia e hipomagnesemia.⁷ En este grupo de pacientes es fundamental considerar en el diagnóstico etiológico diferencial a las enfermedades de la función tiroidea.

También es importante conocer que durante los episodios de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica las concentraciones de TSH son bajas, mientras que las de T_4 son considerablemente elevadas, ya que en ocasiones un episodio de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica es el primer dato de enfermedad tiroidea.^{2,3}

Electrocardiograma

Debido a la sensibilidad del aparato cardiovascular a las hormonas tiroideas y a los cambios en las concentraciones séricas de potasio, es importante reconocer las alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica.

Entre los hallazgos electrocardiográficos de los pacientes con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica se incluyen: taquicardia sinusal, paro sinusal, aumento de voltaje en el complejo QRS o un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado Mobitz I (fenómeno de Wenckebach-Lucciani), además de los hallazgos típicos del electrocardiograma (ECG) en hipocaliemia, como: ondas T pequeñas o ausentes, ondas U prominentes, bloqueo aurículo ventricular de primer o segundo grado y depresión ligera del segmento ST.^{2,20} En casos aislados el paciente puede tener arritmias potencialmente mortales y es muy probable que estén relacionadas con concentraciones bajas de potasio sérico.

TRATAMIENTO

Las crisis de parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica pueden resolverse espontáneamente en un lapso de horas a días; sin embargo, el tratamiento médico con sustitución de potasio es necesario para prevenir complicaciones mortales, como las arritmias cardíacas.^{11,17}

Tratamiento en la fase aguda de la crisis

El tratamiento en la fase aguda de la crisis se lleva a cabo para normalizar los valores de potasio en plasma y prevenir la aparición de arritmias cardíacas o el paro respiratorio. La complementación con potasio regularmente se hace por vía intravenosa; sin embargo, también puede administrarse por vía oral.

Sustitución de potasio: se sugiere administrar cloruro de potasio por una vía de acceso venoso central. La administración debe hacerse con bomba de infusión. Se sugiere realizarla a una concentración de 40 mEq de KCl por litro a una velocidad de 10 a 20 mEq por hora, con determinaciones seriadas de potasio sérico, con una dosis máxima al día de 150 mEq.

En casos con hipofosfatemia relacionada se ha observado que las concentraciones de fosfato re-

gresan a la normalidad después de la corrección de la hipocaliemia, con la administración exclusiva de potasio.¹¹

Un inconveniente que se observa con frecuencia (descrito aproximadamente en 42% de los casos⁵) es la hipercaliemia de rebote,² puesto que no se está tratando un déficit real de potasio, sino un secuestro intracelular. Al terminar la crisis el potasio se libera nuevamente al espacio extracelular, por lo que es sumamente importante vigilar la dosificación de potasio intravenoso para prevenir complicaciones graves relacionadas con la hipercaliemia.

Beta-bloqueadores: un tratamiento alternativo son los beta-bloqueadores, que se basan en la actividad hiperadrenérgica implicada en la patogénesis de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica.² Cada vez se prescriben más para la resolución de las crisis, debido a que estos fármacos detienen la estimulación de la Na-K ATPasa.^{8,11} En algunos casos se ha informado la eliminación de los síntomas en pacientes con parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica resistente a la administración de cloruro de potasio complementario, mediante el uso de beta-bloqueadores.¹

Se sugiere iniciar el tratamiento con un beta-bloqueador no selectivo del tipo del propanolol a dosis de 40 mg por vía oral cada 8 horas, que deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta cronotrópica del paciente, tratando de mantener una frecuencia ventricular media de 60 latidos por minuto. En la actualidad se utilizan también para prevenir la recurrencia de los ataques hasta alcanzar un estado eutirotóico.^{1,7}

Tratamiento definitivo

El tratamiento definitivo para prevenir la recurrencia de las crisis se realiza en varias fases:²

- *Corrección del estado hipertiroideo:*^{2,11} fármacos anti-tiroideos, tiroidectomía quirúrgica, tratamiento con yodo radioactivo.
- *Beta-bloqueadores.*
- *Evitar los factores precipitantes de las crisis.*

La acetazolamida, muy utilizada en el tratamiento de la parálisis periódica familiar, puede precipitar la recurrencia de los ataques en el caso de la parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica.²

CONCLUSIÓN

La parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica es una enfermedad rara. Los principales informes son de sujetos de origen asiático, pero la incidencia en pacientes latinos ha ido en aumento. Al presentarse un enfermo con crisis de parálisis muscular relacionada con hipocaliemia se deberá realizar un diagnóstico diferencial con las demás causas de parálisis muscular; es fundamental descartar las alteraciones en la función tiroidea como causa del cuadro clínico, lo cual pocas veces se considera parte del protocolo de estudio del paciente. Si la hipocaliemia no se corrige a tiempo puede traer consecuencias fatales, como arritmias cardíacas o parálisis respiratoria; sin embargo, en este grupo de pacientes debe recordarse que se trata de un déficit virtual de potasio, por lo que el tratamiento de la crisis puede traer hipercaliemia de rebote. Una exploración física detallada del paciente, junto con un interrogatorio completo puede revelar datos acerca del estado hipertiroideo y de los factores desencadenantes de las crisis.

La importancia de esta enfermedad radica en el conocimiento de su existencia para considerarla en los diagnósticos diferenciales en un paciente con parálisis muscular, en el cual el tratamiento es radicalmente diferente al de otras enfermedades con parálisis muscular.

REFERENCIAS

1. Dias da Silva M, Chiamolera MI, Kasamatsu T, Cerutti J, Maciel R. Parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica, una urgencia endócrina: revisión do quadro clínico e genético de 25 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(1):196-15.
2. Shi-Hua Lin. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:99-05.
3. Aldemir M, Güloglu C, Balakan O, Süner A, Kaya Z. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *Eur J Gen Med* 2004;1(2):48-51.
4. Akar S, Comlekci A, Birlik M, Onen F, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a Turkish male; the recurrence of attack after radiodine treatment. *Endocrine J* 2005;52(1):149-51.
5. Albino Dias J, Silva de Moura B, Figueiredo Gomes E, Boris Mirachi G, et al. Parálisis periódica hipocaliémica tirotóxica: relato de 3 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(6):897-02.
6. Kufs W, McBiles M, Journey T. Familial thyrotoxic periodic paralysis. *West J Med* 1989;150(4):461-63.
7. Morovic-Vergles J, Ostricke B, Galesic K, Skoro M, Zelenika D. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report. *Acta Clin Croat* 2002;41:99-102.

8. Gracia M, Barragán A, Álvarez D y col. Parálisis periódica tirotóxica: complicación inusual de una enfermedad frecuente. *Endocrinol Nut* 2005;52(6):323-25.
9. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159:601-6.10.
10. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda RJ Jr, Mc Mains PG. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989;149:2597-600.
11. Magsino C, Ryan J. Thyrotoxic periodic paralysis. *South Med J* 2000;93(10):996-1003.
12. Arya SN. Periodic paralysis. *JACM* 2002;3(4):374-82.
13. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology*. Chicago: Saunders, 2003;pp:814-16, 1045-46.
14. Loh K, Pinheiro L. Thyrotoxic periodic paralysis complicated by near-fatal ventricular arrhythmias. *Singapore Med J* 2005;46(2):88-89.
15. Brodie C, Sampson SR. Characterization of thyroid hormone effects on Na channel synthesis in cultured skeletal myotubes: role of Ca. *Endocrinology* 1989;125:842-49.
16. Dias Da Silva M, Cerutti J, Arnaldi L, Maciel R. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clinical Endocrinol Metab* 2002;87(11):4881-84.
17. Papa L, Lee P, Goldfeder B, Ferguson K, Luetke Ch. Hypokalemic periodic paralysis: an unexpected finding of hypothyroidism. *Am J Clinical Med* 2005;2(2):20-22.
18. Kung A, Lau K, Fong G, Chan V. Association of novel single nucleotide polymorphism in the calcium channel α 1 subunit gene (Ca_v1.1) and thyrotoxic periodic paralysis. *J Clinical Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1340-45.
19. Cheah JS, Tock EP, Kau SP. The light and electron microscopic changes in the skeletal muscles during paralysis in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 1975;269:365-74.
20. Sodi Pallares, Medrano, Bisteni, Ponce de León. *Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo*. México: Mendez Editores, 2002;pp:288-91.

Toma de decisiones en la práctica médica

624 pág. 12.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005.

ISBN 84-486-0248-X

AUTOR: Díez Jarilla, J. L. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Oviedo, Hospital Central de Asturias.

La decisión diagnóstica es uno de los elementos de la clínica que requiere de toda la capacidad y conocimiento médico; es el momento crucial y por ello, requiere de todas las herramientas y elementos para poder realizar un diagnóstico acertado. Sin embargo, durante la consulta o en el hospital es difícil tener información expedita y de calidad que oriente la decisión diagnóstica porque el tiempo de atención es poco. Es así que cubriendo esta necesidad surge **Toma de decisiones en la práctica médica**, un manual dirigido a los internistas, médicos de atención primaria y residentes en formación que buscan una orientación rápida, simplificada y permanentemente actualizada para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los problemas de salud más comunes.

Integra de forma unitaria un texto sencillo de desarrollo clínico y en etapas, que sirve como aclaración a un algoritmo final que se puede revisar rápidamente con el conocimiento cubierto. Contiene cerca de 100 temas con los problemas de salud más habituales en la clínica diaria, escritos por especialistas de cada una de las materias que aborda, así como una clave de enlace a una web en donde se facilitarán durante un año actualizaciones de los temas y bibliografía.

Un libro con grandes ventajas que le permitirá realizar la clínica de una forma rápida y actualizada acorde a los nuevos tiempos.

Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento

Víctor Hugo Jiménez Zepeda,* Elvira Martínez Leyva**

RESUMEN

La enfermedad ósea es un hallazgo importante del mieloma múltiple. La destrucción ósea mediada por mieloma es resultado del incremento de la actividad de los osteoclastos que no se acompaña de aumento comparable al de la función osteoblástica. Los estudios recientes revelan que nuevas moléculas, como el activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANK), su ligando (RANK-L), osteoprotegerina (OPG) y la proteína inflamatoria del macrófago-1 participan en la activación y diferenciación osteoclástica, mientras que proteínas como la DKK1 inhiben la formación osteoblástica. En la actualidad, los bifosfonatos tienen un papel importante en el tratamiento de la enfermedad ósea en mieloma. El clodronato, pamidronato y el ácido zoledrónico son los bifosfonatos más eficaces en pacientes sintomáticos con mieloma.

Palabras clave: enfermedad ósea, mieloma múltiple, bifosfonatos, clodronato, pamidronato, ácido zoledrónico.

ABSTRACT

Bone disease is a major feature of multiple myeloma. Myeloma-induced bone destruction is the result of an increased activity of osteoclasts, which is not accompanied by a comparable increase of osteoblast function. Recent studies have revealed that new molecules such as the receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK), its ligand (RANK-L), osteoprotegerin (OPG), and macrophage inflammatory protein-1 are implicated in osteoclast activation and differentiation, while proteins such as DKK1 inhibit osteoblastic bone formation. Currently, biphosphonates play a major role in the management of myeloma bone disease. Clodronate, pamidronate and zoledronic acid are the most effective biphosphonates in symptomatic myeloma patients.

Key words: bone disease, multiple myeloma, biphosphonates, clodronate, pamidronate, zoledronic acid.

El mieloma múltiple es una enfermedad que se distingue por la acumulación de células plasmáticas en la médula ósea que deterioran la hematopoyesis y la enfermedad ósea, incluidas las lesiones líticas, las fracturas, hipercalcemia y osteoporosis.

La enfermedad ósea del mieloma múltiple es resultado del incremento en la actividad de los osteoclastos que no se acompaña de un aumento sustancial de la función osteoblástica, con lo que aumenta el mecanismo de resorción ósea. La interacción de las células plasmáticas con

el microambiente medular es decisiva en el proceso de activación de los osteoclastos. Algunos estudios recientes han descrito nuevos hallazgos relacionados con la patogénesis de la enfermedad ósea en mieloma múltiple, entre los cuales se describe el papel de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), el factor estimulante de colonias de macrófagos (FECM), interleucina 1B (IL-1B), el factor de necrosis tumoral (FNT) y la IL-11, los cuales se conocen como activadores de la función osteoclástica (AFO). También se han descrito nuevas moléculas implicadas en la regulación de la enfermedad ósea en mieloma múltiple como: el activador del receptor del factor nuclear kappa/beta (RANK), su ligando (RANKL), la osteoprotegerina (OPG) y la proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 (MIP-1). La relación de subtipos moleculares y lesiones lítica se observa en el cuadro 1.

INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA

Las interacciones entre el microambiente medular y las células plasmáticas aumentan la proliferación y activación osteoclástica, responsables del incremento

* Departamento de hematología y oncología.

** Departamento de clínica de dolor.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Jiménez Zepeda. Departamento de hematología y oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, Tlalpan, CP 14000, México, DF. Tel.: (01-55) 54870900.

E-mail: vhugo8762@hotmail.com

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

Cuadro 1. Subtipos moleculares y lesiones líticas

Subtipo	Translocación IgH o ciclina D1	Una o más lesiones IRM	DKK > 1,000 + vs - por IRM (%)
1	11q13 o 6p21 ciclina D1 o D3	94%	66 vs 0
2	Hiperdiploidia Ciclina D1	89%	81 vs 13
3	Otra translocación Ciclina D2	71%	45 vs 11
4	4p16; MMSET y FGFR3	57%	50 vs 17
5	16q23 o 20q11; c-maf, mafB	55%	17 vs 0

de la resorción ósea debida a las diferentes citocinas con activadores de la función osteoclástica.

Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 la producen principalmente las células estromales de la médula ósea y es un factor de crecimiento para los osteoclastos y las células del mieloma múltiple que estimulan la proliferación y evitan la apoptosis. El efecto primario de la IL-6 en la formación de los osteoclastos es el incremento en el número de precursores osteoclásticos. Las concentraciones séricas de IL-6 y su receptor (IL-6R) aumentan en el mieloma múltiple y se relacionan con el estadio clínico, actividad de la enfermedad y supervivencia.¹ Sin embargo, ni los anticuerpos contra IL-6 ni anti-IL-1B son capaces de inhibir el efecto osteoclastogénico de factores activadores de la función osteoclástica (AFO) secretados por las líneas celulares de mieloma múltiple.²

Interleucina 1B (IL-1B)

La IL-1B tiene una potente actividad AFO, lo cual refuerza la expresión de moléculas de adhesión e induce la producción paracrina de IL-6, y ocasiona enfermedad osteolítica.³ Se detecta elevación de las concentraciones de ARNm de IL-1B en pacientes con mieloma múltiple y los anticuerpos contra IL-1B son incapaces de bloquear los AFO en la médula ósea.⁴

Interleucina 3 (IL-3)

Se han detectado concentraciones elevadas de ARNm de IL-3 en células de mieloma múltiple y las concen-

traciones proteicas de IL-3 también se han descrito elevadas en la médula ósea de pacientes con esta enfermedad. La combinación de IL-3 con MIP-1 y RANK-L se ha asociado con el incremento significativo de la estimulación de la formación de osteoclastos y resorción ósea, que son mayores a lo expresado sólo con la estimulación por MIP-1 o RANK-L. La estimulación de las células de mieloma múltiple dependientes de IL-3 no parece tener ninguna asociación con la IL-6.⁵

Factor de crecimiento del hepatocito (FCH)

El factor de crecimiento del hepatocito se ha relacionado en procesos de angiogénesis, proliferación de células epiteliales y activación osteoclástica. El factor de crecimiento del hepatocito y su receptor (c-met) se expresan en las células de mieloma, lo cual le da la oportunidad al factor de crecimiento del hepatocito de transformarse en su forma activa.⁶ El factor de crecimiento del hepatocito sobrerregula la expresión de la IL-11 de las células humanas tipo osteoclasto, mientras el factor beta de transformación del crecimiento (FBTC) y la IL-1 potencian el efecto de la secreción de la IL-11. Por lo tanto, el factor de crecimiento del hepatocito es un factor indirecto envuelto en la enfermedad ósea del mieloma múltiple. La elevación de las concentraciones séricas del factor de crecimiento del hepatocito en pacientes con mieloma múltiple es capaz de predecir pobre supervivencia y la resistencia al tratamiento farmacológico.⁷

Factor de crecimiento vasculoendotelial

Es una citocina multifuncional importante en la neovascularización y recientemente se relacionó en la osteoclastogénesis en mieloma múltiple. El factor de crecimiento vasculoendotelial se expresa en las células del mieloma múltiple y se une a su receptor que se expresa predominantemente en los osteoclastos. El factor de crecimiento vasculoendotelial incrementa directamente la resorción ósea y la supervivencia de osteoclastos maduros. Así mismo, aumenta la producción de la IL-6 de las células estromales y participa en procesos de interacción paracrina entre las células estromales de la médula ósea y las células del mieloma.⁸

Osteopontina

La osteopontina es una proteína de matriz no colagénica producida por varias células, como: osteoblastos,

osteoclastos y las células del mieloma. Participa en varios episodios fisiológicos y patológicos, incluidos: la adhesión, angiogénesis, apoptosis y metástasis tumoral. Los pacientes con mieloma múltiple en estadios avanzados expresan mayor cantidad de osteopontina que los que están en estadios tempranos de la enfermedad o gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Las células de mieloma son capaces de producir osteopontina y contribuir a la resorción ósea mediada por osteoclastos.⁹

El papel de la proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 en la activación osteoclástica

La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 es un miembro de la familia de las quimiocinas y en primer lugar se relaciona con la adhesión celular y la migración. La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 es quimiotáctica para monocitos y células similares a monocitos, incluidos los precursores de osteoclastos. La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 produce las células de mieloma y estimula directamente la formación y diferenciación de los osteoclastos a través de CCR1 y CCR5 que son expresados por los osteoclastos. Esta proteína también se ha relacionado con la estimulación de: proliferación, migración y supervivencia de células plasmáticas en estudios *in vivo* e *in vitro*.¹⁰ La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 también es capaz de incrementar la expresión de RANK-L e IL-6 contribuyendo de esta forma al aumento de la destrucción ósea.¹¹ Estas observaciones recientes concuerdan con los hallazgos que sugieren que los pacientes con mieloma múltiple y altas concentraciones de MIP-1 tienen pobre pronóstico.¹²

Efecto de RANK-L/RANK/OPG sobre los osteoclastos en mieloma múltiple

Hace poco surgieron nuevos hechos en la fisiopatología de la osteoclastogénesis con las tres nuevas moléculas que pertenecen a la superfamilia del FNT denominadas RANK-L, RANK y OPG. RANK-L que lo codifica un gen único en el cromosoma 13q14. RANK-L se expresa por células T activadas, células del estroma medular y osteoblastos y se une a su receptor RANK, el cual es expresado por precursores osteoclásticos, condrocitos y osteoclastos maduros. La unión de RANK-L y RANK promueve la maduración y activa-

ción de osteoclastos.¹³ OPG, por su parte, la codifica un gen único en el cromosoma 8q24 y principalmente lo secretan las células estromales medulares. OPG bloquea la interacción RANK-L/RANK y, por lo tanto, inhibe la diferenciación y función osteoclástica.¹⁴ Por esto el equilibrio entre la expresión de RANK-L y OPG determina la actividad osteoclástica y la subsecuente resorción ósea.

La expresión de RANK-L aumenta con el estímulo de glucocorticoides, FNT, IL-11, PTH, PGE2 y vitamina D₃ y disminuye por estímulo de FCT-B. La expresión de OPG se incrementa ante la existencia de: IL-1B, FNT, FCTB y 17-B estradiol, mientras los glucocorticoides, vitamina D₃ y PTH lo reducen.¹⁵ La importancia de RANK-L y OPG como reguladores de la osteoclastogénesis se hace evidente a partir de experimentos transgénicos en ratas. Las ratas que carecen de RANK-L o RANK o que sobreexpresan OPG desarrollan osteopetrosis debido a la disminución de la actividad osteoclástica.¹⁶ De forma contraria, ratas *knockout* para OPG tienen numerosos osteoclastos y desarrollan osteoporosis y fracturas múltiples, debido a que OPG no puede inhibir la actividad de RANK-L.¹⁷

FUNCIÓN OSTEACLÁSTICA Y MIELOMA MÚLTIPLE

Los osteoclastos refuerzan el crecimiento y supervivencia de las células de mieloma y las protegen de la apoptosis. La adherencia de las células del mieloma a los osteoclastos incrementa las concentraciones de IL-6 y la producción de osteopontina por los osteoclastos. La IL-6 y la osteopontina, en combinación con promotores de crecimiento de las células del mieloma, contactan las células del mieloma con los osteoclastos. Estas observaciones demuestran que las interacciones de las células del mieloma con los osteoclastos aumentan el crecimiento y la supervivencia de las mismas y, por lo tanto, forman un círculo vicioso que destruye el hueso y expande el daño medular.¹⁸

DETERIORO DE LA FUNCIÓN OSTEOLÁSTICA

La valoración histomorfométrica de la actividad de los osteoblastos a través de las biopsias de médula ósea ha revelado la inhibición osteoblástica, en la que se

identifica la falta de regeneración ósea en las lesiones esqueléticas o en su vecindad. Silvestris y su grupo¹⁹ demostraron que los osteoblastos entran en apoptosis debido a la invasión de células del mieloma. Hace poco se sugirió que en el microambiente del mieloma las concentraciones de citocinas y la interacción entre células plasmáticas y osteoblastos acelera la apoptosis de osteoblastos y reduce la formación ósea. Un estudio reciente de Tian y sus colaboradores²⁰ demostró que las células de mieloma producen DKK1, una proteína capaz de inhibir la vía de señalización de Wnt, decisiva para la diferenciación de osteoblastos. El plasma medular de pacientes con mieloma múltiple con más de 12 mg/mL de DKK1 inhibe la diferenciación osteoblástica. Además, la expresión génica de concentraciones de DKK1 se correlaciona con el grado de extensión de la enfermedad ósea.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad ósea relacionada con mieloma incluye, principalmente, a los bifosfonatos, la radioterapia, la analgesia para el control del dolor óseo y raramente los procedimientos quirúrgicos.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos inhiben el reclutamiento y la maduración de los osteoclastos, previenen la migración de monocitos hacia los osteoclastos, inducen la apoptosis de osteoclastos e interrumpen su ataque a la membrana ósea (cuadro 2).^{21,22}

Cuadro 2. Estudios con bifosfonatos en mieloma múltiple

Autor	Bifosfonato	Núm.	Reducción del dolor	Reducción de eventos esqueléticos	Beneficio de supervivencia
Belch y col.	Etidronato	173	No	No	No
Daragon y col.	Etidronato	94	No	No	No
Lahtinen y col.	Clodronato	350	Sí	Sí	No evaluable
McCloskey y col.	Clodronato	530	Sí	Sí	+/-
Brincker y col.	Pamidronato	300	Sí	No	No
Berenson y col.	Pamidronato	392	Sí	Sí	+/-
Menssen y col.	Ibandronato	198	No	No	No
Berenson y col.	Zoledronato	108	Sí	Sí	No evaluable
Rosen y col.	Zoledronato	513	Sí	Sí	Sí

También se ha sugerido que el pamidronato y el ácido zoladrónico pudieran tener algún efecto antimieloma. Los posibles mecanismos incluyen: reducción

de la secreción de IL-6 por las células estromales de la médula ósea y la expansión de células T gamma/delta con posible actividad antimieloma.^{23,24,25}

Etidronato

El etidronato demostró no ser eficaz en dos estudios placebo-control en pacientes con mieloma múltiple.^{23,26}

Clodronato

Dos estudios placebo-control, aleatorizados, mostraron su eficacia en pacientes con mieloma múltiple. Lahtinen y su grupo²⁴ reportaron la reducción de lesiones líticas en 50% de los pacientes con mieloma tratados con clodronato oral durante 24 meses. Las ventajas del clodronato son independientes de las lesiones líticas. En otro estudio,²⁵ aunque no hubo diferencias en supervivencia global entre los dos grupos, los pacientes tratados con clodronato, sin fracturas vertebrales al diagnóstico tuvieron una supervivencia mayor que el grupo contrario (59 *versus* 37 meses). En dos estudios posteriores se demostró que al cabo de dos años de seguimiento los pacientes tratados con clodronato tenían mejor estado de desempeño físico y menor dolor relacionado con el mieloma que los tratados con placebo.^{27,28}

Pamidronato

Dos ensayos clínicos-controlados demostraron la eficacia del pamidronato en mieloma múltiple. Brincker y su grupo²⁹ demostraron una reducción importante en la escala del dolor óseo en pacientes tratados con

pamidronato oral, pero sin diferencias en el número de episodios esqueléticos y la supervivencia. Estos hallazgos se asignaron a la posibilidad de malabsorción del

medicamento administrado por vía oral. En el segundo ensayo clínico los pacientes con enfermedad avanzada se asignaron al azar para recibir placebo o pamidronato endovenoso.^{30,31} El número de eventos esqueléticos y el tiempo a su manifestación fue menor en el grupo tratado con pamidronato. Las escalas de dolor y la calidad de vida también fueron favorables en el grupo tratado con pamidronato. Sin embargo, no se observaron diferencias en supervivencia entre ambos grupos.

Ácido zoledrónico

Berenson y sus colaboradores³² compararon los efectos del ácido zoledrónico y pamidronato en un estudio fase II. El ácido zoledrónico a la dosis de 2 y 4 mg y pamidronato a la dosis de 90 mg por vía intravenosa fueron capaces de reducir el número de episodios esqueléticos en pacientes con mieloma múltiple, pero el estudio no demostró superioridad del ácido zoledrónico sobre el pamidronato, lo cual fue confirmado también por un par de estudios subsecuentes.^{33,34}

Duración óptima del tratamiento con bifosfonatos

La duración del tratamiento con bifosfonatos aún no se ha definido abiertamente. Debido a las ventajas en cuanto a desempeño físico, calidad de vida y posible supervivencia en un subgrupo de pacientes, la decisión clínica debe tomarse con base en las características individuales de los enfermos, considerando la ventaja paliativa y los efectos adversos de los bifosfonatos. El tiempo de inicio de los bifosfonatos también es controversial. La Sociedad Americana de Oncología sugiere que los pacientes con mieloma, lesiones líticas u osteopenia deben tratarse con bifosfonatos, pero no existe recomendación para los pacientes con plasmocitoma solitario, mieloma quiescente o asintomático sin lesiones líticas demostradas.³⁵

De acuerdo con estas recomendaciones, dos estudios recientes han demostrado que la administración profiláctica de pamidronato no mejora la supervivencia libre de progresión, pero disminuye el desarrollo de lesiones esqueléticas en pacientes en estadio I del mieloma múltiple.^{36,37}

Monitorización del tratamiento con bifosfonatos

Los estudios de imagen y densitometría son de valor limitado en la evaluación de la mejoría o el deterioro de

enfermedad ósea por mieloma múltiple. Por lo tanto, los marcadores bioquímicos de recambio óseo han sido empleados en la valoración del tratamiento con bifosfonatos. Se ha descrito una variedad de marcadores de resorción ósea, entre ellos: NTX, C-telopéptido de colágeno tipo I (ICTP/CTX), fosfatasa ácida resistente a tartrato isoforma 5-b, piridolina y desoxipiridolina; también se han empleado marcadores de formación ósea como: 1) bALP, 2) OC y 3) procolágeno tipo I (N o C). Las altas concentraciones de ICTP y NTX se correlacionan con progresión de la enfermedad ósea durante el tratamiento convencional del mieloma múltiple. Uno de los parámetros que se ha descrito con probable valor predictivo de extensión del daño óseo es el TRACP-5b el cual sólo es producido por osteoclastos activados.³⁸

Radioterapia

La radioterapia se indica con frecuencia para el tratamiento del plasmocitoma solitario cuando está demostrada la compresión medular sintomática y las lesiones líticas sintomáticas extensas. Los pacientes con dolor generalizado debido a afectación en múltiples sitios pueden tratarse con una dosis de hemirradiación corporal con 600 a 800 cGy (hemicuerpo inferior). La experiencia de doble hemirradiación corporal en un periodo de seis años ha demostrado reducción del dolor óseo del 95% en pacientes con mieloma múltiple y enfermedad resistente o en recaída, 20% de ellos incluso son capaces de suspender el tratamiento analgésico con opioides.³⁹

Vertebroplastia

Para el tratamiento de fracturas espinales se introdujo la vertebroplastia percutánea, que consiste en la inyección percutánea de cemento óseo en el cuerpo vertebral, bajo guía fluoroscópica. Los estudios iniciales en pacientes con metástasis, mieloma y compresión osteoporótica han demostrado el cese del dolor en 80% de los casos.⁴⁰ La xifoplastia representa una modificación de la vertebroplastia que restaura el cuerpo vertebral a su peso original, estabilizando la pieza y reduciendo el dolor.⁴¹

Cirugía

La cirugía es importante en el tratamiento de pacientes seleccionados con mieloma múltiple. Las fracturas de

fémur y húmero requieren cirugía de fijación, seguidas de radioterapia. La descompresión por laminectomía pocas veces es necesaria en pacientes con enfermedad mielomatosa; sin embargo, en casos radiorresistentes o de retroimpulsión ósea se puede necesitar la cirugía.⁴²

CONCLUSIÓN

La enfermedad ósea es un problema importante en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. La administración de clodronato oral, pamidronato o ácido zoledrónico por vía endovenosa es una estrategia de manejo de la enfermedad ósea por osteólisis. Sin embargo, existen aún varios puntos importantes a resolver, entre ellos: el tiempo óptimo de tratamiento con bifosfonatos, el tiempo de inicio y el uso de marcadores de recambio en la identificación de grupos de alto riesgo para enfermedad ósea en mieloma múltiple.

REFERENCIAS

- Kyrtsonis MC, Dedoussis G, Baxevanis C, et al. Serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) in patients with multiple myeloma (MM). *Br J Haematol* 1996;92:420-2.
- Van Zaanen HC, Lokhorst HM, Aarden LA, et al. Chimaeric anti-interleukin 6 monoclonal antibodies in the treatment of advanced multiple myeloma: a phase I dose-escalating study. *Br J Haematol* 1998;102:783-90.
- Alsina M, Boyce B, Devlin RD, et al. Development of an *in vivo* model of human multiple myeloma bone disease. *Blood* 1996;87:1495-501.
- Donovan KA, Lacy MQ, Gertz MA, Lust JA. IL-1beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia* 2002;16:382-5.
- Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA, et al. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood* 2004; 103: 2308-15.
- Tjin EP, Derksen PW, Kataoka H, et al. Multiple myeloma cells catalyze hepatocyte growth factor (HGF) activation by secreting the serine protease HGF-activator. *Blood* 2004;104:2172-5.
- Seidel C, Lenhoff S, Brabrand S, et al. Hepatocyte growth factor in myeloma patients treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2002;119:672-6.
- Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:2630-6.
- Standal T, Hjorth-Hansen H, Rasmussen T, et al. Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:174-82.
- Choi SJ, Oba Y, Gazitt Y, et al. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-alpha blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *J Clin Invest* 2001;108:1833-41.
- Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ, et al. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1 alpha on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood* 2003;102:311-9.
- Terpos E, Politou M, Szydlo R, et al. Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;123:10-19.
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:3540-5.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001;92:460-70.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
- Abe M, Hiura K, Wilde J, et al. Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood* 2004;104:2484-91.
- Silvestris F, Cafforio P, Calvani N, Dammacco F. Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells. *Br J Haematol* 2004;126:475-86.
- Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483-94.
- Croucher PI, De Hendrik R, Perry MJ, et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003;18:482-92.
- Gordon S, Helfrich MH, Sati HI, et al. Pamidronate causes apoptosis of plasma cells *in vivo* in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;119:475-83.
- Daragon A, Humez C, Michot C, et al. Treatment of multiple myeloma with etidronate: results of a multicentre double-blind study. *Eur J Med* 1993;2:449-52.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992;340:1049-52.
- Laakso M, Lahtinen R, Virkkunen P, Elomaa I. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:725-9.
- Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991;9:1397-402.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity

- in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998;100:317-25.
28. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:1035-43.
 29. Brincker H, Westin J, Abildgaard N, et al. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo-controlled trial. Danish-Swedish cooperative study group. *Br J Haematol* 1998;101:280-6.
 30. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
 31. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
 32. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
 33. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
 34. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
 35. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
 36. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated multiple myeloma: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 2003;44: 1545-48.
 37. Caparrotti G, Catalano L, Feo C, et al. Perspective study on pamidronate in stage I multiple myeloma. *Hematol J* 2003;4:459-60. [letter].
 38. Terpos E, de la Fuente J, Szydlo R, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b: a novel serum marker for monitoring bone disease in multiple myeloma. *Int J Cancer* 2003;106:455-7.
 39. McSweeney EN, Tobias JS, Blackman G, et al. Double hemibody irradiation (DHBI) in the management of relapsed and primary chemoresistant multiple myeloma. *Clin Oncol* 1993;5:378-83.
 40. Peh WC, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, and technique. *Br J Radiol* 2003;76:69-75.
 41. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2382-87.
 42. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl* 2001;72:1-29.



Posibilidades de la rehabilitación neuropsicológica en población geriátrica con deterioro cognoscitivo

Dante Jesús Rivera Zetina,* María del Rocío Estrada Hernández,** Laura Olivia Estrada Hernández**

RESUMEN

El aumento de la expectativa de vida ha traído como consecuencia el incremento de la población geriátrica y con ello de las enfermedades degenerativas, entre las que se incluye el deterioro cognoscitivo y la demencia. El alto costo en salud de estas afecciones obliga a la búsqueda de modalidades terapéuticas económicas y eficaces; una de ellas es la rehabilitación neuropsicológica. Se realizó un estudio de la plasticidad cerebral en el adulto en el que se analizaron los cambios normales por envejecimiento y las diferencias del deterioro cognoscitivo por enfermedad, finalizando con los alcances de esta modalidad terapéutica en los resultados de salud y la necesidad de establecer unidades especializadas para la detección y tratamiento de las demencias.

Palabras clave: rehabilitación neuropsicológica, población geriátrica, deterioro cognoscitivo, plasticidad cerebral.

ABSTRACT

The increase of the expectation of life bears to increment of the geriatric population and with it to the increase of the degenerative illnesses, among those that it is included the impairment cognitive and the dementia. The high cost in health of this type of illnesses takes us to think about economic and effective therapeutic modalities, belonging one to them the neuropsychological rehabilitation. We carry out a brief discussion about the cerebral plasticity in the adult; we discuss the normal changes for aging and the differences with the cognitive impairment for illness, concluding with the reaches of this therapeutic modality in the results of health and the necessity of establishing units specialized in the detection and treatment of the dementia.

Key words: neuropsychological rehabilitation, geriatric population, cognitive impairment, cerebral plasticity.

La habilidad de conocernos y darnos a conocer radica en la función cerebral; la cognición comprende todos los procesos mentales que nos permiten desempeñar acciones y conductas con un significado. Para realizar estas actividades en forma apropiada, el cerebro requiere un gran proceso de desarrollo y aprendizaje, por ser tan especializado sacrifica resistencia por función, lo que lo hace sumamente complejo, pero a la vez susceptible al daño en la niñez, a las agresiones externas en la edad adulta y a la degeneración en la vejez.

La función del cerebro humano es sumamente difícil de explicar; sin embargo, con base en los modelos animales se ha intentado, aunque de manera muy limitada, hacer un bosquejo de los procesos cognoscitivos que son exclusivos del hombre.¹

Por mucho tiempo la ciencia ha intentado descubrir las funciones mentales superiores; entre los múltiples intentos Gall, a finales del siglo XIX, dio a conocer la frenología que intenta explicar las experiencias humanas con base en las áreas craneales. Luego surgió la teoría localizacionista o reduccionista que establece que el déficit cognoscitivo secundario a un daño es el resultado de la lesión de un área cerebral específica. Conforme avanzan los conocimientos médicos se concluye que los cambios neurológicos y conductuales secundarios a una lesión, no pueden explicarse sólo por la afectación de una zona, sino por una compleja asociación con las conexiones entre diversas áreas cerebrales, es decir con sistemas funcionales interconectados y autorregulados; de ahí surgió el concepto de sistemas funcionantes.²

En 1941 Luria estableció un hospital neuroquirúrgico para la atención de enfermos con heridas cerebrales

* Servicio de medicina interna y geriatría. Servicio de neuropsicología. Centro Médico ISSEMYM, Ecatepec.

** Departamento de neuropatología. Servicio de anatomía patológica. Hospital General Manuel Gea González. SS.

Correspondencia: Dr. Dante Jesús Rivera Zetina. CMI, Ecatepec. Av. del trabajo s/n, colonia El Carmen, CP 55000, Ecatepec de Morelos, Estado de México. E-mail: dantejr@ yahoo.com.mx
Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

y sentó las bases de la neuropsicología moderna, cuyos propósitos fueron: diagnosticar en forma precisa y limitar los alcances del daño en la función cerebral, así como la elaboración de programas estructurados de rehabilitación neuropsicológica.³

La neuropsicología trata de explicar los efectos conductuales del daño cerebral con base en un enfoque holístico, es decir la función cerebral como un todo.^{4,5} La importancia de esta disciplina en la geriatría radica en el aporte de las herramientas apropiadas para estudiar al adulto mayor con déficit cognoscitivo; ello nos conduce a poder establecer el diagnóstico preciso en etapas iniciales e identificar los sistemas cerebrales afectados para que de esta manera puedan elaborarse programas de rehabilitación neuropsicológica con alta probabilidad de prevenir y quizá revertir las enfermedades demenciales.

CONCEPTOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL

Los conceptos de recuperación neurológica se han modificado en las últimas décadas debido a los hallazgos experimentales sobre plasticidad cerebral.² Todos los sistemas biológicos poseen mecanismos para reparar el daño ocasionado por factores externos, aunque recientemente aceptado, el cerebro también responde a estos principios. La Organización Mundial de la Salud reconoce el término de neuroplasticidad.^{6,7}

La plasticidad cerebral se refiere a la capacidad de adaptación del sistema nervioso central para minimizar los efectos de las lesiones adquiridas o del desarrollo, modificando su propia organización estructural y funcional.^{8,9}

Esta capacidad cerebral sucede en cualquier momento de la vida, aunque el tejido nervioso joven tiene mayor capacidad de recuperación.¹⁰

La memoria y el aprendizaje son funciones cognoscitivas adquiridas que para lograrse y consolidarse requieren la interacción de varios sistemas superiores. La explicación de estos procesos se ha intentado con base en varias hipótesis que involucran cambios de plasticidad cerebral. Entre ellas, la facilitación de vías neuronales, cambios sinápticos y aumento de arborización neurítica.

Los circuitos neuronales se establecen genéticamente; sin embargo, éstos no se encuentran del todo

establecidos, por lo que los factores ambientales externos pueden aumentar su eficacia, y aún más, se pueden establecer nuevas vías como parte del funcionamiento de la memoria y aprendizaje.⁶

Bajo estos conceptos se establecen, en caso de daño cerebral, mecanismos de plasticidad cerebral similares, con aprendizaje de nuevas destrezas para sustituir las funciones perdidas, con cambios morfológicos y funcionales de las redes nerviosas.

Aguilar Rebolledo⁶ analiza en forma clara los mecanismos de neuroplasticidad y menciona los principales cambios observados como respuesta al daño en adultos relacionados con los funcionales y morfológicos neuronales; sin embargo, no se descarta totalmente la neurogénesis a partir del hipocampo, como otra posibilidad de respuesta a la agresión.¹¹

DETERIORO COGNOSCITIVO RELACIONADO CON EL ENVEJECIMIENTO

Con el envejecimiento, el cerebro sufre cambios anatomopatológicos similares a la enfermedad de Alzheimer sin el desarrollo de manifestaciones clínicas de demencia;^{12,13} por ello se podría explicar el declive cognoscitivo observado en personas mayores de 60 años de edad, sobre todo en la capacidad de procesamiento mental y en la búsqueda de soluciones nuevas y complejas, manteniéndose la inteligencia cristalizada (la asociada con factores provenientes del aprendizaje y la cultura) prácticamente intacta.¹⁴ Este déficit no es lo suficientemente grave como para afectar más de un dominio cognoscitivo y modificar la funcionalidad del anciano.

Los cambios sociales y ambientales contribuyen a problemas cognoscitivos en población geriátrica, cuando éstos son adversos sobrevienen enfermedades como: depresión, ansiedad, aislamiento social y pobreza mental con el subsiguiente deterioro mental.¹⁵

Varios investigadores han intentado dilucidar la asociación con la actividad diaria y el riesgo de demencia; por ejemplo, se ha visto que cuando existen buenas relaciones familiares y participación en actividades sociales se estimula la función cognoscitiva, con resultados positivos en la autoestima, disminución de la incidencia de depresión y ansiedad, lo que implica menor riesgo de déficit cognoscitivo y mejor calidad de vida.^{16,17}

Fratiglioni y su grupo advirtieron que las personas casadas y las que participan en el cuidado de niños en la familia tienen menor probabilidad de tener alteraciones cognoscitivas por la exigencia en los procesos neuropsicológicos implicados en la participación voluntaria de las tareas diarias asignadas.¹⁸ Estas consideraciones han sido reproducidas en ancianos españoles.¹⁹ Gleit y sus colaboradores concluyen que la participación de ancianos en actividades familiares y sociales ayuda a preservar un buen estado cognoscitivo.²⁰

Uno de los sucesos más graves en ancianos se da con la jubilación y la viudez; ello implica una alta incidencia de depresión, cuando es lo suficientemente crónica lesiona las relaciones interpersonales y provoca aislamiento y demencia, en algunos casos se observa disminución de volúmenes en el hipocampo.²¹

Las enfermedades crónico degenerativas, incluidas las del sistema locomotor, pueden contribuir al aislamiento social por problemas funcionales, como alteraciones de la marcha, la asociación con la actividad física regular y la demencia que también se ha estudiado estableciendo una asociación estrecha entre ambas situaciones.^{22,23}

En nuestra experiencia en el servicio de neuropsicología del Centro Médico ISSEMYM, Ecatepec, advertimos que los pacientes con déficit cognoscitivo inicial tienden a intentar sustituir las funciones cognoscitivas alteradas por diversos mecanismos; las más importantes son la negativa a participar en grupos sociales por problemas de interacción con otras personas, sumiéndose en una rutina doméstica que los lleva en forma inexorable a un déficit neuropsicológico mayor.

LÍMITES ENTRE EL ENVEJECIMIENTO CEREBRAL NORMAL Y LA ENFERMEDAD

La frontera entre los cambios normales del envejecimiento y la enfermedad pueden ser muy estrechos y confusos, esto lleva a la necesidad de replantear conceptos en beneficio de los pacientes. Está bien establecido que las enfermedades neurodegenerativas pueden ser tratadas de mejor manera cuando el diagnóstico se hace en fases tempranas.^{24,25}

En fechas recientes surgió el concepto de deterioro cognoscitivo leve que se refiere a las afecciones de la

memoria que van más allá de las esperadas por el envejecimiento normal, corroboradas por un familiar o cuidador, sin modificación de las actividades de la vida diaria y sin enfermedades de otros dominios cognoscitivos. Su importancia radica en las observaciones epidemiológicas que la relacionan con la alta probabilidad de evolucionar a demencia.^{25,26} Muchas veces en la práctica diaria de la geriatría se escucha a familiares y pacientes con trastornos de la memoria leves que se atribuyen al envejecimiento; sin embargo, cuando se realiza un estudio neuropsicológico completo se encuentran padecimientos alterados en otros dominios cognoscitivos, como las funciones ejecutivas que podrían constituir los primeros síntomas de la enfermedad de Alzheimer.²⁷ Con el afán de ocultar el déficit, el paciente busca sustituir las alteraciones cognoscitivas; lo primero es el aislamiento social, ya que le es imposible la interacción con otras personas o bien el aprendizaje de nuevas destrezas, necesarias para un buen desempeño social. Es aquí donde un buen interrogatorio de las actividades sociales (es decir, actividades avanzadas de la vida diaria) puede identificar el inicio de una demencia. Lo importante es darse la oportunidad de tratar una enfermedad grave en fase temprana, cuando nuestros esfuerzos pueden ser más efectivos.

REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN GERIATRÍA

La rehabilitación neuropsicológica se define como el proceso terapéutico por el que las personas con daño cerebral pueden incrementar o mejorar sus capacidades para procesar y utilizar adecuadamente la información (nivel cognoscitivo), así como potenciar su funcionamiento en la vida cotidiana (nivel conductual).²⁸

Está demostrado el efecto positivo de las estrategias de adiestramiento cognoscitivo en el rendimiento intelectual de los ancianos.^{29,30} Este efecto es duradero, con repercusión en la funcionalidad del individuo, con disminución de costos de salud al retrasar la hospitalización e institucionalización.³¹

Schaie y Willis, en una serie de publicaciones durante el decenio de 1980, plantearon que el cerebro humano envejecido conservaba una gran capacidad

de plasticidad cerebral. Este estudio consistió en seleccionar a un grupo de individuos con edad promedio de 72 años, sin demencia, a quienes se les aplicó una serie de pruebas de memoria e inteligencia con desempeño adecuado para su edad. Catorce años después se aplicaron nuevamente las mismas pruebas y se observó alteración en los resultados en alrededor de la mitad de la muestra. Ese subgrupo fue objeto de un protocolo intensivo de estimulación cognoscitiva, en un programa de cinco horas diarias como parte del estudio Seattle. Después se aplicaron nuevamente las pruebas neuropsicológicas y en forma sorprendente se recuperaron las funciones cognoscitivas perdidas. Se concluyó que con un programa de rehabilitación adecuado es posible revertir las alteraciones de memoria y aprendizaje de la vejez.^{32,33}

Ball y sus colaboradores, en el estudio ACTIVE, compararon el efecto de la estimulación cognoscitiva en una muestra de 2,832 pacientes sin demencia con promedio de edad de 75 años. Se distribuyeron en grupos para recibir adiestramiento cognoscitivo y un grupo control sin intervención. Se realizó seguimiento durante dos años y se demostró que los individuos pertenecientes a grupos de intervención tuvieron mejor desempeño en las actividades cognoscitivas, por lo que se recomienda la rehabilitación cognoscitiva en pacientes sin demencia para mejorar sus habilidades neuropsicológicas.³⁴

Loewenstein y sus colaboradores estudiaron el efecto de la rehabilitación cognoscitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada. Los enfermos asistieron a dos sesiones semanales de 45 minutos cada una, en un total de 12 semanas. Se estimularon varias funciones cognoscitivas y se realizó seguimiento de tres meses. Quedó de manifiesto la mejoría en actividades de la vida diaria y en destrezas cognoscitivas, potenciando los resultados de los medicamentos inhibidores de acetilcolinesterasa.³⁵

En el Centro Médico ISSEMYM de Ecatepec se estableció un servicio de neuropsicología para niños y adultos en donde se diagnostican y tratan, entre otras, enfermedades cognoscitivas en población geriátrica. Se estructuró un grupo de rehabilitación cognoscitiva para pacientes con deterioro y demencia de leve a moderada con mejoría en las funciones cognoscitivas,

funcionalidad y, sobre todo, reintegración a las actividades sociales (escrito en preparación).

El fortalecimiento de la base científica en el campo de la rehabilitación neurológica conduce a un mejoramiento funcional en los resultados, en términos de costo beneficio.³⁶ Ello hace que este tratamiento sea una opción eficaz que debe ser fomentada en las instituciones de salud como una modalidad económica en la atención de ancianos con deterioro cognoscitivo, que previene complicaciones graves que impactan en forma negativa, con alto costo económico y en salud, al paciente, a la familia y a los sistemas públicos de salud.

La reflexión final de Aguilar Rebolledo menciona que debemos comprender que el mejoramiento de las condiciones de vida, la realización de ejercicio físico y mental adecuados incrementan el número de conexiones neuronales en regiones concretas del cerebro y, por consiguiente, mejoran la función intelectual y previenen el déficit neurológico.³⁷

REFERENCIAS

1. Parkin AJ. Exploraciones en neuropsicología cognitiva. 1ª ed. Madrid: Panamericana, 1996.
2. Ardila A, Ostrosky Solis F. Diagnóstico de daño cerebral, enfoque neuropsicológico. México: Trillas, 1991.
3. Kuzovleva E. Some facts from the biography of A.R. Luria. *Neuropsych Rev* 1999; 9(1):53-56.
4. Grieve J. Neuropsicología para terapeutas ocupacionales. 2ª ed. Madrid: Panamericana, 2000.
5. Gómez Pérez E, Ostrosky Solis F. Recuperación de daño cerebral y plasticidad: implicaciones para rehabilitación en daño cerebral y su rehabilitación. 1ª ed. México: Biblioteca Teletón, 2002;pp:419-38.
6. Aguilar Rebolledo F. Plasticidad cerebral. Parte 1. *Rev Med IMSS* 2003;41(1): 55-64.
7. Drubach DA, Makley M, Dodd ML. Manipulation of central nervous system plasticity: A new dimension in the care of neurologically impaired patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:796-800.
8. Galaburda AM. Introduction to special issue: developmental plasticity and recovery of function. *Neuropsychologia* 1990;28:515-16.
9. Schieber MH. Physiologic basis for functional recovery. *J Neurol Rehabil* 1995; 9:91-96.
10. Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM. Remodeling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 1995;378:71-75.
11. Ramirez-Amaya V, Balderas I, Sandoval J, Escobar ML, Bermudez-Rattoni M. Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis. *J Neurosci* 2001;21:7340-8.
12. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, et al. Neuropathology of older persons without cognitive

- impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006;66:1837-44.
13. Schmitt FA, Davies DG, Wekstein DR, Smith CD, et al. Preclinical Alzheimer disease revisited: Neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-6.
 14. Florez Lozano JA. Jogging cerebral: la prevención de las demencias. *Medicina Integral* 2001;37(9):375-6.
 15. Fillit H, Butler RN, O'Connell AW, Albert MS, Birren JE. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc* 2002;77(7):681-96.
 16. Med Bassuk SS, Glass TA, Berkman LF. Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Ann Intern* 1999;131:165-73.
 17. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348: 2508-16.
 18. Fratiglioni L, Wang H, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-9.
 19. Zunzunegui M, Alvarado BE, Ser T, Otero A. Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling spanish older adults. *J Gerontol* 2003;58B:s93-100.
 20. Gleib DA, Landau DA, Goldman N, Chuang YL, et al. Participating in social activities helps preserve cognitive function an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly. *Int J Epidemiol* 2005; 34:864-71.
 21. Steffens DC, Payne ME, Greenberg DL, Byrum CE, Welsch-Bohmer KA, et al. Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:62-71.
 22. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly woman: woman who walk. *Arch Intern Med* 2001;161:1703-8.
 23. Abbot R, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovich H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292(12):1447-53.
 24. Juby Angela, Tench S, Baker V. The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal mini-mental state examination score. *CMAJ-JAMC* 2002;167(8):859-64.
 25. Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *BMJ* 2003;326(7383):245-9.
 26. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
 27. Binetti G, Magni E, Padovani A, et al. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:91-93.
 28. Santos-Cela JL, Bauselas-Herrera E. Rehabilitación neuropsicológica. *Cuadernos del psicólogo* 2005;(90).
 29. Abad-Santos F, Novalbos-Reyna J, Gallego-Sandín S, García AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. *Rev Neurol* 2002;35(7):675-82.
 30. Fillit H, Butler RN, O'Connell AW, Albert MS, Birren JE. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc* 2002;77(7):681-96.
 31. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, Musick BS, et al. Relationship of age, education and occupation with dementia among a community-based sample of African-Americans. *Arch Neurol* 1996;53:134-40.
 32. Schaie KW, Willis SL. Can decline in adult intellectual functioning be reversed? *Dev Psychol* 1986;22:223-32.
 33. Willis SL, Schaie KW. Training the elderly on the ability factors of spatial orientation and inductive reasoning. *Psychol & Aging* 1996;1(3):239-47.
 34. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2271-81.
 35. Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(4): 395-402.
 36. Bach-Rita P. La investigación básica en la ciencia neuronal y conductual como perspectiva para mayores avances en rehabilitación neurológica. *Plast & Rest Neurol* 2004;3(1-2):5-7.
 37. Aguilar Rebolledo F. Razones biológicas de la plasticidad cerebral y la restauración neurológica. *Plast & Rest Neurol* 2005;4(1-2):5-6.

Actualidades en el estudio y manejo de la hiponatremia

Luis Fernando García Frade Ruíz,* Ana Paula Mas Martínez*

RESUMEN

La hiponatremia origina gran morbilidad y mortalidad porque los pacientes sufren alteraciones neurológicas importantes. La disminución del sodio sérico con frecuencia desencadena trastornos electrolíticos en pacientes ambulatorios u hospitalizados. En este artículo se muestran las causas, fisiopatología y tratamiento de la hiponatremia, con el fin de que los médicos estén actualizados en lo concerniente a este trastorno electrolítico.

Palabras clave: hiponatremia, alteraciones neurológicas, sodio sérico, trastornos electrolíticos.

ABSTRACT

Hyponatremia causes great morbidity and mortality because patients suffer important neurological disorders. Reduced serum sodium causes frequently electrolytic disorders in out- and in-patients. This article reviews causes, physiopathology and treatment of hyponatremia, in order to physicians have the most current information about this electrolytic disorder.

Key words: hyponatremia, neurological disorders, serum sodium, electrolytic disorders.

El agua corporal total del organismo varía según el género y la edad del individuo (cuadro 1). El 20% del agua se encuentra como líquido extracelular (5% como plasma y 15% como líquido intersticial) y el resto como líquido intracelular. De la cantidad extracelular (aproximadamente 2,000 mmol), 2 al 5% está en el líquido intracelular y 40% en los huesos.¹

Cuadro 1. Agua corporal total (como porcentaje de peso corporal)²

Edad	Varón (%)	Mujer (%)
18 a 40	60	50
40 a 60	60 a 50	50 a 40
Más de 60	50	40

La *osmolalidad* es la concentración de solutos en un kilogramo de agua y la *osmolaridad* la concentración de solutos en un litro de solución.² Ambos términos son correctos y los solutos reciben el término de osmolitos.

* Medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García-Frade Ruíz. Camino a Santa Teresa 13, local 43, colonia Héroes de Padierna, CP 14200, México, DF. Tel.: 5652-42-47. E-mail: doctorfrade@starmedia.com
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

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

La osmolaridad del plasma está determinada por las concentraciones de sodio, potasio, glucosa y nitrógeno ureico y su cálculo se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad plasmática} = 2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$$

La osmolaridad plasmática normal se encuentra entre 280 y 295 mOsmo/L.

El número 18 de la fórmula se obtiene de la conversión de la glucosa de mg/dL a miliosmoles, ya que 180 mg/dL de glucosa equivalen a un miliosmol y un miliosmol de nitrógeno ureico equivale a 28 mg/dL.

El cálculo de la osmolaridad efectiva se obtiene al considerar los mismos elementos mencionados, excepto el nitrógeno ureico porque atraviesa la membrana celular.

$$\text{Osmolaridad plasmática efectiva} = 2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glucosa}/18$$

HIPONATREMIA

La definición de hiponatremia tiene gran diferencia en las distintas publicaciones internacionales, en donde algunos autores la definen como la concentración sérica de sodio menor de 128 mEq/L,³ otros como

menor de 130 mEq/L,⁴ unos más como menor de 134 mEq/L,⁵ otros menor de 136 mEq/L⁶ y en la literatura mexicana como menor de 135 mEq/L.

La frecuencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados varía en las distintas publicaciones mexicanas y extranjeras, en estas últimas refieren frecuencias de alrededor del 2%,² cifra similar a la encontrada en nuestro estudio hace unos años del 2.2%;⁷ no obstante, hay quien informa que la incidencia de hiponatremia intrahospitalaria es del 15 al 22% cuando ésta es menor de 135 mEq/L.⁸ Los pacientes hospitalizados con hiponatremia tienen un rango de mortalidad de 7 a 60 veces mayor que los hospitalizados sin hiponatremia.⁹

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hiponatremia es similar en hombres y mujeres. La edad promedio de manifestación es de 67 años, con mayor frecuencia en mayores de 60 años, donde las mujeres muestran en forma importante concentraciones de sodio más bajas, en comparación con las de los hombres.⁷ La incidencia de hiponatremia aumenta conforme más edad se tiene debido a distintos factores fisiológicos degenerativos, como: disminución en el flujo sanguíneo renal, en la capacidad de concentración de la orina, trastornos en la osmorregulación con liberación de hormona antidiurética (ADH por sus siglas en inglés) a osmolaridades plasmáticas inferiores a las habituales, enfermedades concomitantes que aumentan la liberación de ADH, ingestión de fármacos que aumentan la excreción de sodio a concentración renal o, bien, que incrementan la liberación o acción de la hormona antidiurética, etcétera.

La hiponatremia, entendida como la concentración de sodio sérico menor a 135 mEq/L suele desencadenar manifestaciones clínicas de acuerdo con las siguientes tres características:

1. Grado de disminución del sodio sérico.
2. Velocidad con la que se desarrolla dicha disminución.
3. Enfermedad neurológica concomitante o preexistente.

Grado de disminución del sodio sérico

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia consisten en concentraciones de sodio sérico menores a

125 mEq/L; sin embargo, por sí sola no determina los síntomas porque tal disminución depende de la velocidad de inicio de la misma; es decir, es común encontrar pacientes con concentraciones de sodio sérico menores a 125 mEq/L asintomáticos, porque la hiponatremia se lleva a cabo de manera paulatina (crónica). Cada individuo tiene una susceptibilidad distinta de "tolerancia" a diferentes concentraciones de sodio sérico, por lo que pueden tenerse manifestaciones de hiponatremia en individuos con concentraciones de sodio sérico por arriba de 125 mEq/L.⁷

Velocidad con la que se inicia la hiponatremia

La velocidad con la que se inicia la hiponatremia es el principal determinante de las manifestaciones clínicas, ya que ésta depende de los distintos tiempos que ocupa el sistema nervioso central en alcanzar sus diferentes concentraciones de adaptación a los cambios de la osmolaridad plasmática.

Las neuronas contienen, en su interior, electrólitos séricos y osmolitos ideogénicos o cuerpos osmolares que se forman por aminoácidos. Estos elementos intracelulares le permiten al cerebro mantener el equilibrio entre la osmolaridad plasmática y la osmolaridad cerebral, con el consiguiente equilibrio del contenido de agua.

Debido a la disminución de la osmolaridad plasmática (tal y como sucede en algunos casos de hiponatremia) el cerebro inicia un proceso de *adaptación rápida* al liberar electrólitos séricos de sus compartimentos intracelulares e intenta equilibrar las diferencias de osmolaridades. En caso de no alcanzar el equilibrio, el cerebro desarrolla un segundo proceso de *adaptación lenta* que consiste en la liberación de cuerpos osmolares. Este último proceso tarda, aproximadamente, 48 horas en realizarse.

La hiponatremia aguda es la disminución del sodio sérico que sucede en un lapso menor de 48 horas;⁹ es decir, tiempo menor al que normalmente ocupa el sistema nervioso central para alcanzar menor osmolaridad, motivo por el que los pacientes con hiponatremia aguda tienen manifestaciones clínicas de *encefalopatía hiponatrémica* secundaria a edema cerebral.

Se denomina *hiponatremia crónica* a cualquier disminución del sodio sérico que sucede en un lapso mayor

de 48 horas¹⁰ y que habitualmente es asintomática (por adaptación cerebral lenta).

Enfermedad neurológica concomitante o preexistente

Los pacientes con alguna enfermedad del sistema nervioso central tienen mayor susceptibilidad a padecer encefalopatía hiponatémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia se generan debido al edema cerebral secundario a la disminución de la osmolaridad plasmática. De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio las manifestaciones clínicas más frecuentes, en orden decreciente, fueron: somnolencia, náusea, vómito, cefalea, calambres musculares y estupor.⁷ Se puede tener, además, disminución de los reflejos osteotendinosos, estado de coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiogénico, paro respiratorio, infarto cerebral y muerte.⁶ Las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en otro estudio realizado en México fueron, en orden de frecuencia: anorexia, náusea, somnolencia, letargia, alteraciones del sistema nervioso central (distonías, reflejos patológicos, crisis convulsivas, coma), desorientación o agitación.⁸

Las concentraciones de sodio sérico promedio concomitantes con dichas manifestaciones son, de acuerdo con nuestro estudio: somnolencia con sodio sérico promedio de 120 mEq/L, náusea y vómito con sodio sérico promedio de 118 mEq/L, cefalea con sodio sérico promedio de 123 mEq/L, estupor con sodio sérico promedio de 107 mEq/L y calambres musculares con sodio sérico promedio de 117 mEq/L.⁷

A diferencia de los trastornos de otros electrolitos séricos, las manifestaciones neuromusculares no suelen ser la manifestación más habitual de la hiponatremia.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA

En la figura 1 se muestra un protocolo de estudio para el abordaje del paciente con hiponatremia de acuerdo con las siguientes observaciones:

Lo primero que debe conocerse en un paciente con sodio sérico menor a 135 mEq/L es su osmolaridad sérica, misma que se calcula mediante la fórmula

mencionada. Posteriormente debe valorarse el estado de volumen del paciente de acuerdo con las siguientes consideraciones clínicas:

Hipovolemia

El paciente con hipovolemia puede cursar con datos clínicos de deshidratación, en donde el signo más fidedigno es la turgencia de la piel, ésta se revisa en la superficie del esternón, además de la adecuada exploración física del estado de hidratación de las mucosas.

El paciente con pérdida de volumen puede mostrar, a la exploración física, datos de taquicardia en reposo u ortostatismo, además de datos clínicos de síndrome ortostático con disminución de la tensión arterial sistólica mayor de 20 mmHg o de la tensión arterial diastólica mayor de 10 mmHg después de tres minutos de haber adoptado la posición supina.

Hipervolemia

La hipervolemia se reconoce clínicamente por: edema de miembros inferiores, región sacra o periorbitaria o ascitis.

Euvolemia

La euvolemia se distingue por la ausencia de los datos anteriormente descritos para los casos de hipovolemia e hipervolemia.

En ocasiones puede ser complicado distinguir clínicamente entre una ligera deshidratación y euvolemia, para lo cual las determinaciones séricas del nitrógeno ureico y el ácido úrico pueden ser de utilidad.

Después que se conocen la osmolaridad sérica y el estado de volumen se puede iniciar el adecuado estudio de la hiponatremia de acuerdo con las siguientes clasificaciones:

Hiponatremia hipotónica hipovolémica

La hiponatremia con osmolaridad plasmática menor a 280 mOsm/L y con características clínicas de hipovolemia puede deberse a causas extrarrenales o renales.

Causas extrarrenales: la hiponatremia debida a la pérdida de agua y sodio por trastornos gastrointestinales (diarrea o vómito), sudoración excesiva en atletas o por secuestro de líquidos y electrolitos al tercer espacio² (como peritonitis, pancreatitis, quemaduras,

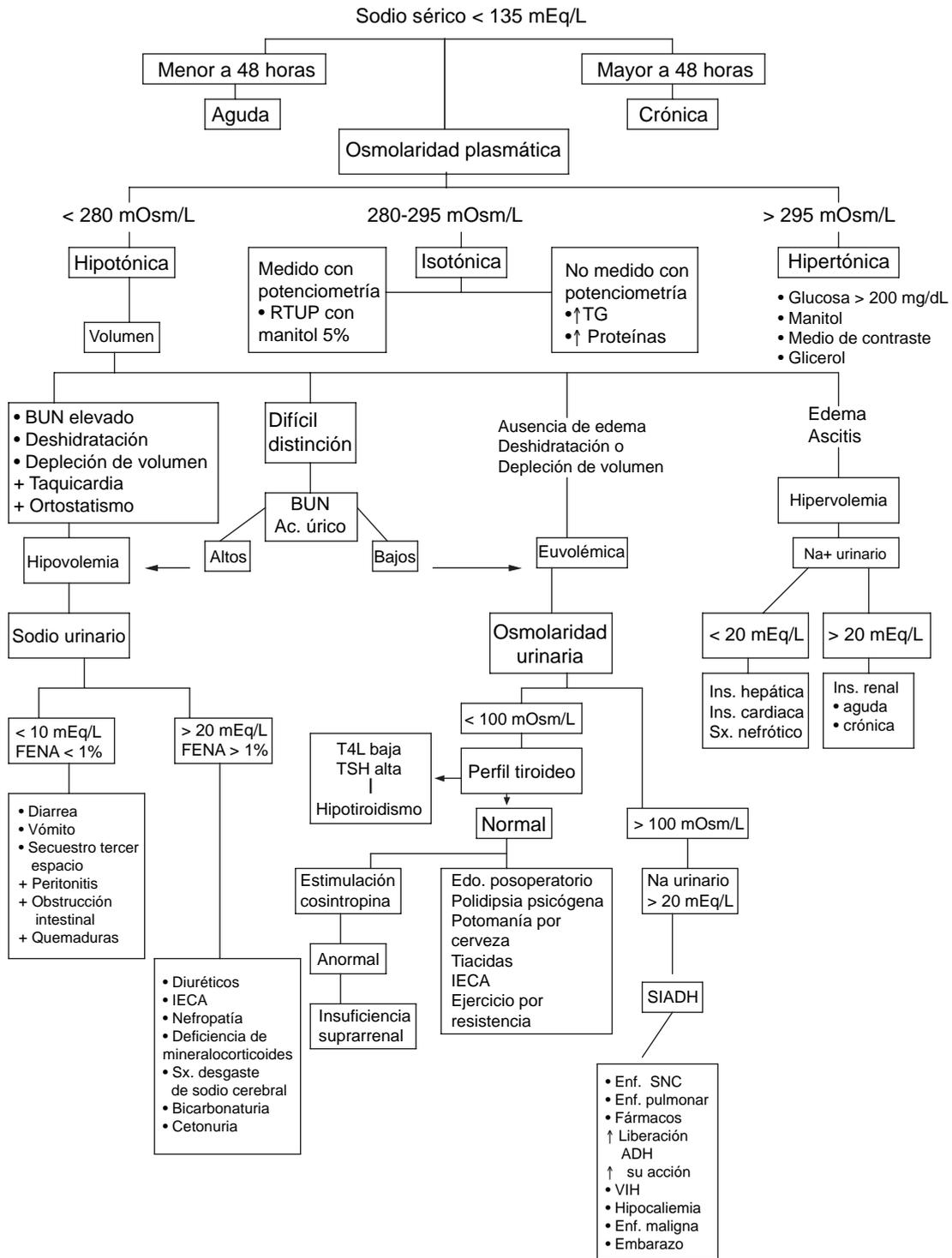


Figura 1. Protocolo de estudio de hiponatremia.
RTUP: resección transuretral de próstata; TG: triglicéridos.

obstrucción intestinal, etc.)¹¹ provocan un estado de pérdida del volumen intravascular que condiciona la disminución de la perfusión renal con la consiguiente activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con reabsorción de sodio en el túbulo distal (avidez renal de sodio) lo que genera disminución de la concentración del sodio en la orina con una fracción de la excreción renal de sodio (FENA) menor al 1%. Dicho estado prerrenal condiciona el aumento desproporcionado de nitrógeno ureico (BUN) en relación con la creatinina, por su hemoconcentración o por disminución en su depuración.

Causas renales: las causas de pérdida renal de sodio que condicionan a la vez hipovolemia son: tratamiento con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), nefropatías, deficiencia de mineralocorticoides, síndrome de desgaste de sodio cerebral,² bicarbonaturia (acidosis tubular renal) y cetonuria.¹¹ Estas alteraciones se distinguen, a diferencia de las causas extrarrenales, por el aumento de sodio urinario y FENA mayor del 1%.

$$FENA = \frac{Na^+ \text{ urinario} / Na^+ \text{ plasmático}}{Cr \text{ urinaria} / Cr \text{ plasmática}}$$

Diuréticos T. Tanto los diuréticos del tipo de las tiacidas, como los de asa y los ahorradores de potasio son capaces de conducir a la hiponatremia.

Las tiacidas son los diuréticos que con mayor facilidad pueden condicionar este trastorno electrolítico al actuar mediante inhibición del transporte sodio-cloro a concentración del túbulo distal y excretar menor cantidad de agua libre en comparación con los diuréticos de asa. Los diuréticos de asa actúan a través de la inhibición de la bomba sodio-potasio ATPasa en la rama ascendente del asa de Henle. El triamtereno y la amilorida actúan por bloqueo de los canales apicales de sodio. La espironolactona actúa a través de su antagonismo con la aldosterona, lo que la hace el diurético de primera elección para pacientes con insuficiencia hepática.¹²

El mayor efecto diurético de las tiacidas sucede en las primeras dos a tres semanas de tratamiento, después de las cuales su principal mecanismo antihipertensivo se logra a través de otros procesos. Esta es la razón por la que deben medirse el sodio y

potasio séricos a las dos a tres semanas de inicio del tratamiento.

Los diuréticos son la causa más frecuente de hiponatremia.⁷

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Estos medicamentos inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona y la reabsorción de sodio a concentración del túbulo distal, lo que puede condicionar hiponatremia e hipercaliemia.

Nefropatía perdedora de sal. Esta nefropatía resulta de la secreción inapropiada de hormona antidiurética y el síndrome se debe a la expansión del volumen con el consiguiente aumento en la excreción renal de sodio como proceso "compensatorio".¹³

Síndrome de desgaste de sodio cerebral. De manera habitual existe producción de factor natriurético auricular, encefálico y quizá renal. Se ha demostrado que en casos de hemorragia subaracnoidea consecutiva a la rotura de un aneurisma se puede producir hiponatremia por aumento en la liberación de factor natriurético encefálico, que inhibe la síntesis de aldosterona.¹⁴

El síndrome de desgaste de sodio cerebral es un diagnóstico de exclusión que requiere natriuresis en un paciente con disminución del volumen sanguíneo efectivo y ausencia de otra causa de excreción de sodio.¹⁵ Los parámetros de laboratorio son más relevantes para determinar el volumen vascular eficaz que una cuidadosa exploración física.¹⁶

En el cuadro 2 se muestran las causas que deben excluirse para establecer el diagnóstico de síndrome de desgaste de sodio cerebral.¹⁵

Hiponatremia hipotónica euvolémica

Puede ser la hiponatremia de más difícil diagnóstico y sus causas pueden ser: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), estado posoperatorio, hipotiroidismo, polidipsia psicógena, potomanía por cerveza, reacción idiosincrásica al consumo de tiacidas o IECA, ejercicio por resistencia e insuficiencia suprarrenal.²

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

La hormona antidiurética la sintetiza el hipotálamo y se almacena y libera por los núcleos supraópticos

Cuadro 2. Diagnóstico de síndrome de desgaste de sodio cerebral¹⁵

Debe existir lesión intracerebral con excreción de sodio y cloro sin otra causa. Se deben excluir las siguientes causas:

Causa fisiológica de excreción de sodio y cloro
Causa no cerebral de natriuresis
Administración de diuréticos
Estados con baja acción de aldosterona
Síndrome de Bartter y de Gitelman
Ligandos para el receptor de calcio en el asa de Henle como hipercalemia, fármacos catiónicos (gentamicina), y posiblemente proteínas catiónicas como en el mieloma múltiple.
Insuficiencia renal

de la hipófisis posterior, luego de la estimulación de barorreceptores (torácicos y encefálicos) o quimiorreceptores, en donde las variaciones de aproximadamente 10% del volumen intravascular o cambios mínimos del 2% de la osmolaridad plasmática provocan su liberación, con el fin de mantener el adecuado equilibrio hidro-osmolar.¹

Después de su liberación, la hormona antidiurética actúa en los receptores V₂ del túbulo colector, que estimulan la síntesis de adenosín monofosfato cíclico, el cual a su vez activa la protein-quinasa A, misma que induce la fosforilación de proteínas de membrana, incluida la aquaporina 2 (proteína renal que regula el equilibrio osmótico),¹⁷ aumentando de esta manera la reabsorción de agua libre.

Los trastornos con alteración pulmonar o del sistema nervioso central (estructurales, metabólicos o fármacos) pueden ser capaces de alterar la adecuada liberación de la hormona, lo que condiciona el aumento en la reabsorción de agua libre y la mayor excreción renal de sodio como respuesta "compensatoria" al aumento del volumen intravascular; precisamente por esto último la retención de agua en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética no llega a ser lo suficientemente importante como para provocar estados edematosos pero sí un estado de euvolemia.

Se requieren las siguientes características para considerar que se trata del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética: *a)* hiponatremia, *b)* disminución de la osmolaridad plasmática con aumento desproporcionado de la osmolaridad urinaria (mayor a 100 mOsm/L), *c)* ausencia de enfermedad cardíaca y renal, *d)* ausencia de en-

fermedad tiroidea y suprarrenal, *e)* sodio urinario mayor a 20 mEq/L de manera habitual, *f)* nitrógeno ureico y ácido úrico disminuidos, de lo contrario un nitrógeno ureico elevado va a favor de hipovolemia, lo que descarta la existencia de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.² La disminución de las concentraciones de nitrógeno ureico y ácido úrico se deben a dilución y al aumento en su depuración. Las causas del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se muestran en el cuadro 3.

Estados posoperatorios

La intervención quirúrgica como fenómeno de estrés junto con náuseas que suelen acompañar al paciente en su recuperación constituyen importantes liberadores

Cuadro 3. Causas de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)

Trastornos del sistema nervioso central	Fármacos Aumentan la producción de ADH
Traumatismo craneoencefálico	Antidepresivos: tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa,
Evento vascular cerebral	IRS
Hemorragia subaracnoidea	Ciclofosfamida, vincristina
Hidrocefalia	Carbamacepina
Tumor encefálico	Metilendioximetamfetamina (éxtasis)
Encefalitis	Clofibrato
Meningitis	Neurólépticos: tiotixeno, tioridacina, flufenacina, haloperidol, trifluoperacina
Síndrome de Guillain-Barré	Incrementan la acción de la ADH
Psicosis aguda	Carbamacepina
Porfiria aguda intermitente	Clorpropamida, tolbutamida
Esclerosis múltiple	Ciclofosfamida
Lesiones pulmonares	AINE
Tuberculosis	Somatostina y análogos
Neumonía bacteriana	Oxitocina
Aspergilosis	Nicotina
Bronquiectasia	Otros
Neoplasias	Posoperatorio
Ventilación con presión positiva	Dolor
Malignidades	Náusea
Carcinoma broncogénico	Estrés
Carcinoma pancreático	SIDA
Carcinoma prostático	Embarazo
Carcinoma de células renales	Hipocalcemia
Adenocarcinoma de colon	Amiodarona ⁽³²⁾
Timoma	
Osteosarcoma	
Linfoma maligno	
Leucemia	

IRS: inhibidores de la recaptura de serotonina.

de hormona antidiurética, lo que acompañado de la administración de soluciones hipotónicas condiciona una de las causas más frecuentes de hiponatremia.

La hiponatremia puede tratarse durante el periodo transquirúrgico como hipotermia e hipoxia, en el posoperatorio inmediato o hasta dos días después de la intervención quirúrgica con datos de edema cerebral. Las mujeres en la premenopausia tienen mayor riesgo de daño cerebral por causas aún desconocidas, quizá relacionadas con factores hormonales.¹⁸

Se propone que cuando se conozcan estos datos, los pacientes que se operen y durante el periodo de ayuno consecutivo a la intervención (en caso de no requerirse nutrición parenteral) sean, preferentemente, manejados con soluciones isotónicas, más sus requerimientos de potasio, y siempre vigilando las concentraciones de sodio sérico. Es frecuente que incluso días después de la intervención quirúrgica (habitualmente por cirugía gastrointestinal) el paciente tenga importantes factores de liberación de hormona antidiurética (como: dolor, náusea, estrés, fármacos, etc.), con la consiguiente aparición de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética transitorio, lo que aunado a la administración de soluciones hipotónicas (con administración de glucosa) coloca al paciente en un alto riesgo de hiponatremia.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo constituye una causa poco frecuente de hiponatremia; sin embargo, cuando ésta se manifiesta suele constituir una hiponatremia aguda, quizá relacionada con retención de agua.

Polidipsia psicógena

De manera teórica, el riñón es capaz de eliminar hasta 30 litros de agua libre aproximadamente en 24 horas, lo que supone que un individuo podría consumir hasta 20 o 30 litros de agua sin tener hiponatremia.² Sin embargo, en ocasiones se observa que los individuos que consumen poco más de 10 a 15 litros de agua al día padecen hiponatremia.⁵ En los casos de polidipsia psicógena, la osmolaridad urinaria, a diferencia del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se encuentra de manera habitual menor a 100 mOsm/L.¹¹

Potomanía por cerveza y alto consumo de té

La cerveza contiene poca cantidad de sodio (menor a 5 mEq/L), su alto consumo, al igual que de grandes cantidades de té, puede condicionar hiponatremia, principalmente en dos situaciones:

a) Pacientes con cirrosis hepática en constante estado de aumento de liberación de hormona antidiurética, tras lo cual retienen agua libre a concentración del túbulo colector con la consiguiente dilución e hiponatremia.

b) Pacientes alcohólicos con alto consumo de cerveza (agua libre y poco soluto) y baja ingestión de alimentos.¹⁹

Tiacidas

El consumo de diuréticos del tipo de las tiacidas puede condicionar la aparición de hiponatremia a través de una reacción de idiosincrasia, mediante la cual se elimina sodio y se retiene agua libre, lo que facilita el desarrollo de hiponatremia euvolémica, principalmente en pacientes de edad avanzada.²

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA pueden, de manera idiosincrásica, provocar al inicio del tratamiento polidipsia central, con la consiguiente ingestión excesiva de agua,² que junto con la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona pueden originar hiponatremia euvolémica.

Ejercicio por resistencia

Si durante el ejercicio de resistencia (con liberación fisiológica de hormona antidiurética) se consume un alto contenido de soluciones hipotónicas, éstas se absorben luego de la reperfusión del lecho esplácnico con el consiguiente desarrollo de hiponatremia euvolémica.² Debe sugerirse a los atletas de alto rendimiento consumir, durante y después del ejercicio, soluciones isotónicas.

Insuficiencia suprarrenal

Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal de acuerdo con los hallazgos en la exploración física se deberá realizar una prueba de estimulación con ACTH sintética (cosintropina) y medición posterior de las concentraciones de colesterol sérico.

Trastornos del osmostato

Los pacientes de edad avanzada pueden llegar a cursar con liberación de hormona antidiurética como respuesta a osmolaridades plasmáticas inferiores a las habituales.² Esos pacientes tendrán, en consecuencia, hiponatremia crónica asintomática resistente a todo esfuerzo terapéutico para elevar el sodio sérico.

Hiponatremia hipotónica hipervolémica

Los estados edematosos pueden condicionar la aparición de hiponatremia. Dichos trastornos suelen cursar con retención de sodio a concentración renal y agua, la retención de esta última es mayor, lo que genera hiponatremia dilucional y verdadera.

Insuficiencia hepática

En la insuficiencia hepática existe pérdida del volumen intravascular por disminución de la fuerza oncótica, lo que genera el paso de agua al tercer espacio (ascitis, edema de miembros inferiores, etc.). Tal disminución del volumen intravascular genera liberación de hormona antidiurética con la consecuente retención de agua libre, además de retención de sodio por activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que genera sodio urinario disminuido, salvo que se estén administrando diuréticos.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva la retención de sodio a concentración renal provoca estados edematosos (con sodio urinario disminuido) con la consecuente hiponatremia como resultado de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático, además del tratamiento con diuréticos que de manera habitual se les indican a estos pacientes. La mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva e hiponatremia excede el 50% al año siguiente.¹⁸

Síndrome nefrótico

El diagnóstico de síndrome nefrótico se realiza al encontrar una concentración de proteínas en orina de 24 horas mayor a 3 gramos.²⁰

Insuficiencia renal

En la insuficiencia renal y crónica puede producirse hiponatremia¹¹ por pérdida renal de sodio (sodio urinario elevado en fase poliúrica) o por retención de agua y consumo frecuente de diuréticos.

La capacidad de excreción de agua permanece en la insuficiencia renal leve a moderada. La retención de agua y la hiponatremia sólo se observan cuando el filtrado glomerular cae a concentraciones muy bajas. Cuando dicho filtrado glomerular es de alrededor de 5 mL/min sólo pueden excretarse 1.5 L/24 h de agua.⁵

Hiponatremia isotónica

La hiponatremia isotónica, pseudohiponatremia o hiponatremia ficticia se produce cuando las concentraciones séricas de proteínas se elevan (más de 10 g/dL), como por ejemplo en el mieloma múltiple o ante estados de hipertrigliceridemia² (dislipidemia tipo I o IV).

En los pacientes con hiperproteinemia extrema, las proteínas ocupan más del 7% de lo normal respecto del volumen plasmático, reduciendo por tanto, la proporción de líquido acuoso que contiene sodio en cada unidad de plasma tomada para el análisis. En ambos casos, el laboratorio informará hiponatremia porque la concentración de sodio en milimoles por litro de plasma será baja. Sin embargo, la concentración de sodio por litro de agua plasmática y la osmolalidad plasmática son normales; por lo tanto, este tipo de hiponatremia carece de significado clínico.¹

Cada vez son más los laboratorios que para la medición del sodio sérico utilizan la potenciometría directa para la determinación del ion específico, con lo que se elimina la posibilidad de pseudohiponatremia en los resultados.

En la resección transuretral de próstata (RTUP) se irrigan grandes cantidades de soluciones; no obstante, en la continua aspiración de éstas se absorbe alrededor de un litro de las mismas en dicho procedimiento, lo que condiciona el desarrollo de hiponatremia.²¹ En nuestro estudio, la resección transuretral de próstata ocupó la décima segunda causa de hiponatremia.⁷

Cuando en el procedimiento se irriga glicina al 1.5% o sorbitol al 3.3% se puede tener hiponatremia hipotónica. Cuando, por el contrario, se utiliza manitol

al 5% se puede tener una hiponatremia isotónica,⁶ a pesar de que se utilice potenciometría directa para la determinación del sodio sérico.

Hiponatremia hipertónica

La causa más frecuente de hiponatremia hipertónica la constituye la hiperglucemia. La hiperglucemia resultó la novena causa general de hiponatremia en nuestro estudio.⁷

Hiperglucemia

A lo largo de los últimos tres decenios han existido distintas propuestas respecto a cuál debe ser el factor de corrección del sodio sérico en caso de hiperglucemia. Katz en 1973 propuso por primera vez el tradicional factor de corrección de 1.6 mEq/L de sodio por cada 100 mg/dL de glucosa por arriba de los valores normales.²² Posteriormente han existido otras propuestas como la de Roscoe y sus colaboradores de la Universidad de Toronto con el factor de corrección de 1.35 mEq/L. Adrogue comunicó una disminución del sodio sérico de 1.7 mEq/L por cada aumento de 100 mg/dL de glucosa con un aumento equivalente de 2.0 mOsm/kg en la osmolaridad plasmática,¹⁰ habiendo otras propuestas como la de Mc Fair,²³ Hillier y Abbott.

Consideramos importante definir los siguientes conceptos. Si analizamos las últimas observaciones propuestas por Hillier y Abbott en cuanto a que las concentraciones de sodio y glucosa no son lineales y por lo tanto proponen un nuevo factor de corrección del sodio de 4 mEq/L por cada 100 mg/dL de glucosa por arriba de 400 mg/dL,²⁴ entonces los factores anteriormente propuestos como el tradicional de 1.6 mEq/L se aplicaría únicamente cuando las concentraciones de glucosa se encuentran entre 200 y 400 mg/dL, es decir, al no contar las concentraciones séricas de sodio con decimales, pareciera en la práctica médica carecer de importancia cuál factor de corrección utilizar para dichas concentraciones de glucosa, no así para hiperglucemias mayores de 400 mg/dL.

Si después de calcular el sodio corregido de acuerdo con las concentraciones de glucosa sérica no alcanza éste la concentración de 135 mEq/L, se deberán investigar otras causas relacionadas con la hiponatremia.²⁵

El uso de manitol como inductor de diuresis osmótica y medios de contraste puede producir hiponatremia hipertónica como causas menos frecuentes.¹⁸

TRATAMIENTO

Se deben considerar los siguientes puntos antes de iniciar el tratamiento de un paciente con hiponatremia:

1. Considerar el riesgo de desmielinización osmótica.
2. Estimar el rango de corrección para minimizar el riesgo.
3. Decidir el método óptimo para elevar la concentración de sodio.
4. Estimar el déficit de sodio.

Hiponatremia aguda (menor a 48 horas)

La hiponatremia aguda es la que se desarrolla antes de que logre alcanzarse el periodo de adaptación cerebral lenta, por lo tanto, el paciente con hiponatremia aguda habitualmente cursará con datos clínicos en relación con el edema cerebral, por lo que en estos casos está indicado el uso de solución hipertónica al 3% administrada de 1-2 mL/kg/hora, de tal forma que logre aumentarse la concentración sérica de sodio hasta 2 mEq/L/hora hasta la desaparición de los síntomas.¹¹

Se pueden administrar diuréticos de asa de manera concomitante para reducir la expansión de líquido extracelular. En caso de crisis convulsiva está indicado el uso de anticonvulsivos.⁶ El paciente requiere vigilancia estrecha (de preferencia en una unidad de cuidados intensivos) así como determinación horaria de las concentraciones del sodio sérico.

Hiponatremia sintomática de tiempo desconocido

Si la hiponatremia es sintomática es muy probable que sea aguda; sin embargo, si no es posible obtener un tiempo determinado con base en la historia clínica, puede tratarse de la siguiente forma: se puede administrar solución hipertónica al 3% de tal manera que logre aumentarse la concentración sérica de sodio a no más de 1.5 mEq/L/hora hasta la desaparición de los síntomas con vigilancia estrecha del estado neurológico del paciente (de preferencia en una unidad

de cuidados intensivos) y con monitorización horaria de las concentraciones del sodio sérico.¹¹

Hiponatremia crónica (mayor a 48 horas)

En caso de hiponatremia crónica ésta debe atenderse de acuerdo con el subtipo y causa de la hiponatremia, tal y como se indica a continuación. Se debe tener presente que estos casos son los que tienen alto riesgo de desmielinización osmótica tras la rápida corrección del sodio sérico, ya que el cerebro se ha adaptado a la baja osmolaridad plasmática, por lo que no debe aumentarse el sodio sérico a más de 8 mEq/L al día y no más de 19 mEq/L en 48 horas.⁶

En el caso de hiponatremia crónica sintomática, Ayus y Arieff encontraron que la restricción de líquidos únicamente se relaciona con un mínimo incremento en la concentración del sodio sérico (3 mEq/L en 41 horas) y pobre mejoría neurológica, por lo que se sugiere que la sola restricción de líquidos no es un tratamiento óptimo para el paciente con hiponatremia crónica con encefalopatía.²⁶

Hiponatremia hipotónica hipovolémica

Ya sea que la hiponatremia sea secundaria a pérdidas extrarrenales o renales ésta deberá atenderse de la siguiente forma:

1. Reposición de volumen con solución isotónica.
2. Tratamiento de la causa desencadenante.
3. Monitorización del sodio sérico.

Síndrome de desgaste de sodio cerebral

Estos pacientes pueden ser tratados con fludrocortisona,² mineralocorticoide sintético que produce la retención de sodio a concentración renal con la consiguiente expansión de volumen.

Hiponatremia hipotónica euvolémica

En la figura 2 se muestra el tratamiento para la hiponatremia euvolémica.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

1. Restricción de líquidos (menos de 1 a 1.5 L/día).

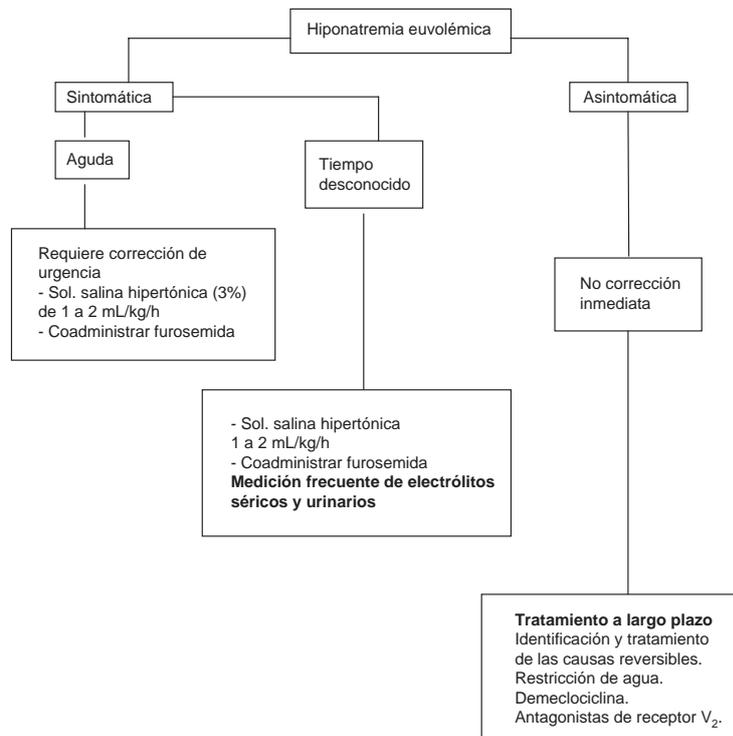


Figura 2. Tratamiento de hiponatremia euvolémica.

2. Tratamiento de la causa desencadenante.
3. Demeclociclina.
4. Antagonistas del receptor de vasopresina.
5. Monitorización del sodio sérico.

Demeclociclina

En caso de no obtenerse respuesta con la restricción de líquidos se puede administrar demeclociclina de 300 a 600 mg dos veces al día, la cual antagoniza la acción de la hormona antidiurética a concentración tubular. Su máxima acción se alcanza a las dos semanas de tratamiento. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.²⁷

Antagonistas del receptor de vasopresina

En los últimos años se han desarrollado varios antagonistas del receptor de vasopresina V_2 o $V_{1/2}$ (cuadro 4). Estos agentes han demostrado ser eficaces al inducir la diuresis de agua, ya que ésta ocurre sin una pérdida significativa de electrolitos en la orina. El agua de la orina ha recibido el término de "aquaresis" por lo que estos agentes son llamados en ocasiones "aquaréticos". Estos agentes no han mostrado efectos importantes sobre los parámetros circulatorios, tales como renina plasmática, aldosterona, creatinina o en las concentraciones de urea.¹⁰

Estudios en animales han demostrado la utilidad de estos fármacos para la corrección de la hiponatremia y mejoran el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca.¹⁰

El tratamiento de la hiponatremia hipotónica euvolémica secundaria a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética mejorará cuando estos fármacos se encuentren disponibles.

La restricción de líquidos en un paciente con hiponatremia secundaria a hemorragia subaracnoidea, particularmente en aquellos con diagnóstico de SIADH parece incrementar el riesgo de infarto cerebral.²⁸

Polidipsia psicógena

1. Restricción de líquidos.
2. Tratamiento de la causa desencadenante.
3. Monitorización del sodio sérico.

Fórmula para la determinación del déficit de sodio

La fórmula para calcular el déficit de sodio y la cantidad de éste que se debe administrar al paciente que cursa con hiponatremia no es más que un aproximado, ya que el aumento en la concentración del sodio sérico depende de un sin número de factores dinámicos no medibles, tales como el movimiento intra y extracelular de agua, variaciones de otros electrolitos como el potasio, sodio urinario, medicamentos y enfermedades concomitantes, liberación de hormona antidiurética, acción del eje renina-angiotensina-aldosterona y pérdidas extrarrenales.

Déficit de sodio = $0.5 \times \text{peso} \times (\text{sodio deseado} - \text{sodio real})$ ²⁹

Ejemplo: Si el paciente pesa 70 kg y tiene una concentración sérica de sodio de 118 mEq/L y desea aumentarlo a 125 mEq/L en las primeras 24 horas, la fórmula se haría de la siguiente forma:

$$\text{Déficit de sodio: } 0.5 \times 70 \times (125 - 118) = 245$$

Es decir, deberá administrar 245 mEq/L de sodio para aumentar el sodio sérico a 125 mEq/L.

Las distintas concentraciones de sodio de acuerdo con las soluciones disponibles se muestran en cuadro 5.

Las fórmulas para conocer el efecto estimado sobre la concentración sérica de sodio tras la administración de un litro de solución son las siguientes. Éstas varían de acuerdo con la solución a administrar si contiene potasio además de sodio.

Cuadro 4. Propiedades de los antagonistas del receptor de vasopresina

	OPC 31260	SR 121463A	VPA 985	YM 087
Ruta de aplicación	oral	oral	oral	oral
Volumen de orina	↑	↑	↑	↑
Osmolaridad urinaria	↓	↓	↓	↓
Respuesta del sodio sérico	↑	↑	↑	↑
Manufacturera	Otsuka, Japón	Sanofi, Francia	Wyeth-Ayerst, EUA	Parke-Davis, EUA/Yamanouchi, Japón

Cuadro 5. Concentración de sodio en distintas soluciones

Solución (%)	Concentración de sodio (mEq/L)
NaCl 5	855
NaCl 3	513
NaCl 0.9	154
Hartmann	130
NaCl 0.45	77
Dextrosa 5	0
Ampolleta de sodio concentrado	30

$\text{Cambio en el sodio sérico} = \text{infusión Na}^+ - \text{Na}^+ \text{ sérico} / \text{ACT} + 1^6$

$\text{Cambio en el sodio sérico} = (\text{infusión Na}^+ + \text{infusión K}^+) - \text{Na}^+ \text{ sérico} / \text{ACT} + 1^6$

ACT = agua corporal total

El número 1 de la fórmula se obtiene de la simplificación de (infusión de Na^+ - Na^+ sérico) x 1 litro.⁶

Hiponatremia hipotónica hipervolémica

1. Tratamiento de la causa desencadenante.
2. Restricción de sal y líquidos. La restricción de líquidos a menos de 1.25 L/día es fundamental, al igual que limitar el consumo de sodio a menos de 70 mmol/día.²⁰
3. Uso de diuréticos de asa, los cuales aumentan la excreción de agua libre. Pueden ser de utilidad en algunos casos los diuréticos ahorradores de potasio.
4. Hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal.
5. Síndrome nefrótico: tratamiento específico (corticoesteroides y tratamiento inmunosupresor) para disminuir la proteinuria.
6. Monitorización del sodio sérico.

En casos de hipervolemia se debe evitar el uso de soluciones hipertónicas ya que éstas aumentan el volumen extracelular por un lado, y por otro se puede condicionar sobrecarga circulatoria en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Desmielinización osmótica

La desmielinización osmótica fue reconocida en 1959.²⁸ Dicho proceso puede resultar de la rápida elevación

en la concentración del sodio sérico en los pacientes con hiponatremia crónica. Esta complicación se suele cursar tras elevaciones del sodio sérico mayores a los 12 mEq/L en las primeras 24 horas o en elevaciones mayores a 19 mEq/L en las primeras 48 horas, o bien con elevaciones mayores de 0.5 mEq/L/hora.⁶ La desmielinización se puede tratar posterior a cualquier método terapéutico, para alcanzar tal elevación del sodio, aun con la sola restricción de líquidos.

Esta ocurre con mayor frecuencia en pacientes tratados con diuréticos, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes de edad avanzada.³⁰ Los pacientes que desarrollan hiponatremia posterior a un trasplante de hígado son particularmente vulnerables a la desmielinización osmótica si la hiponatremia es corregida de manera rápida.²⁸ La desnutrición y la hipocaliemia son otros factores de riesgo para la desmielinización cerebral.¹⁰

Las manifestaciones clínicas de la desmielinización osmótica ocurren dos a seis días después de la corrección del sodio sérico.²⁷ Estas manifestaciones suelen consistir en signos clínicos de parálisis bulbar y pseudobulbar, irreversibles o parcialmente reversibles e incluyen disartria, disfagia, paraparesia o cuadriparesia, letargia y coma; las convulsiones son menos frecuentes.³¹

Las lesiones desmielinizantes pueden ser detectadas por tomografía computada o preferentemente por resonancia magnética. De cualquier forma, estos estudios de imagen pueden no resultar positivos sino hasta después de 6 a 10 días de las manifestaciones clínicas,¹⁰ por lo que un estudio radiográfico negativo en un paciente con síntomas neurológicos posteriores a una rápida corrección de la hiponatremia no excluye la desmielinización osmótica.

No se cuenta aún con un tratamiento eficaz para la desmielinización; no obstante, se ha utilizado en algunos casos plasmaféresis inmediatamente después del diagnóstico con resultados parciales.³¹

CONCLUSIÓN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente, el cual se puede manifestar en pacientes ambulatorios y hospitalizados, por lo que tanto los médicos de primer contacto como los especialistas

deben mantenerse actualizados en la prevención, reconocimiento, diagnóstico y manejo de esta alteración. Aún queda mucho por entender de la compleja fisiopatología del sodio en cada una de las distintas enfermedades que causan hiponatremia y más aún de cómo deben ser manejadas en un paciente determinado y del extraño comportamiento que éste tiene en el género femenino. Esperamos que éstas y muchas otras dudas puedan quedar resueltas en un futuro cercano para beneficio de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Levinsky N.G. Sodio y agua. En: Principios de Medicina Interna. 13ª edición. México: Interamericana McGraw-Hill, 1994.
2. Lawrence M. Tierney. Trastornos de líquidos y electrolitos. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. 37ª edición. México: Manual Moderno, 2002.
3. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol* 1984;22(2):72-76.
4. Anderson R. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 1986;29:1237-47.
5. Millionis H. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166(8):1056-62.
6. Adrogue H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21):1581-90.
7. García-Frade L. F. Hiponatremia en Hospitalización. *Med Int Mex* 2003; 6: 352-355.
8. Roldan de la Ol, Cano R, Prieto S, et al. Hiponatremia: Análisis epidemiológico de una cohorte. *Anales Médicos Hospital ABC* 2003;48(2):89-96.
9. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20(1):227-39.
10. Gross P, Reimann D, Henschkowski J. et al. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl 17):510-4.
11. Desai S. Hyponatremia. En: *Clinician's Guide to Internal Medicine*. Canada: Lexi-Comp, Inc, 2002.
12. Brater D. Diuretic therapy. *NEJM* 1998;339(6):387-95.
13. Bartter F. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am Soc Nephrol* 2001;12(12).
14. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-9.
15. Singh S, Bohn D, Carlotti A, et al. Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med* 2002; 30(11):2575-9.
16. Oh M. Pathogenesis and diagnosis of hyponatremia. *Nephron* 2002;92(Suppl 1):2-8.
17. Oren R. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95(9A):2B-7B.
18. Cosmo L, Allen I. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102:67-77.
19. Thaler S, Teitelbaum I, Berl T, et al. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kid Dis* 1998;31(6):1028-31.
20. Yeates K, Singer M, Morton R. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004;170(3):365-9.
21. Agarwal R, Emmett M. The post-transurethral resection of prostate syndrome: therapeutic proposals. *Am J Kid Dis* 1994; 24(1):198-12.
22. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia- calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973;289(16):843-4.
23. McNair P, Madsbad S, Christiansen C, et al. Hyponatremia and hyperkalemia in relation to hyperglycemia in insulin-treated diabetic out-patients. *Clinica Chimica Acta* 1982;120:243-50.
24. Hillier T, Abbott R. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-403.
25. García-Frade LF. Hiponatremia por hiperglucemia en hospitalización. *Med Int Mex* 2004;20:34-37.
26. Cadnapaphornchai M, Schrir R. Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 2000;109:688-92.
27. Goh K.P. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician* 2004; 69(10):2387-94.
28. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20(1):227-39.
29. Cueto A, Chevaille A, Herrera J. Alteraciones del metabolismo del sodio. En: *Manual de terapéutica médica*. 3ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1996.
30. Bartoli E. Diagnosis and therapy of hyponatremia. *Ann Ital Med Int* 2003;18(4):193-203.
31. Burton D. Treatment of hyponatremia. En: *UpToDate* 2001; 9(1).



Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido α -lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión

Carlos Cantú Brito,* Fidel Baizábal Carvalho,* Jorge Aldrete Velasco,** Eduardo Chávez Güitrón***

RESUMEN

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía en todo el mundo, y para la mayoría de los pacientes padecerla, en alguna de sus formas, es un desenlace común. El ácido tióctico o el ácido α -lipoico y sus derivados, debido a sus propiedades quelantes y antioxidantes, han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta complicación. Asimismo, el ácido tióctico también ha demostrado utilidad en el tratamiento de neuropatías resultantes de la terapia antineoplásica con docetaxel y cisplatino.

Palabras clave: neuropatía diabética, ácido tióctico, ácido α -lipoico, ácido dihidrolipoico, antioxidantes, docetaxel.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is the main cause of neuropathy worldwide, being common place for patients to suffer from it at some stage of the disease. Tioctic acid o α -lipoic acid and its related metabolites, due to their antioxidant and chelating properties, have proved an effective therapy for dealing with this complication. In addition, tioctic acid is also helpful in treating chemotherapy-associated neuropathies due to doxetacel or cislatin.

Key words: diabetic neuropathy, tioctid acid, α -lipoic acid, dihydroliipoic acid, antioxidant, docetaxel.

El sistema nervioso periférico realiza diversas funciones motoras, sensibles y autonómicas. Cuando este sistema se afecta se dice que el paciente tiene una neuropatía que, desde el punto de vista patológico, puede ser consecuencia de degeneración axonal, trastornos desmielinizantes o la combinación de ambos procesos. Las manifestaciones clínicas de las neuropatías dependen de las funciones afectadas. En las neuropatías predominantemente motoras destaca la debilidad que manifiestan los pacientes y que suele ser distal. La afectación de la sensibilidad puede manifestarse por: hiperestesia, hipoestesia o anestesia, o por parestesias o disestesias. Cuando se afectan las funciones autonómicas sobre-

vienen diversos síntomas: hipotensión ortostática, crisis de taquicardia-bradicardia, disfunción eréctil, trastornos de la motilidad gastrointestinal (diarrea o estreñimiento), anhidrosis, etc. Dependiendo de la distribución de la afectación al sistema nervioso periférico, se reconocen tres padecimientos: 1) *Mono-neuropatía*, cuando sólo se afecta un nervio periférico, como ocurre en casos de compresión o atrapamiento de un nervio; 2) *Mononeuropatía múltiple o multifocal*, cuando se afectan dos o más nervios periféricos en forma aislada, que casi siempre se relacionan con trastornos sistémicos (por ejemplo, vasculitis); y 3) *Polineuropatía*, cuando existe afectación difusa de los nervios periféricos.

Los síntomas se manifiestan en forma más o menos simétrica en la porción distal de las cuatro extremidades, con una distribución en "guante o calcetín", y es común la disminución o ausencia de reflejos de estiramiento muscular. En ocasiones, la afectación también implica a la raíz nerviosa, dando lugar a una polirradiculoneuropatía. Desde el punto de vista etiológico, las neuropatías pueden ser hereditarias o adquiridas (cuadro 1).

La diabetes mellitus afecta al 8% de la población adulta en México y es la principal causa de insufi-

* Neurólogo e internista. Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Médico internista.

*** Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

Correspondencia: Dr. Carlos Cantú B. Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

Cuadro 1. Clasificación etiológica de las neuropatías

Enfermedad	Manifestación clínica
Hereditarias	
E. Charcot-Marie-Tooth	Sensible-motora
Síndrome de Dejerine Sottas	Sensible
Amiloidosis familiar	Disautonomía
Porfiria aguda intermitente	Motora aguda
Metabólicas	
Diabetes mellitus	(Cuadro 2)
Hipotiroidismo	Sensitiva, sensible-motora
Insuficiencia renal-hepática	Sensitiva, sensible-motora
Deficiencia B ₁ , B ₆ , B ₁₂	Sensitivo-motora, autónoma
Alcoholismo	Sensible-motora
Mediadas inmunitariamente	
Síndrome Guillain-Barré	Motora aguda
Síndrome de Millar-Fischer	Oftalmoparesia
Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria	Crónica sensitivo-motora
Neuropatía multifocal con bloqueo de la conducción	Motora multifocal
Paraproteinemia	
Mieloma múltiple-Síndrome POEMS	Sensible-motora
Gammopatías monoclonales	Sensible-motora, multifocal
Vasculitis	
Poliarteritis nodosa, lupus eritematoso generalizado	Multifocal
Síndrome de Sjögren	
Tóxica	
Metales	Motora
Arsénico	Sensible
Fármacos (metronidazol, vincristina, cloroquina, isoniazida)	Sensible-motora
Infeciosa	
Herpes zoster	Sensible
Difteria	Motora o sensible-motora
Virus de inmunodeficiencia humana	Sensible o multifocal
Enfermedad de Lyme	Sensible-motora o multifocal
Lepra	Sensible
Amiloidosis primaria	Sensible o autónoma
Paraneoplásica	
Cáncer pulmonar	Sensible
Linfoma	Motora, sensible-motora

ciencia renal,¹ neuropatía periférica y ceguera en la población adulta.² Desde 1990 es la cuarta causa de mortalidad general en nuestro país, donde cada año se registran más de 180,000 casos nuevos y 36,000 defunciones,³ con una edad promedio a la muerte de 56 años y un promedio de 12 años potenciales de vida perdidos.⁴

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía en el mundo. Se considera que del 50 al 75% de

los diabéticos padecerán neuropatía entre 5 a 10 años posteriores al inicio de la enfermedad, de tal forma que se estima que de cada 100 pacientes con diabetes: 25 refieren síntomas de neuropatía, en 50 se demuestra afección neuropática en el examen físico y casi en 90 hay señales de afectación neuropática en las pruebas neurofisiológicas.⁵ La principal forma de neuropatía diabética (afectación de los *vasa nervorum*) es la responsable de la mayoría de los casos de pie diabético e incrementa el riesgo de amputación, que origina 50 a 75% de las amputaciones no traumáticas.⁶ De los pacientes con neuropatía diabética, del 10 al 20% tienen neuropatía dolorosa que amerita manejo integral del dolor. La neuropatía diabética afecta al sistema nervioso periférico de una forma muy compleja, por lo que se manifiesta con diferentes patrones clínicos aislados o en combinaciones (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación clínica de la neuropatía diabética

Polineuropatía Generalizada y simétrica	Sensible o sensible-motora distal Neuropatía autónoma Neuropatía motora proximal de miembros inferiores
Neuropatías focales	Mononeuropatía compresiva, por atrapamiento Neuropatía craneal
Neuropatías multifocales	Mononeuritis <i>multiplex</i> Radiculopatía troncal toracolumbar Radiculopatía lumbosacra (síndrome Bruns-Garland)
Formas mixtas	

Los mecanismos precisos a través de los cuales se inicia la neuropatía diabética no están plenamente definidos; sin embargo, desde el punto de vista clínico la neuropatía diabética comprende múltiples anomalías que afectan la función de los nervios periféricos y autónomos.⁷ Es muy probable que múltiples factores interactúen para dar lugar a la diversidad de patrones clínicos. Existen estudios en los que se señala que la hiperglucemia es el proceso patogénico iniciador más importante de la neuropatía diabética. Sus principales trastornos bioquímicos incluyen: hiperactividad de la vía de los polioles (con incremento de la formación de sorbitol a través del sistema enzimático de la aldosa reductasa),⁸ glucosilación no enzimática de macromoléculas, especialmente proteínas, e incremento del estrés oxidativo (agresión

Cuadro 3. Efectos del ácido α -lipoico y su derivado el ácido α -dihidrolipoico

Efectos	Ácido α -lipoico	Ácido dihidrolipoico
Antioxidante	Sí	Sí
Regenerador de antioxidantes endógenos	No	Sí
Quelante	Sí (hierro y cobre)	Sí (cadmio)
Remoción de especies reactivas de oxígeno	Sí	Sí
Regeneración de vitaminas C, E y glutatión	No	Sí
Incremento en la reparación de enzimas dañadas (α -1-antiproteasas)	No	Sí

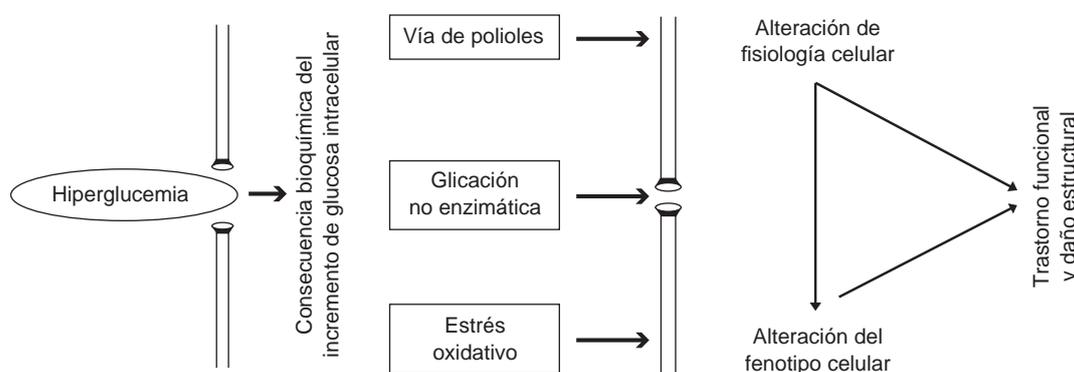
oxidativa). Cada uno de estos procesos, por sí mismo, tiene la capacidad de iniciar cambios funcionales y finalmente estructurales, que pueden interrelacionarse y actuar en forma sinérgica (figura 1). Otros mecanismos patogénicos incluyen: fenómenos de apoptosis secundarios a incremento en el estrés oxidativo, sobre todo en las células de los ganglios de la raíces dorsales de la médula espinal, como resultado de la hiperglucemia crónica,⁹ isquemia e hipoxia de los nervios por microangiopatía,¹⁰ deficiencia de ácido γ -linoleico,¹¹ deficiencia de factores de crecimiento nervioso,¹² todos los cuales pueden converger para propiciar mayor estrés oxidativo (figura 2). La diabetes se vincula con

incremento en la producción de radicales libres derivados de la hiperoxidación, que tienen la capacidad de dañar moléculas intracelulares y contribuyen a la afectación macrovascular.

En modelos experimentales en animales, el cambio identificable más temprano es el edema axonal en las regiones nodal y paranodal, lo que ocasiona disminución en la velocidad de conducción nerviosa. Posteriormente se identifica la separación progresiva de la vaina de mielina provista por la célula de Schwann y que se inicia en el nódulo de Ranvier. Esta separación axoglial, cuya progresión está en función directa de la duración y gravedad de la diabetes, se acompaña de disminución en la conducción saltatoria internodal, deteriorando aún más la velocidad de conducción nerviosa. Al final, los cambios histopatológicos característicos incluyen:

1. Desmielinización paranodal segmentaria.
2. Atrofia y pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas.
3. Proliferación del tejido conectivo endoneural.
4. Engrosamiento de la membrana basal y disminución de la luz en los vasos capilares del endoneurio y perineurio.

Esta reducción en la perfusión nerviosa conduce a isquemia e hipoxia endoneurales. En la actualidad se sabe que gran parte de estos cambios los ocasiona el estrés oxidativo, que conduce a déficit en la concentración de vasodilatadores (protectores) endoteliales, como: óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y prostaciclina. La autooxidación de la glucosa y el aumento en la peroxidación de lípidos contribuyen al estrés oxidativo en estos pacientes.^{13,14}

**Figura 1.** Alteraciones bioquímicas secundarias de la hiperglucemia que conducen a la etapa terminal de la neuropatía diabética.

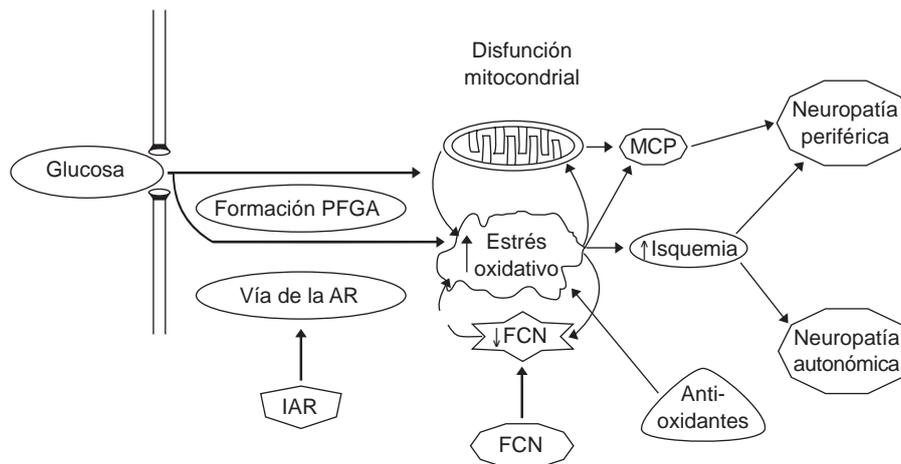


Figura 2. Estrés oxidativo de la neuropatía diabética. La evidencia experimental ha demostrado que la neuropatía diabética puede ser consecuencia de fenómenos que secundariamente producen incremento del estrés oxidativo y exceso de radicales libres. PFGA: productos finales de la glucosilación avanzada; AR: aldosa reductasa; MCP: muerte celular programada; FCN: factor de crecimiento neural; IAR: inhibidores de la aldosa reductasa.

El estrés oxidativo se define como: un exceso en la formación o una insuficiente remoción de moléculas altamente reactivas, como: las especies reactivas de oxígeno y las de nitrógeno. Las especies reactivas de oxígeno incluyen radicales libres, como: superóxido, hidroxilo, peróxido, hidroperóxido, peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico. Las especies reactivas de hidrógeno incluyen radicales libres, como: óxido nítrico, dióxido nítrico y no radicales como peroxinitrito, óxido nitroso y alquil peroxinitratos. De todas estas moléculas, las más estudiadas en el ámbito de la neuropatía diabética son: superóxido, óxido nítrico y peroxinitrito.¹⁵

En el caso de la neuropatía subclínica, como su nombre lo indica, no es sencillo hacer el diagnóstico de manera temprana, por lo que se establece por las alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa detectadas por pruebas electrodiagnósticas anormales o por pruebas sensoriales anormales para temperatura o vibración y por alteraciones autonómicas, como: disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con la inspiración profunda, maniobra de Valsalva y pruebas posturales acompañadas de función sudomotora disminuida y latencia pupilar incrementada.¹⁶

En un estudio realizado por Aldrete y su grupo para poder correlacionar la coexistencia de nefropatía, neuropatía y retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encontró que la alteración en las

pruebas de velocidad de conducción nerviosa se manifestaba desde etapas tempranas de la enfermedad (cinco años de evolución, aproximadamente) y cuando el paciente tenía microalbuminuria (daño renal incipiente) positiva. Conforme evoluciona la enfermedad renal, pasa lo mismo que con la incidencia y gravedad de la neuropatía y retinopatía.¹⁷

Hasta hace algunos años no existía tratamiento específico, por lo que el manejo sólo solía ser sintomático. Para el dolor se han utilizado antiepilépticos como la carbamazepina (100 a 600 mg/día), antidepresivos tricíclicos (ADT) como la amitriptilina (25 a 75 mg/día) o gabapentina (300 a 900 mg/día) e inhibidores de la aldosa reductasa, como tolrestato.¹⁸ Por desgracia, salvo el caso de los inhibidores de la aldosa reductasa (no disponibles en México desde hace más de 10 años), todos los demás tratamientos son sólo sintomáticos y la tasa de respuesta es sumamente variable y la afectan los efectos secundarios.

Los factores que al corregirse se relacionan con remisión de los síntomas de manera espontánea hasta en 50% de los casos son: los cambios metabólicos súbitos (cetoacidosis o estado hiperosmolar), diabetes de corto tiempo de evolución o antecedentes de gran pérdida de peso, previa al inicio de los síntomas.¹⁹

Está demostrado que el tratamiento estricto e intensivo de la hiperglucemia retrasa la aparición de la neuropatía en el paciente diabético.²⁰ En los últimos

años, en varios ensayos clínicos controlados, también se han observado efectos benéficos consistentes debidos al efecto antioxidante del ácido tióctico; enseguida se describen en detalle sus efectos y aplicaciones.

FARMACOLOGÍA DEL ÁCIDO TIÓCTICO

El ácido tióctico, también conocido como ácido α -lipoico, lo descubrieron Snell y su grupo²¹ en 1931 y los primeros que lo aislaron fueron Reed y colaboradores, como factor de reemplazo de acetato.^{22,23} Al principio se clasificó como vitamina pero, posteriormente, se demostró que lo sintetizan los animales y los humanos, principalmente en el hígado y el riñón,²⁴ órganos donde alcanza las concentraciones más altas. Si bien la vía biosintética del ácido tióctico no se conoce aún a la perfección, al parecer se sintetiza en la mitocondria a partir del ácido octanoico y una fuente de azufre.²⁵

Al ácido tióctico y a su derivado el ácido α -dihidrolipoico (ADHL) [Figura 3] se les han atribuido cuatro principales propiedades antioxidantes:

1. Habilidad para reducir especies reactivas derivadas del oxígeno.
2. Habilidad para regenerar antioxidantes endógenos.
3. Capacidad para reparar el daño tisular oxidativo.
4. Capacidad quelante.²⁶

Estas propiedades varían dependiendo del compuesto, como se describe en el cuadro 3. También se les han atribuido efectos pro-oxidantes; sin embargo, el ácido α -lipoico puede bloquear el efecto pro-oxidante del ácido α -dihidrolipoico. Se estima que la biodis-

ponibilidad del ácido tióctico es del 29%, posterior a la administración por vía oral de 200 mg.²⁷ Esta biodisponibilidad relativamente baja se ha atribuido al extenso metabolismo de primer paso por el hígado, lo cual se ha confirmado en modelos experimentales. En modelos murinos a los que se administró ácido tióctico radiomarcado se demostró que la excreción renal consiste, principalmente, en compuestos homólogos con cadenas más cortas, algunos de los cuales sufren un proceso de beta-oxidación,²⁸ reacción que también se ha demostrado en humanos.²⁹

APLICACIONES CLÍNICAS DEL ÁCIDO TIÓCTICO

Neuropatía diabética

El efecto benéfico antioxidante del ácido tióctico en los síntomas y signos neuropáticos se ha demostrado, consistentemente, en forma experimental y en varios ensayos clínicos controlados, sobre todo por sus efectos en el estrés oxidativo descrito en la figura 1.

En un modelo murino de diabetes inducido por estreptozotocina, Nagamatsu y su grupo demostraron que el ácido tióctico mejora el flujo sanguíneo de los nervios afectados por la diabetes; así mismo, reduce el estrés oxidativo al aumentar la actividad del glutatión, con lo que mejora la velocidad de conducción nerviosa.³⁰

En uno de los primeros ensayos clínicos con ácido tióctico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 publicado en 1999, en los que se comparó con pacientes que recibieron placebo durante siete meses, y tratados con ácido tióctico por vía intravenosa en tres dosis semanales, seguido de la administración por vía oral durante seis meses, no mostraron mejoría clínica significativa en algunos síntomas neuropáticos, como: parestesias y disestesias, aunque sí en otros deficitarios neuropáticos, como: hipoestesias y anestesia.³¹ Sin embargo, en estudios posteriores con ácido tióctico a dosis de 600 mg por vía intravenosa aplicado durante cinco días a la semana (14 tratamientos), se demostró disminución, en comparación con placebo, en cuanto al dolor quemante, dolor lancinante y frecuencia de parestesias.³²

En un metanálisis reciente que incluyó los cuatro ensayos clínicos controlados más representativos de ácido tióctico en neuropatía diabética [*Alpha-Lipoic*

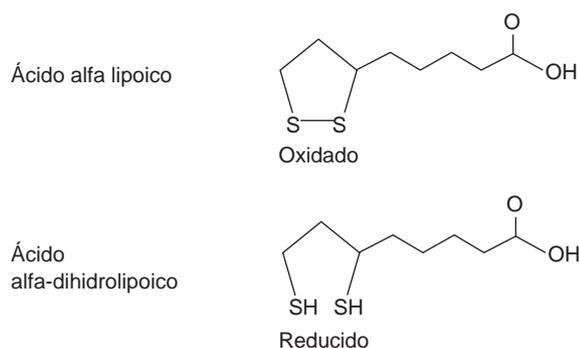


Figura 3. Formas biológicas del ácido alfa-lipoico.

Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN I, ALADIN III), *Symptomatic Diabetic Neuropathy* (SYDNEY) y *Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy* (NATHAN II)] se comparó al ácido tióctico en dosis de 600 mg al día en infusión intravenosa durante tres semanas (con descansos los fines de semana) contra placebo.³³ La población estudiada incluyó a 1,258 pacientes y se demostró que la tasa de respuesta favorable fue superior en los pacientes tratados con ácido tióctico (52.7%) en comparación con los tratados con placebo (36.9%). Los pacientes que recibieron ácido tióctico experimentaron menor dolor y sensación de ardor y parestesias, y mejoría en el reflejo aquileo y sensibilidad al tacto (presión y punzada), mientras que la tasa de reacciones adversas no fue diferente entre ambos grupos. Es probable que estos efectos benéficos se relacionen con modificaciones en la patogenia subyacente de la neuropatía.

El ácido tióctico también se ha utilizado para el tratamiento de la neuropatía autonómica cardíaca causada por diabetes mellitus no insulino-dependiente. En el estudio DEKAN (*Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*) los autores demostraron que el ácido tióctico a dosis de 800 mg/día durante cuatro meses, mejoró la variabilidad de la frecuencia cardíaca en forma leve, pero significativa comparado con placebo, aunque los autores no demostraron diferencias sintomáticas significativas en el sistema nervioso autónomo.³⁴ En modelos experimentales de neuropatía autonómica cardíaca en ratones, el ácido tióctico ha mostrado mejorar la captación y utilización de glucosa por los miocitos cardíacos, con el consiguiente incremento en el consumo de oxígeno, utilización del ATP y de la fracción de expulsión, por lo que el efecto benéfico del ácido tióctico en el corazón también puede obedecer a mecanismos no neurológicos.³⁵ Debido a que el deterioro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha relacionado con incremento de la mortalidad de hasta cinco veces, se puede establecer desde el punto de vista teórico que el ácido tióctico debe tener impacto en la mortalidad, porque reduce la neuropatía autonómica cardíaca.³⁶

En la actualidad está en marcha un gran ensayo clínico controlado en Norteamérica y Europa, el estudio *Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy* (NATHAN I) con duración de cuatro años, que per-

mitirá establecer con claridad la eficacia e inocuidad del ácido tióctico.

OTRAS APLICACIONES DEL ÁCIDO TIÓCTICO: NEUROPATÍA POR FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Hace poco el ácido tióctico también comenzó a indicarse en aplicaciones semanales (600 mg IV) para el tratamiento sintomático de la neuropatía sensible inducida por la combinación de docetaxel y cisplatino, como tratamiento para diversas neoplasias.³⁷ El ácido tióctico provocó mejoría en 6 de 10 pacientes con neuropatía grado II y en 2 de 4 pacientes con neuropatía grado III, inducidas por estos fármacos, con una mediana de respuesta de cuatro semanas.³⁸ El ácido tióctico también ha logrado disminuir los síntomas neuropáticos causados por oxaliplatino, los cuales pueden ser agudos y transitorios o bien persistentes. Esta complicación constituye una limitante de la dosis del antineoplásico y puede presentarse en aproximadamente 10 al 18% de los pacientes que reciben una dosis acumulada de 800 mg/m².³⁹ Gedlicka y sus colaboradores demostraron que el ácido tióctico (en dosis semanales de 600 mg IV durante 3 a 5 semanas, seguidos de 600 mg por vía oral tres veces al día) en pacientes que reciben oxaliplatino, disminuye la intensidad de los síntomas causados por este fármaco en 53% de los casos.⁴⁰

El perfil de inocuidad (efectos colaterales) del ácido tióctico comparado con placebo no fue significativamente mayor ni en frecuencia ni en intensidad en los estudios mencionados de neuropatía diabética ni en la inducida por antineoplásicos.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía que se manifiesta con diversos patrones clínicos. Es muy probable que múltiples mecanismos interactúen para dar lugar a esta diversidad clínica, entre los que destaca el efecto del estrés oxidante. El efecto antioxidante del ácido tióctico disminuye los síntomas y signos neuropáticos, como se demostró en forma consistente en experimentos y en varios ensayos clínicos controlados. El ácido tióctico también ha demostrado resultados alentadores para disminuir la neuropatía

autonómica del paciente diabético, sobre todo en el ámbito cardiaco. El ácido tióctico ha demostrado ventajas en las manifestaciones neuropáticas inducidas por fármacos antineoplásicos. Su perfil de inocuidad es adecuado porque la frecuencia de efectos adversos es similar a la observada con placebo en varios ensayos clínicos controlados.

REFERENCIAS

- Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1989;111:788-96.
- Clements R, Bell D. Complications of diabetes. Prevalence detection, current treatment and prognosis. *Am J Med* 1985;79(5A):2-7.
- Rull A. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. *Current Science* 1995;64-74.
- Greene D, Lattimer S, Sima A. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Medicine* 1987;316(10):599-605.
- Ziegler D. Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 1994;7:342-48.
- Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic ulcer. *Diabet Med* 1996;13:967-72.
- Zochodne D. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999;9:369-91.
- Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003;52:165-71.
- Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1902-25.
- Low PA, Lagerlund TD, McManis PG. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic, and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 1989;31:355-438.
- Cameron NE, Cotter MA. Effects of evening primrose oil treatment on sciatic nerve blood flow and endoneurial oxygen tension in streptozotocin-diabetic rats. *Acta Diabetol* 1994;31:220-25.
- Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res* 1990;26:258-67.
- Rull JA y colaboradores. Cambios histológicos y funcionales. En: *Consenso sobre neuropatía diabética*. Grupo Nacional de Consenso en Diabetes. Fundación Mexicana para la Salud. México, 1996.
- Otero-Siliceo E, Ruano-Calderón L. Neuropatía diabética: ¿una enfermedad vascular? *Rev Neurol* 2003;37(7): 658-61.
- Schultz J, Harris AK, Rychly D, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Card Diabetology* 2005;4:5.
- Martínez-Conde A, Paredes FC, Zacarías CR. Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral M Gea González* 2002;5(1 y 2): 7-23.
- Aldrete-Velasco J y col. Correlación entre nefropatía, neuropatía y retinopatía en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Asoc Med Intern de México* 1995;11(3):109-14.
- Aldrete VJ, Morales SJ, Villicaña MH, Aldrete JA y col. Eficacia clínica y neurofisiológica del tolrestato en pacientes con neuropatía diabética avanzada. *Rev Med Int Méx* 1995;11(4):160-7.
- Effect of intensive treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complication Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995;122:561-66.
- Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria. Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J* 1937;31:1789.
- Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 1951;114:93-103.
- Reed LJ. The chemistry and function of lipoic acids. *Adv Enzymol* 1957;18:319-47.
- Carreau JP. Biosynthesis of lipoic acid via unsaturated fatty acids. *Meth Enzymol* 1979;62:152-58.
- Jordan SW, Cronan JE. Biosynthesis of lipoic acid and post-translational modification with lipoic acid in *Escherichia coli*. *Methods Enzymol* 1997;279:176.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997;29(3):315-31.
- Teichert J, Kern J, Tritschler HJ, Ulrich H, Preiss R. Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:625.
- Spence JT, McCormick DB. Lipoic acid metabolism in the rat. *Arch Biochem Biophys* 1976;174:13.
- Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The role of lipoic acid metabolism in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metab Rev* 1997;29:1025.
- Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18:1160-67.
- Ziegler D, Hanefeld MH, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999;22:1296-1301.
- Ametov S, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with [alpha]-lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003;26:770-76.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant [alpha]-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21:114-21.
- Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997;20:369-73.

35. Strodtter D, Lehmann E, Lehmann U, Tritschler HJ, et al. The influence of thioctic acid on metabolism and function of the diabetic heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;29:19-26.
36. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.
37. Gedlicka GV, Kornek K, Schmid WS. Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. *Ann Oncol* 2003;14:339-40.
38. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2000;11:509-13.
39. Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000;60:895-924.
40. Gedlicka C, Scheithauer W, Schull B, Kornek GV. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3359-61.

Hemorragia alveolar difusa en pacientes críticos: casos clínicos y revisión de la literatura

Mayra Sofía Castro Aldana,* Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,** Saúl Hernández Silva***

RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es un proceso agudo que puede ocurrir en una variedad de trastornos, como los del sistema autoinmunitario y los relacionados con los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, la membrana basal glomerular y alveolar, estenosis mitral, inhalación de toxinas, infecciones y reacciones alérgicas a medicamentos. Estas causas no tienen un denominador común, pero el resultado de la hemorragia e inflamación capilar es el mismo. La capilaritis vista en la hemorragia alveolar difusa sólo se encuentra en el pulmón y no es parte de una vasculitis sistémica generalizada. En un artículo reciente se subraya el papel central de los neutrófilos. En este proceso el pulmón puede cambiar la posición de los complejos inmunitarios sacándolos o transportándolos hacia el sistema vascular de los alvéolos. Aquí se revisa la inflamación y la capilaritis en el periodo de hemorragia pulmonar aguda y en remisión. Se describen los casos de tres pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con hemorragia alveolar difusa. La hemorragia alveolar difusa es un hallazgo común y se analizan los posibles mecanismos de su evolución.

Palabras clave: anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos, hemorragia alveolar difusa, capilaritis pulmonar.

ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage, a serious and frequent life-threatening process, can occur in a wide variety of disorders, systemic autoimmune diseases, conditions associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, anti-glomerular basement membrane antibody, including mitral stenosis inhaled toxins or infection, and drug allergies. These causes have no common denominator, but the end result, of capillary inflammation and hemorrhage, is the same. The capillaritis seen in diffuse alveolar hemorrhage is present exclusively in the lung and is not part of a more generalized systemic vasculitis. A recent article highlighted the central role of the neutrophils in this process, and suggested that in diffuse alveolar hemorrhage the neutrophils present in the lung may change the associated immune complexes and transfer them out of the vascular system into the alveoli. This paper reviews the inflammation seen during the acute lung bleeding and during remission period. We describe the course of three patients admitted to UCI with diffuse alveolar hemorrhage. Because diffuse alveolar hemorrhage is a common finding in a variety of pathological conditions, we then explore the possible evolutionary mechanisms behind diffuse alveolar hemorrhage.

Key words: antineutrophil cytoplasmic antibodies, diffuse alveolar hemorrhage, pulmonary capillaritis.

La hemorragia alveolar difusa es causada por un grupo de trastornos heterogéneos (cuadro 1) y se manifiesta en forma temprana o tardía en enfermedades sistémicas con o sin capilaritis, artritis reumatoide, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn,

granulomatosis de Wegener, enfermedad vascular necrotizante, hepatitis C, amebiasis hepática o reacciones adversas provocadas por algunos fármacos (amiodarona, penicilamina, hidralacina y propiltiouracilo).^{1,2}

DEFINICIÓN Y PATOGÉNESIS

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia, hipoxemia y nuevos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. El proceso que se relaciona con la hemorragia alveolar difusa es un sangrado difuso en la porción acinar del pulmón, sin que se identifique alguna anomalía endobronquial. Desde el punto de vista histopatológico se encuentra hemorragia alveolar, capilaritis y lesión alveolar difusa, preservándose la arquitectura alveolar.¹⁻³

* Médico residente de la unidad de terapia intensiva.

** Jefe de terapia intensiva.

*** Médico adscrito a la unidad de terapia intensiva.
Hospital Ángeles Clínica Londres.

Correspondencia: Dra. Mayra Sofía Castro Aldana. Unidad de terapia intensiva. Hospital Ángeles Clínica Londres. Durango 50, colonia Roma, CP 06700, México, DF. Teléfono 52298400 ext. 7878.
E-mail: mayracastro889@yahoo.com; mayracastro889@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: diciembre, 2005.

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

Cuadro 1. Causa de hemorragia pulmonar

<i>Con capilaritis pulmonar</i>	<i>Sin capilaritis pulmonar</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome antifosfolípido • Síndrome de Behçet • Síndrome de Goodpasture • Lupus eritematoso sistémico • Graulomatosis de Wegener • Poliangéitis nodosa microscópica • Nefropatía relacionada con IgA • Síndrome de pulmón riñón idiopático • Púrpura de Henoch-Schönlein • Difenilhidantoína 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de médula ósea • Amiloidosis cardiaca • Daño alveolar difuso • Alteraciones de la coagulación • Coagulación intravascular sistémica • Crioglobulinemia mixta esencial • Hemosiderosis pulmonar primaria • Lesión por inhalación • Linfangiografía • Estenosis mitral • Neumonía necrotizante • Penicilamina • Hemangiomas pulmonar • Angiosarcoma pulmonar • Enfermedad veno-oclusiva pulmonar • Anhidrido trimetílico • Esclerosis tuberosa

Travis WD, Colpy TV, et al. A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1999;14(R):112-25.

El proceso de inflamación en la hemorragia alveolar difusa de la microvasculatura pulmonar puede padecerse en una amplia variedad de alteraciones vasculares sistémicas.¹ En muchos casos la inflamación vascular (capilaritis) puede ser la única manifestación de un trastorno sistémico. La capilaritis pulmonar está confinada al pulmón y quizá no sea parte de las vasculitis sistémicas, ya que éstas generalmente se ven en enfermedades tisulares del tejido conjuntivo y padecimientos con formación de complejos inmunitarios.^{1,3,4}

Aunque es frecuente encontrar capilaritis relacionada con hemorragia alveolar difusa, esta asociación no se manifiesta en la totalidad de los casos.¹

La patogénesis de la hemorragia alveolar difusa es un proceso no del todo entendido, ni es similar en todas las enfermedades agrupadas en esta nomenclatura; en el caso del síndrome de Goodpasture al parecer el suceso más importante implica la producción de anticuerpos contra la membrana alveolar capilar y glomerular, dirigidos contra un antígeno común coexistente en ambas membranas y, al parecer,

desencadenado por un proceso infeccioso (viral) o no infeccioso (exposición a solventes) que favorece la expresión de este antígeno circulante contra las membranas basales correspondientes al riñón y el pulmón. En las enfermedades sin capilaritis histopatológica parece que el depósito de complejos inmunitarios tiene un papel muy importante en la aparición de estas enfermedades, con la activación posterior del complemento, liberación de aminas vasoactivas y de factores quimiotácticos.⁴ Los complejos inmunitarios circulantes o relacionados con las membranas basales favorecen la inflamación vascular. Sin embargo, la ausencia de complejos inmunitarios circulantes o en la histopatología no necesariamente implica que participen en la patogénesis de las enfermedades, ya que pueden ser eliminados por los granulocitos pocas horas después de su generación.⁵

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos son elementos que participan en la generación de vasculitis sistémica, como es el caso de la granulomatosis de Wegener o poliangéitis microscópica. En esta hipótesis se implica a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en la activación de neutrófilos y monocitos circulantes y la reacción cruzada de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con el antígeno de la superficie endotelial.⁵ En general, la activación neutrófila desencadena la liberación de sustancias reactivas de oxígeno y enzimas lisosomales, lo que causa una lesión endotelial.

El concepto de capilaritis pulmonar como manifestación de enfermedad de Wegener, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, síndrome idiopático de pulmón riñón, enfermedad de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatía por IgA, síndrome de antifosfolípidos, uso de difenilhidantoína y poliangéitis microscópica, se ha empleado de manera equívoca como sinónimo de hemorragia alveolar difusa, y está establecido que no es una característica como hallazgo histopatológico en pacientes con hemorragia alveolar difusa. Esto significa que puede encontrarse hemorragia pulmonar sin capilaritis.¹ El síndrome de hemorragia alveolar difusa generalmente es clínico y radiológico, mientras que el diagnóstico de capilaritis es estrictamente patológico y sugiere un proceso vasculítico sistémico subyacente.⁶

CLASIFICACIÓN

En la bibliografía se proponen múltiples clasificaciones con base en el mecanismo etiopatogénico para saber si está o no afectado el riñón con o sin expresión pulmonar.

La clasificación propuesta por Thomas e Irving en 1975 y ampliada por Albelda^{1,7} en 1984, combina el mecanismo inmunopatogénico con la expresión pulmonar y renal (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de Albelda

Grupo 1. Hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, y anticuerpos antimembrana basal.

Grupo 2. Hemorragia pulmonar relacionada con enfermedad renal pero sin anomalías inmunológicas.

Grupo 3. Hemorragia pulmonar y glomerulonefritis con complejos inmunitarios.

Grupo 4. Hemorragia pulmonar y complejos inmunitarios sin enfermedad renal.

Grupo 5. Hemorragia pulmonar con anticuerpos antimembrana basal sin enfermedad renal.

Grupo 6. Hemorragia pulmonar sin relación inmunológica demostrable o enfermedad renal.

Jennette JC, Falk RJ, Andrass K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.¹⁰

Se describe el curso de tres pacientes que padecieron hemorragia alveolar difusa y enfermedad sistémica en la unidad de cuidados intensivos.

COMUNICACIÓN DE LOS CASOS

Caso I

Mujer de 41 años de edad, odontóloga, con antecedentes de artralgias en los miembros superiores y hematuria macro y microscópica. Acudió al servicio de urgencias debido a: expectoración, dificultad respiratoria y tos en accesos. Por su gravedad fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos. En la exploración física se encontró que la tensión arterial era de 80/50 mmHg, pulso de 130 por minuto, temperatura de 37.2 °C. No se observaron lesiones cutáneas ni en las mucosas, tampoco obnubilación, taquipnea o aleteo nasal; a la auscultación se apreciaron estertores subcrepitantes y crepitantes difusos. Los estudios de laboratorio revelaron creatinina de 4.2 mg/dL (370 μmol/L), nitrógeno ureico 84 mg/dL (30 mmol/L),

hemoglobina 5.5 (55 g/L), hematócrito 20%, cuenta de leucocitos 9,700 mm³ (9.7x10⁹/L) y plaquetas 187,000 mm³ (187x10⁹/L). En el análisis de orina hubo abundantes eritrocitos y cilindros hemáticos.

La determinación de gases arteriales con O₂ complementario por puntas nasales a 3 L/min mostró un pH de 7.46, pO₂ 40.7, pCO₂ 31. En la radiografía de tórax se apreció un patrón de consolidación de espacios aéreos en parches, asimétricos y bilaterales (figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax anteroposterior con infiltrados de ocupación alveolar simétricos y bilaterales que respetan los ápices y periferia de los pulmones.

Requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica, controlada por presión. La paO₂/FiO₂ a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos era de 124. Hubo aumento de la expectoración hemoptoica y disminución gradual de la hemoglobina (4.3). Se inició con metilprednisolona en pulsos de 500 mg/día durante tres días. Se realizó tomografía computada de tórax en la que se encontró consolidación bilateral en parches con predominio en zonas declives (figura 2). Le fue practicada una broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar donde se evidenció mucosa friable en todas las concentraciones, sin lesiones endobronquiales ni compresiones extrínsecas. Estudio del líquido más del 20% de macrófagos cargados con hemosiderina, bacterias gramnegativas y diplococos

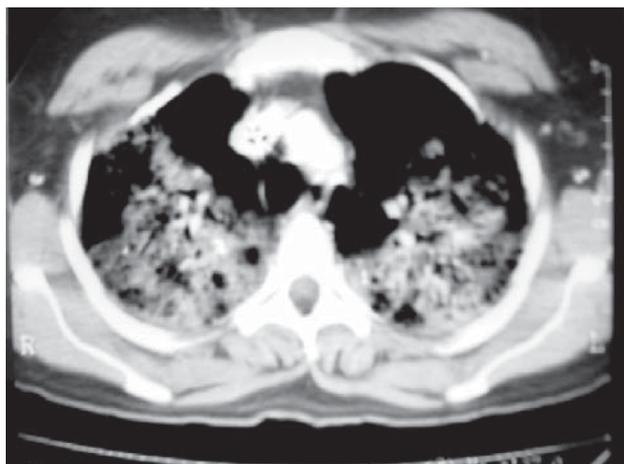


Figura 2. Tomografía axial computada de tórax en la que se observa consolidación bilateral en parches con predominio en zonas declives.

grampositivos. Se agregó al tratamiento ceftriaxona y levofloxacina.

Con el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa se realizó biopsia a cielo abierto. El posquirúrgico inmediato fue satisfactorio. El informe patológico describió hemorragia alveolar difusa acompañada de abundantes polimorfonucleares y vasculitis en capilares (figura 3).

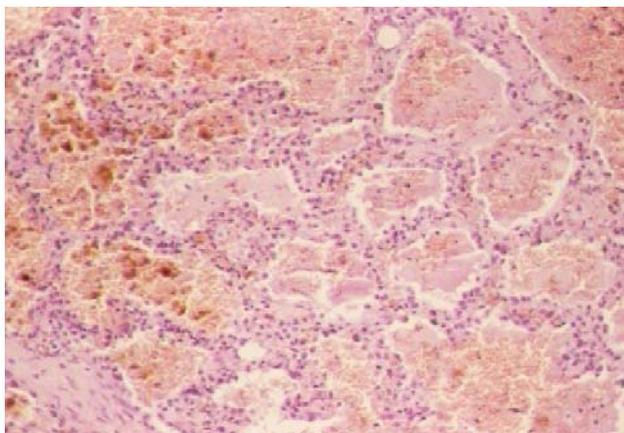


Figura 3. Corte histológico de pulmón con vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, edema endotelial e infiltración de la pared vascular por polimorfonucleares, hemorragia alveolar y trombosis.

Se estableció el diagnóstico de síndrome pulmón riñón con neumonía grave.

La determinación de complemento reveló C3 de 122 mg/dL (1.22 g/L) y C4 de 37 mg/dL (0.37 g/L). Los

anticuerpos antinucleares fueron <1:40, antiestreptolisina 120 U Todd, antiproteinasa 3 (c-ANCA) fue 1:20 (normal <1:40) con antimieloperoxidasa (p-ANCA) <1:10 (normal <1:40). Se realizó traqueotomía por ventilación asistida prolongada. Tras 11 días de estancia en la UCI hubo disminución franca de la hemoptisis, la liberación de la ventilación mecánica fue satisfactoria y se extubó. Toleró la nutrición enteral y requirió apoyo con inotrópicos y vasopresores. La diuresis se mantuvo estable, pero persistió la hematuria microscópica. La evolución radiológica fue satisfactoria. Se cambiaron los esteroides parenterales a enterales (prednisona 25 mg/día). A los tres días de egreso de la UCI se inició tratamiento con ciclofosfamida 2 mg/kg/día. A los cinco meses se realizaron de nuevo exámenes de inmunofluorescencia y anticuerpos, siendo positivo para p-ANCA y anticuerpos de membrana basal glomerular, se demostró en la espirometría un defecto restrictivo leve. Se concluyó que se trataba de un síndrome de Goodpasture.

Caso II

Mujer de 42 años de edad con infección respiratoria superior con coriza, rinorrea y congestión nasal. Dos días después se presentó en urgencias con disnea progresiva, fiebre de 38.5 °C y tos no productiva. Tiene antecedente de artritis reumatoide, diabetes mellitus 2, miomectomía, antrectomía con vagotomía por displasia y trastorno depresivo. Tres meses antes de su ingreso, estuvo hospitalizada por neumonía adquirida en la comunidad y egresó por mejoría clínica. Se hospitalizó en piso con una permanencia de 15 días; tuvo deterioro clínico considerable con datos clínicos y gasométricos de insuficiencia respiratoria tipo I. Ingresó a la UCI con hemoptisis, hipoxemia resistente al manejo con oxigenoterapia, inestabilidad hemodinámica importante e insuficiencia renal. A la exploración física se observó tensión arterial de 70/40, pulso 110/min. La determinación de gases arteriales respirando con bolsa de reservorio fue del 60%, mostró un pH 7.25, pO₂ 40, pCO₂ 60. La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar difuso y nódulos bilaterales (figura 4).

La paciente requirió intubación orotraqueal, apoyo ventilatorio mecánico realizando maniobras de reclutamiento alveolar y protección alveolares. Se realizó

tomografía computada de tórax donde se observaron nódulos y hemorragia alveolar (figura 5).

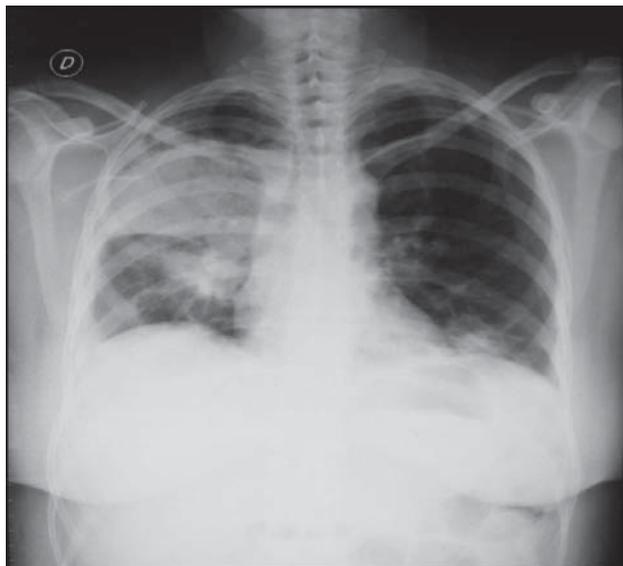


Figura 4. Radiografía anteroposterior en la que se observan infiltrados bilaterales alveolares y nódulos de predominio en el hemitórax derecho y en el campo medio izquierdo.



Figura 5. Tomografía computada de tórax con nódulos de 1 y 3 cm, encontrados en los lóbulos medios de ambos pulmones con infiltrados alveolares difusos en el contexto de hemorragia pulmonar.

Se colocó catéter arterial y catéter de Swan-Ganz; con tensión arterial (S/D/M), 95/60/70 mmHg, presión de la aurícula derecha 10 mmHg, tensiones arteriales pulmonares (S/D/M), 35/20/25 mmHg, presión de oclusión de la arteria pulmonar 18 mmHg, índice cardiaco 6.0 L/min. Otros análisis de sangre mostraron cuenta de leucocitos 10,900/mm³ (10.9 x

10⁹/L) con 21% de linfocitos, 57% polimorfonucleares, 9% bandas, 4% eosinófilos 9% hemoglobina de 7 g/dL, cuenta de plaquetas de 157,000/mm³ (157 x 10⁹/L). Glucosa de 423 mg/dL, nitrógeno ureico de 23 y creatinina plasmática de 2.3 mg/dL. Desde su ingreso a la UCI se iniciaron pulsos de metilprednisolona 1 g cada 24 horas, por sospecha de granulomatosis de Wegener. Se practicó broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar que informó hemorragia alveolar, se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Candida cruzei*. La determinación de complemento reveló C3 de 140 mg/dL (1.38 g/dL) y C4 de 67 mg/dL (0.67 g/dL). Los anticuerpos antinucleares > 1:40, antiproteinasa 3 (c-ANCA) fue 1:70, antimieloperoxidasa (p-ANCA) > 1:60, los anticuerpos antimembrana basal glomerular fueron de <1.01. Se realizó diagnóstico de choque séptico, neumonía grave, SIRA primario, hemorragia alveolar difusa, insuficiencia renal aguda y enfermedad de Wegener. Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto. El informe histopatológico mostró vasculitis leucocitoclástica, infiltración de la pared por PMN, capilaritis, hemorragia alveolar difusa y neumonía obliterante organizada (figura 6).



Figura 6. Corte de tejido pulmonar con vasculitis leucocitoclástica, capilaritis, hemorragia alveolar difusa y neumonía obliterante organizada.

La paciente mostró deterioro clínico considerable. Se cumplieron los criterios para la administración de

proteína C activada droquidrogen alfa (APACHE II de 25 puntos, trombocitopenia grave, disfunción de tres órganos) que se administró sin complicaciones. Después de 10 días la paciente mostró mejoría ventilatoria, hemodinámica y renal y egresó por mejoría clínica.

Caso III

Hombre de 51 años de edad quien ingresó a urgencias por inicio relativamente abrupto de disnea, tos y hemoptisis. Entre sus antecedentes personales destaca que había sido tratado por un cuadro de cuatro meses de evolución de tos seca, fiebre vespertina (37.5 a 38.5 °C) disnea progresiva, astenia, anorexia, pérdida de peso y expectoración hemoptoica. Se le realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar la cual no fue diagnóstica. Manifestó púrpura en las extremidades inferiores. En su examen físico se encontró con 90/50, frecuencia respiratoria: 45 por minuto, pulso: 145 por minuto, la saturación de O₂ por pulsímetro era de 65%, taquipnea y estertores crepitantes bilaterales a la auscultación pulmonar, petequias generalizadas; resto de la exploración física normal. La figura 7 muestra una biopsia de los infiltrados observados en la radiografía de tórax.

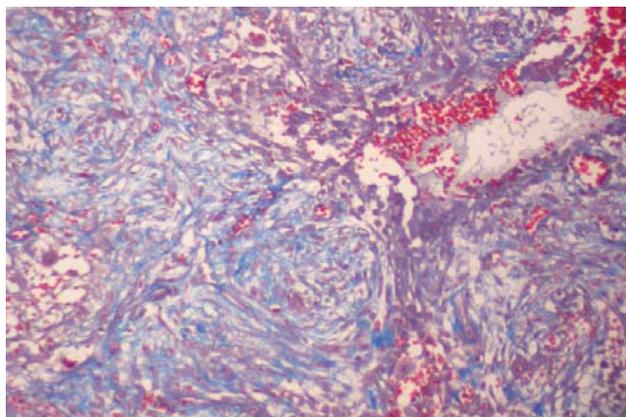


Figura 7. Infiltrados alveolares múltiples bilaterales.

Se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Los estudios de laboratorio revelaron urea de 69 mg/dL, creatinina 2.1 mg/dL, Hb 8.9 g/dL, VCM 99 mcm³, leucocitos 10,700/mm³, 75% neutrófilos, 4.2% eosinófilos, plaquetas 26,000/mm³, tiempo de protrombina 37.3% e INR 2.1. Ante la ausencia de mejoría con oxígeno a altas concentraciones, fue nece-

sario realizar intubación orotraqueal y conexión a un ventilador. Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, observándose incremento del color rojizo en alícuotas recogidas, se estableció diagnóstico de hemorragia alveolar. Los análisis microbiológicos de las muestras recogidas durante la broncoscopia fueron negativos tanto para cultivos bacterianos como para micobacterias. La biopsia transbronquial mostró tejido de parénquima pulmonar con hemorragia pulmonar y exudado fibrinoso intralveolar relacionados a infiltrados intersticiales por neutrófilos, siendo negativa para malignidad. No se observaron lesiones de vasculitis granulomatosa. Se inició tratamiento con dosis altas de corticoesteroide; metilprednisolona 500 mg cada 12 horas.

El paciente padeció deterioro renal en forma progresiva llegando a requerir hemodiálisis con ultrafiltración. Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto. Secundariamente padeció deterioro ventilatorio considerable con hipoxemia resistente a manejo avanzado de ventilación mecánica; sufrió una fístula broncopleurales de alto gasto, se agregó disfunción hepática, padeció paro cardiorrespiratorio y falleció. El informe del corte histopatológico de pulmón reportó bronquiolitis obliterante con hemorragia aguda alveolar difusa y vasculitis leucocitoclástica. Se realizó diagnóstico *post mortem* de lupus eritematoso sistémico, ya que los anticuerpos antinucleares, anti-ADN y anti-Smith fueron positivos; se complicó con hemorragia alveolar difusa, insuficiencia renal, disfunción hepática y hematológica.

A continuación se revisan algunas precisiones sobre afecciones específicas que podrían ayudar al diagnóstico etiológico del síndrome de hemorragia alveolar difusa.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Granulomatosis de Wegener

Descrita por primera vez en 1930, la enfermedad de Wegener es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.¹ Las lesiones inflamatorias típicas incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis. La granulomatosis de Wegener "clásica" es una forma de vasculitis sistémica que afecta predo-

minantemente los aparatos respiratorios superior e inferior y en la mayoría de casos el riñón. Una forma limitada de la enfermedad, sin afectación renal y con hallazgos confinados al aparato respiratorio superior o los pulmones ocurre en aproximadamente 25% de pacientes. Sin embargo, aun sin el componente renal, la afectación de órganos como el pulmón y corazón, tubo digestivo o sistema nervioso central puede ser grave y poner en riesgo la vida. La mayoría de los pacientes con enfermedad generalizada no tratada o inadecuadamente tratada tienen una evolución rápida progresiva y mortal.^{7,8,9}

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara que predomina en las edades medias de la vida y afecta preferentemente a los varones. La prevalencia en Estados Unidos es de tres por 100 mil habitantes. Los casos nuevos se registraron principalmente en primavera (34.5%) e invierno (29.8%), dato que para algunos apunta hacia una causa viral desencadenante.^{9,10}

La histopatología constituye el pilar diagnóstico de la enfermedad, principalmente lo relacionado con las lesiones observadas en las biopsias transbronquiales y del aparato respiratorio superior, donde es evidente un afectación inflamatoria granulomatosa necrotizante y la vasculitis, aunado a la biopsia renal, donde se aprecia glomerulonefritis. En las arterias, venas y capilares se encuentra necrosis fibrinoide con infiltrado mixto polimorfonuclear y linfocitario. Se pueden apreciar granulomas en la pared vascular en 9% de los casos. El parénquima pulmonar tiene áreas de necrosis con bordes irregulares (aspecto geográfico), donde se observan microabscesos y una reacción inflamatoria extravascular inespecífica. Se informan además los siguientes hallazgos: infiltrado con eosinófilos, hemorragia alveolar (característica prominente en algunos pacientes, lo que confirma la ocurrencia de capilaritis), fibrosis intersticial, neumonitis por colesterol, neumonía lipídica y diversos cambios bronquiales como bronquiolititis necrotizante, bronquiolititis obliterante con neumonía organizada, granulomatosis broncocéntrica, bronquiolititis folicular y estenosis bronquial.^{3,8,9,11}

Los pacientes inician su enfermedad con síntomas generales, consistentes en fiebre, anorexia y pérdida de peso. La fiebre la padecen 50% y pérdida de peso

mayor del 10%, en 35% de los casos. El aparato respiratorio inferior se compromete en 85% de los casos, según hallazgos histopatológicos. El espectro clínico va desde 34% con curso asintomático, hasta 17% que se considera grave con peligro para la vida. Los síntomas más comunes son tos, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico. Las manifestaciones renales se padecen más tardíamente que las del aparato respiratorio. Consisten básicamente en hematuria, hipertensión arterial y edemas de diferentes grados. El 18% de los pacientes padecen afectación renal y de éstos 70% lo desarrollan en los primeros dos años.¹²

Los c-ANCA's tienen un patrón clásico o citoplasmático con la inmunofluorescencia, reconocen a la PR3, una serin-proteinasa neutra de 29 kD y tienen una gran relación con la granulomatosis de Wegener, aunque también se ha descrito en forma muy ocasional en enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, poliangeítis microscópica y síndrome de Churg-Strauss. Los c-ANCA's constituyen en la actualidad una prueba de bastante utilidad para apoyar el diagnóstico de granulomatosis de Wegener, siendo una prueba sensible (66%) y específica (98%).¹²

La radiografía de tórax en la granulomatosis de Wegener es básica. El hallazgo más importante son los nódulos entre 1 y 5 cm de diámetro que se encuentran en los lóbulos inferiores y medios de ambos pulmones. Hasta en 20% de los casos se aprecian derrames pleurales de diferente grado e infiltrados alveolares difusos en el contexto de una hemorragia alveolar difusa. En forma menos frecuente se encuentran las linfadenopatías tanto hiliares como mediastinales y patrones de afectación intersticial. La tomografía axial computada de tórax define mejor estos hallazgos radiográficos.¹²⁻¹³

Se debe realizar diagnóstico diferencial ante la sospecha de metástasis, neumonías o tuberculosis.

Los criterios para clasificar la enfermedad resultaron de comparar 85 pacientes con granulomatosis de Wegener con 722 controles con otras formas de vasculitis (cuadro 3).⁸

Para clasificar se requiere la presencia de al menos dos de los cuatro criterios, con lo cual se obtiene una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 92%. El curso de la granulomatosis de Wegener ha

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de granulomatosis de Wegener

- Inflamación nasal u oral: úlceras orales dolorosas, rinorrea purulenta o sanguinolenta.
- Radiografía de tórax anormal: nódulos, infiltrados o cavitaciones.
- Sedimento urinario anormal: microhematuria (más de cinco glóbulos rojos por campo), cilindros hemáticos.
- Inflamación granulomatosa en biopsia: inflamación granulomatosa en pared vascular o en zona perivascular.

Leavitt RY, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-7.

mejorado con los esquemas de tratamiento basados en corticoesteroides y ciclofosfamida.^{8,14,15,16}

Lupus eritematoso sistémico

Es la enfermedad de la colágena que más se relaciona con hemorragia alveolar difusa. La hemorragia alveolar difusa es una complicación que ocurre en la evolución tardía de la enfermedad. Es una causa inusual de insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos. La hemorragia alveolar difusa ocurre frecuentemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.¹ En un estudio de cohortes esta complicación se estimó en 2 y 5.4%. La hemorragia alveolar difusa es mortal, ya que se informa una mortalidad del 23 al 92% y supervivencia > 50%.¹⁷

El espectro clínico va desde una forma rara, leve y crónica a un agudo y masivo sangrado que amenaza la vida.^{18,19} Afecta mujeres jóvenes igual que la enfermedad sistémica. Los pacientes cursan con disnea, tos y algunas veces fiebre. En dos terceras partes de los casos el cuadro es agudo, menos de tres días. La hemoptisis ocurre en 50% de los pacientes y un pequeño número nunca la desarrolla. El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, infiltrados nuevos en la placa. La hipoxemia arterial es frecuente y profunda en la mitad de los pacientes que requieren ventilación mecánica, se observa un decremento en la hemoglobina sérica. La nefritis lúpica (afectación renal y LES) está usualmente presente, pero como una condición preexistente, más que una condición aguda, relacionada con la hemorragia alveolar. La afectación renal tiene una alta relación con la manifestación clínica del síndrome de hemorragia alveolar (93%). En la tercera parte de los casos los pacientes padecen una infección

viral o bacteriana aguda, sobre todo los que tienen tratamiento inmunosupresor. En estos pacientes es prudente descartar infecciones virales por citomegalovirus, herpes virus o bacterianas como *Legionella* y estafilococo.^{6,20} Los hallazgos histopatológicos de la hemorragia alveolar aguda recuerdan a los de la neumonitis lúpica e incluyen infiltración intersticial tanto polimorfonuclear como mononuclear, membranas hialinas, necrosis y edema alveolar, trombosis microvascular, proliferación de la íntima vascular, trombos organizados intramurales y cambios relacionados a macrófagos cargados con hemosiderina.

La vasculitis que antiguamente se creía rara en este tipo de pacientes y que ahora se describe como capilaritis, se informa en las series hasta en 80%, aunque no es específica de LES. Los estudios de inmunofluorescencia de tejido obtenido por biopsia pulmonar abierta o transbronquial prueban en la mayoría de los pacientes con LES, el depósito de complejos inmunitarios, especialmente IgG y otros anticuerpos, así como depósitos de C3 dentro de las paredes alveolares, el intersticio y las células endoteliales. Existen muchas similitudes entre la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar en pacientes con LES, por lo que se ha propuesto que ambas enfermedades tienen la misma forma clínica que se refleja en diferentes espectros, caracterizadas ambas por lesión a la unidad alvéolo-capilar. El tratamiento consiste en corticoesteroides, especialmente bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida. La plasmaféresis se ha empleado en algunos pacientes con resultados anecdóticos sin datos de supervivencia en comparación con el tratamiento inmunosupresor.^{1,21,22}

Artritis reumatoide

En pacientes con artritis reumatoide, raramente se ha encontrado vasculitis pulmonar y hemorragia alveolar difusa. Los casos descritos son concomitantes con síndrome pulmón riñón y a seropositividad para ANCAS.²³

Polimiositis

En esta enfermedad se han descrito algunos casos de hemorragia alveolar difusa y capilaritis pulmonar, junto con debilidad muscular y neumonitis aguda, en los cuales se ha observado una respuesta adecuada a los esteroides.^{1,24,25}

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC)

Los pacientes que exhiben EMTC y características de LES pueden padecer como complicación una hemorragia alveolar y se supone que los mecanismos inmunopatológicos causantes de la hemorragia alveolar son similares.^{1,24,26}

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica que se distingue por vasculitis leucocitoclástica que abarca múltiples aparatos y sistemas como el pulmón, riñón, piel y articulaciones, afectando los vasos pequeños y medianos. Se asocia con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria; la lesión histopatológica ordinaria es una glomerulonefritis inmunitaria. Es una enfermedad con características propias, y por su afectación de vasos de mediano y pequeño calibre al contrario de la poliarteritis nodosa, compromete frecuentemente el pulmón, existe una fuerte relación entre los p-ANCA y esta enfermedad. Los ANCA están presentes en 50 a 90% de los pacientes. La frecuencia de capilaritis en poliangeítis microscópica no es clara, aunque hay informes de que hasta en 30% está presente. Los pacientes demuestran un patrón normal de inmunofluorescencia sin prueba de complejos inmunitarios circulantes. Es una enfermedad rara con una incidencia de 2.4 casos por millón. La hemorragia pulmonar ocurre en 30 a 50% de los pacientes y frecuentemente domina el cuadro, siendo la afección que conlleva más mortalidad. El tratamiento inmunosupresor con esteroides y ciclofosfamida ha mejorado la supervivencia hasta en 70% a 10 años.^{1,8,26}

Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture se distingue por la asociación de glomerulonefritis rápidamente progresiva con hemorragia pulmonar y anticuerpos contra la membrana basal glomerular y alveolar. La incidencia es de un caso por millón de habitantes/año, sin predominio de sexo y tiene distribución bimodal con pico a 30 y 60 años, aunque puede padecerse a cualquier edad. El antígeno es el NC1 de la cadena alfa3 del colágeno tipo IV de la membrana basal y la limitación del daño al glomérulo y alvéolo refleja su distribución tisular, casi ausente en el resto de parén-

quimas. No hay informes que definan la frecuencia de capilaritis pulmonar en el síndrome de Goodpasture; en los hallazgos patológicos se describe hemorragia aislada o asociada con membranas hialinas, engrosamiento intersticial con edema o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización.^{1,3,4} Los anticuerpos son mayormente de IgG y a la respuesta humoral se agregan efectores que involucran la inmunidad mediada por células B y T. El síndrome fue reproducido en animales y tiene predisposición genética por la identificación de alelos HLA en 86% de pacientes. Se le ha relacionado con lesión previa por hidrocarburos y en 30% se detectó ANCAs, aunque su presencia no fue aclarada. De curso clínico variable, tiene mal pronóstico si requiere tratamiento dialítico al inicio o la biopsia renal muestra alto porcentaje de glomérulos con semilunas epiteliales.^{1,26}

La manifestación clínica típica ocurre en adultos jóvenes hombres, de los cuales la mayoría tiene signos y síntomas pulmonares consistentes en tos seca, hemoptisis y disnea progresiva, generalmente se relaciona con prueba de enfermedad renal, que se manifiesta con hematuria microscópica y concentraciones de creatinina altas. La hemoptisis es usualmente leve, algunas veces masiva, y es la causa más común de muerte en estos pacientes. Este grupo de pacientes corresponde al 60-80%, 40% sólo tiene enfermedad renal y menos del 10% enfermedad limitada al pulmón. La mayoría de los pacientes tienen síntomas prodrómicos consistentes en fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, pérdida de peso y dolor torácico.⁴ El diagnóstico definitivo se basa en las características clínicas y en la documentación de anticuerpos circulantes o en tejido contra la membrana basal. Estos anticuerpos séricos son altamente sensibles (97%) y específicos (98%). La prueba de oro para el diagnóstico de este síndrome es la demostración de depósitos lineales de inmunoglobulinas dentro de las membranas basales alveolares y glomerulares. Estas inmunoglobulinas son del tipo IgG aunque se han informado IgA e IgM.²⁷

El pronóstico del síndrome de Goodpasture ha mejorado en los últimos 30 años con el uso de plasmáferesis e inmunosupresión, así como con medidas de soporte como la hemodiálisis que contribuye a su reconocimiento temprano.

Síndrome de Behçet

Es un síndrome descrito en 1937, consiste en estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales e iridociclitis, también incluye afectación de otros órganos como la piel, el aparato gastrointestinal, el corazón, el pulmón y el sistema nervioso.²⁶ Es una vasculitis con depósito de complejos inmunitarios en su patogénesis. La afectación pulmonar es rara, cuando se padece se manifiesta como hemoptisis episódica. Las características histopatológicas son las de una vasculitis necrotizante neutrofílica o linfocítica que envuelve todos los tamaños de arterias, venas y capilares pulmonares.^{23,24} Las complicaciones incluyen infartos pulmonares, trombosis arteriales y venosas y aneurismas de las arterias pulmonares elásticas. La hemorragia pulmonar puede resultar de destrucción de las arterias pulmonares, rotura de aneurisma, infartos pulmonares o capilaritis pulmonar extensa. Los estudios de inmunofluorescencia revelan las paredes de las venas pequeñas y los capilares IgG, C3, C4 y complejos inmunitarios.

Púrpura de Henoch-Schöenlein

Es un síndrome de la infancia que se distingue por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y afectación renal y pulmonar. La característica histopatológica corresponde a vasculitis generalizada de pequeños vasos con depósitos de complejos inmunitarios del tipo IgA. La afectación pulmonar es rara e incluye vasculitis con hemorragia alveolar difusa e infarto pulmonar.^{1,24} Los esteroides son, por lo general, suficientes en el tratamiento de hemorragia alveolar difusa relacionada con púrpura.⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la hemorragia alveolar difusa con o sin capilaritis pulmonar incluyen disnea, incremento en la diferencia arterio-alveolar, hemoptisis, estertores crepitantes, anemia ferropénica y fiebre. La gravedad de la hipoxemia y disnea es variable especialmente en el estadio temprano. Los signos radiográficos en la fase aguda de hemorragia alveolar difusa se distinguen por infiltrados de ocupación alveolar de predominio perihiliar bilateral, que confluyen para configurar una imagen de consolidación completa del espacio aéreo; generalmente los ápices y la periferia

de los pulmones son respetados. Estas anomalías son indistinguibles del edema pulmonar e infecciones difusas. Después de dos o tres días del episodio agudo del sangrado, la sangre se deposita en los alvéolos y se reabsorbe por el intersticio, dando lugar a un patrón reticular, si el sangrado no recurre la radiografía de tórax se normaliza en una o dos semanas. En el caso I se encuentra la descripción detallada de hemorragia alveolar difusa como la que refiere la literatura.¹⁻⁸

DIAGNÓSTICO DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

En la aproximación diagnóstica del paciente con hemorragia alveolar difusa hay que seguir varios pasos, el primero es tener un alto grado de sospecha clínica (anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares de reciente aparición); el segundo es comprobar el diagnóstico clínico con broncoscopia, biopsia transbronquial y LBA, que acerca al diagnóstico etiológico sindromático. Es importante determinar la causa específica para establecer si se trata de una enfermedad pulmonar primaria (hemosiderosis pulmonar) o una sistémica (lupus eritematoso sistémico) que comprometa otros órganos de la economía siendo más frecuente la afectación renal, lo que se comprueba con ayuda de exámenes de inmunología y serología (figura 8).¹⁻⁶ El diagnóstico puede ser difícil, ya que los hallazgos clínicos no suelen ser constantes, en ocasiones falta uno o varios de los componentes del síndrome previamente descrito, confundiendo

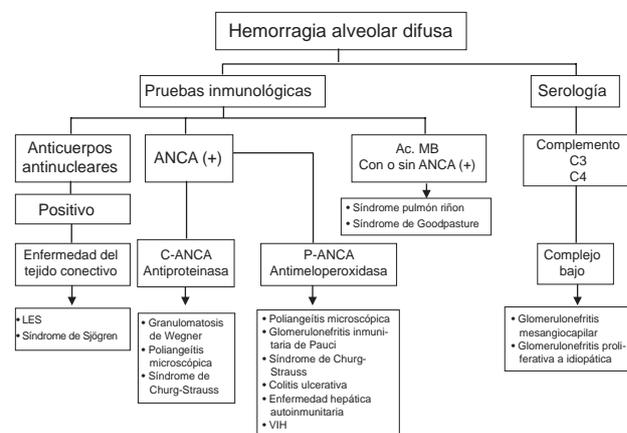


Figura 8. Diagrama de flujo de hemorragia alveolar difusa.

con otras enfermedades que potencialmente pueden ocupar el espacio aéreo. Las pruebas funcionales respiratorias son de utilidad limitada en el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, durante la fase aguda se prueba en los gases arteriales hipoxemia, aumento de la diferencia alvéolo arterial y alcalosis respiratoria. Tradicionalmente se ha considerado la difusión de monóxido de carbono como una prueba útil en el diagnóstico y seguimiento de la hemorragia alveolar, ya que éste es uno de los pocos síndromes en que se ve un incremento marcado en la capacidad de difusión para el monóxido de carbono; sin embargo, en la práctica clínica su utilidad es limitada en la fase aguda, porque es difícil de realizar en pacientes muy disneicos, generalmente se utiliza con mayor frecuencia en el ámbito de una unidad de cuidados intensivos y dentro del contexto de una insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados alveolares difusos.¹ Otros estudios de laboratorio de gran importancia, que pueden permitir la realización de un diagnóstico específico de la enfermedad, incluyen el perfil inmunológico; principalmente la prueba de capilaritis pulmonar. Es útil la determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS). Se distinguen dos tipos de ANCAS: un patrón citoplasmático que tiene anticuerpos contra la proteinasa 3 de los neutrófilos, los cuales son altamente sensibles y específicos para granulomatosis de Wegener, y un segundo patrón, el perinuclear que tiene anticuerpos contra la mieloperoxidasa de los neutrófilos, se ha relacionado con poliangeítis microscópica y con síndrome idiopático pulmón-riñón.³⁻⁵ A pesar de las limitaciones de la prueba, hay estudios que sugieren que en situaciones especiales, en las que el paciente tenga una alta probabilidad de tener una enfermedad asociada a ANCAS, éstos pueden sustituir la confirmación histopatológica, esto es particularmente cierto en los casos de hemorragia alveolar secundaria a vasculitis, en los cuales la mortalidad es alta y los hallazgos de la biopsia son, con frecuencia, inespecíficos.^{4,6}

Otro papel importante de los cANCAS es en el seguimiento de la enfermedad de Wegener, ya que en los periodos de actividad se encuentra una positividad de los títulos hasta en 95% de los casos, comparado con 45% que permanecen positivos en los periodos de remisión.¹⁵ La determinación serológica de marcadores

para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) es muy importante. Los ANCAS están presentes en 95% de los pacientes con enfermedad activa y títulos altos. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena están presentes en 50-75% y son más específicos para el diagnóstico de LES; la combinación de éstos y las bajas concentraciones de complemento son diagnósticos en casi el 100% de los pacientes. Los pacientes con LES y hemorragia alveolar tienen una mayor incidencia de síndrome antifosfolípido que el resto de pacientes con LES.^{28,29} El diagnóstico de síndrome de Goodpasture se facilita con los estudios de inmunofluorescencia en tejidos y la determinación sérica para anticuerpos antimembrana basal glomerular. La demostración de depósitos lineales de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal alveolar o glomerular es el estándar de oro para el diagnóstico de síndrome pulmón riñón secundarios a síndrome de Goodpasture. La biopsia renal es el procedimiento de elección.

En el enfoque diagnóstico de todo paciente con hemorragia alveolar se debe incluir, como primera medida, una muy buena valoración clínica en la que se incluyan variables demográficas así como antecedentes de enfermedad sistémica o localizada y hallazgos del examen físico que permitan orientar hacia una causa específica.

TRATAMIENTO

El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una urgencia médica, cuyo tratamiento se debe iniciar antes de determinar el diagnóstico específico. Los objetivos del tratamiento en la hemorragia alveolar son: rápido control del sangrado y la prevención del daño renal irreversible, así como de otros órganos extrapulmonares. Alrededor del 40% de los pacientes con hemorragia alveolar difusa requieren ventilación mecánica.^{1,30}

Los pilares del tratamiento son los corticosteroides, fármacos inmunosupresores, citotóxicos y la plasmaféresis en algunos casos. La aproximación terapéutica recomendada para el manejo de la hemorragia alveolar difusa activa de causa autoinmunitaria, en la que se ve comprometida la vida del paciente, se inicia con pulsos de metilprednisolona 1,000 mg/día durante tres días y continuar con 1-2 mg/kg/día. Ocasionalmente, de

acuerdo con el criterio clínico se agrega ciclofosfamida, en especial cuando se sospecha lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, con el objetivo de prevenir daño renal. En la enfermedad de Wegener se sugiere iniciar con metilprednisolona 1,000 mg por día y ciclofosfamida de 3 a 5 mg/kg durante tres o cinco días y después de este periodo la dosis de corticoesteroides se reduce a 1 mg/kg/día y se continúa con ciclofosfamida 1.5 mg/kg/día. Para el LES se recomienda el mismo esquema que en la enfermedad de Wegener. La plasmaféresis no tiene utilidad en nefritis lúpica.⁴

Se debe evaluar la adición de plasmaféresis, especialmente en el caso de enfermedad con anticuerpos antimembrana basal glomerular. Usualmente el tratamiento inmunosupresor incluye ciclofosfamida y corticoesteroide.

Jonson y sus colaboradores, en un estudio aleatorio prospectivo de 17 pacientes con síndrome de Goodpasture, compararon la inmunosupresión como monoterapia *versus* inmunosupresión más plasmaféresis. El segundo grupo tuvo mejor evolución en términos de la función renal.^{14,30}

DISCUSIÓN

Existe una amplia lista de enfermedades que se relacionan con hemorragia alveolar difusa y capilaritis pulmonar. El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una enfermedad grave que pone en riesgo la vida. Su diagnóstico debe ser planteado en forma temprana para poder iniciar un adecuado tratamiento. La rareza de la hemorragia alveolar difusa hace que no la tengamos presente como diagnóstico probable. Siempre debe sospecharse hemorragia alveolar difusa ante un paciente que padece disnea súbita, nuevos infiltrados alveolares difusos, hemoptisis y anemia ferropénica. La hemoptisis puede ser de aparición tardía o no padecerse. Para el diagnóstico no se debe dudar en recurrir en la realización de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, ya que es la prueba diagnóstica fundamental a realizar sin demora para comprobar la existencia de hemorragia alveolar difusa, así como para permitir la exclusión de otras enfermedades, como las de origen infeccioso. Es muy importante excluir una infección pulmonar y dar tratamiento para

infecciones oportunistas particularmente a los que se administran dosis altas de corticoesteroides solos o con inmunosupresores. La biopsia pulmonar debe realizarse cuando no se ha establecido un diagnóstico.

Los casos clínicos comunicados describen a tres pacientes con hemorragia alveolar difusa y capilaritis relacionados con trastornos vasculares sistémicos. Los tres pacientes padecieron los signos y síntomas de hemorragia alveolar difusa. En los tres pacientes se realizó fibrobroncoscopia como primera prueba diagnóstica para comprobar hemorragia alveolar difusa. El diagnóstico de capilaritis se realizó con biopsia pulmonar a cielo abierto, además, en los tres casos se informó una infiltración de la pared por polimorfonucleares y vasculitis leucocitoclástica. El tratamiento se inició con corticoesteroide a dosis altas y antimicrobianos de amplio espectro.

El uso de ciclofosfamida se utilizó en el caso I. Infortunadamente el caso III falleció. En los tres casos se estableció el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa en forma temprana, así como capilaritis relacionada con una enfermedad vascular sistémica.

REFERENCIAS

1. Cohen S. Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary flaw of consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci* 2002; 323(3):130-9.
2. Collard HR, Schawarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25(3):583-92.
3. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):12-17.
4. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Clin Chest Med* 1996;110 (5): 1305-16.
5. O'Riordan A, Keogh JA, Watson A. Pulmonary renal syndrome due to anti-GBM and IgM C-ANCA disease requiring the use on novel therapeutic agents. *Ren Fail* 2005;27(6):791-4.
6. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care* 2004;25(5):475-82.
7. Albelda SM, Geffer WB, Epstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. *Radiology* 1985;154(2):289-97.
8. Leavitt R.Y, Fauci AS, Bloch DA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
9. Gal AA, Velasquez A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in the absence of Wegener's granulomatosis or microscopic polyangitis: implications for the surgical pathologist. *Mod Pathol* 2002;15(11):1236-7.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of

- systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
11. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE. The epidemiology of Wegener's granulomatosis: Estimates of five-year prevalence, annual mortality, and geographic distribution from population-based data source. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92.
 12. Walters MDS, Savage COS, Dillon MJ, Lockwood CM, Barratt TM. Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-7.
 13. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu P, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005;167(1):39-45.
 14. Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2005;20(4):230-4.
 15. Paus Jenssen ES, Cockcroft DW. A case report of Wegener granulomatosis treated only with corticosteroids for 30 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(1):82-85.
 16. Kalambokis G, Stefanou D, Arkoumani E, et al. Fulminant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following 2 d of treatment with hydroxyurea, interferon-[alpha] and oral cytarabine ocfosfate for chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73(1):67-70.
 17. Nguyen VA, Gotwald T, Prior C, Obernoser G, Sepp N. Acute pulmonary edema, capillaritis and alveolar hemorrhage: pulmonary manifestations coexistent in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2005;14(7):557-60.
 18. Santos Ocampo AS, Mandell FU, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Presentation and management. *Clin Chest Med* 2000;18:1083-90.
 19. Colby TV, Carrington CB. Interstitial lung disease. En: Thurlbeck WM, Churg AM, editors. *Pathology of the lung*. 2nd ed. Nueva York: Time, 1995;pp:589-737.
 20. Valente RM, Hall S, et al. Vasculitis y related disorders. In: Kelly WN, Ruddy S, editors. *Textbook of Rheumatology*. London: Saunders, 1997;pp:1099-10.
 21. Capdevila A, Irrazábal C. Respiratory failure due to lupus pneumonitis: case report and review of the literature. *Clin Pulm Med* 2003;10(3):136-42.
 22. Leatherman JW, Davies SF. Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984;63:343-61.
 23. Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of collagen vascular disease. *Clin Chest Med* 1989;10:621.
 24. Desderian SS, Tellis CJ, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1989;88:45-48.
 25. Langford CA, Sneller MC. New developments in the treatment of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9(1):26-30.
 26. Diri E, Buscemi D, Nugent K. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci* 2003;325(2):101-5.
 27. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: Analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine* 2005;84(2):115-28.
 28. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen E, Jennette J, et al. Addendum to the Internacional Consensus Statement on Testing and Reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312-8.
 29. Travis WD, Colby TV. A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1999;14(R):112-25.
 30. Hernández ME, Lovrekovic G, Schears G, Helfaer M, Friedman D, Stafford P, et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Crit Care Med* 2002;3(1):87-89.

Síndrome hemofagocítico y tuberculosis pulmonar. Comunicación de un caso clínico

Juan Gabriel Posadas Calleja,* Héctor Fernando Gutiérrez Morales,** Hiram Chacón Moscoso,** Rocío Caballero Caballero,*** Guillermo Domínguez Cherit****

RESUMEN

Paciente masculino de 21 años de edad, con diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a tuberculosis, con historia clínica de cinco meses de evolución, con pérdida de peso, fiebre, epistaxis y síndrome icterico. Ingresó al Instituto debido a un cuadro de dificultad respiratoria que requería apoyo ventilatorio en la unidad de terapia intensiva. Se encontró con bicitopenia, elevación de enzimas hepáticas con patrón hepatocelular y hepatoesplenomegalia. Se le diagnosticó tuberculosis en el pulmón y en la médula ósea por baciloscopia en expectoración y biopsia de hueso, además de hemofagocitosis intensa en aspirado de médula ósea. El tratamiento se inició con antifímicos e inmunoglobulina, con respuesta satisfactoria. El síndrome hemofagocítico es un padecimiento poco frecuente en nuestro medio, con alta mortalidad y de carácter inmunológico, con diferentes causas. Las infecciones son una causa infrecuente y en la literatura existe hasta el momento sólo un caso publicado asociado con tuberculosis.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico secundario, linfohistiocitosis hemofagocítica, complicaciones de la tuberculosis.

ABSTRACT

We report a case of a 21 years old man with diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome caused by tuberculosis. He had a five month history of weight loss, fever and jaundice. He was admitted in the ICU because of respiratory distress requiring mechanical ventilatory support. He had bicitopeny, increased liver enzymes with hepatocellular pattern, and hepatoesplenomegaly. Tuberculosis was found in lungs and bone marrow by baciloscopia and bone biopsy. Severe hemophagocytosis was found in a bone marrow aspirate. Both diseases were treated with antifimic drugs and immunoglobulin, obtaining an adequate response. The hemophagocytic syndrome is a rare disease; it has an immunologic origin with diverse etiologies, and a high mortality. The infectious etiology is the least of all, and tuberculosis has been reported just in one case as a secondary cause of hemophagocytic syndrome.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic hystiocitosis, tuberculosis.

La linfohistiocitosis hemofagocítica, conocida también como síndrome hemofagocítico, es un trastorno raro, determinado inmunológicamente como resultado de la disminución en la función y en algunos casos también del número de las células asesinas naturales y la aparente dismi-

nución de la expresión de la perforina (una proteína que se expresa en linfocitos, en macrófagos y en otros precursores de la médula ósea), la cual se encarga de producir una serie de poros en las células blanco para favorecer el proceso de lisis.¹ Esta enfermedad rara es más frecuente en las etapas pediátricas, sobre todo en menores de dos años de edad.

El histiocito es una célula del sistema inmunitario que incluye, entre otros, a los macrófagos y a las células dendríticas. Estas células funcionan, también, como presentadoras de antígenos.² La clasificación actual de la histiocitosis se muestra en los cuadros 1 y 2.

El síndrome hemofagocítico se puede dividir, con base en su causa, en dos tipos principales: 1) síndrome hemofagocítico primario o familiar (SHFP) y 2) síndrome hemofagocítico secundario o relacionado con infecciones o procesos malignos o reactivos (SHFS).

Aquí se comunica el caso de un enfermo con síndrome hemofagocítico secundario o relacionado

* Médico adscrito a la unidad de terapia intensiva. División de Medicina Crítica.

** Residente de medicina crítica.

*** Residente de hematología. Departamento de hematología.

**** Jefe de la unidad de terapia intensiva.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja. Departamento de medicina crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, CP 14000, México, DF. Tel.: 5487-0900. Ext.: 5020 a 5022. E-mail: juangposadas@yahoo.com

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

con infecciones o procesos malignos o reactivos a tuberculosis.

Cuadro 1. Histiocitosis por alteraciones con comportamiento biológico variable

Relacionadas con la célula dendrítica	<ul style="list-style-type: none"> • Histiocitosis de células de Langerhans. • Procesos secundarios a células dendríticas. • Xantogranuloma juvenil y asociadas. • Histiocitomas solitarios de células dendríticas con fenotipos variables.
Relacionadas con el macrófago	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes hemofagocíticos. • Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (familiar y esporádica producida por infecciones virales). • Síndromes hemofagocíticos secundarios. • Asociados con infección. • Relacionadas con procesos malignos. • Otros. • Enfermedad de Rosai Dorfman (histiocitosis sinusal con adenopatías masivas). • Histiocitoma solitario con fenotipo de macrófago.

Cuadro 2. Histiocitosis por alteraciones malignas

Relacionadas con el monocito	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemias (clasificación FAB). • Leucemia monocítica M5a y b. • Leucemia mielomonocítica M4. • Leucemia mielomonocítica crónica. • Tumor o sarcoma monocítico extramedular (contraparte monocítica del sarcoma granulocítico).
Relacionadas con células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma histiocítico relacionado con la célula dendrítica (localizado o diseminado) de fenotipo específico: célula dendrítica folicular, célula dendrítica interdigitante, etc.
Relacionadas con el macrófago	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma histiocítico relacionado con el macrófago (localizado o diseminado).

CASO CLÍNICO

El caso corresponde a un hombre de 21 años de edad con antecedentes de pérdida de peso de 10 kg en cinco meses, fiebre no cuantificada de predominio nocturno, fatiga, ataque al estado general y tos con expectoración verdosa de tres meses de evolución. Dos meses antes de su ingreso tuvo epistaxis intermitente. Un mes después comenzó con ictericia generalizada de forma

progresiva, además de confusión, fiebre, tos con expectoración verdosa y, en ocasiones, hemoptoica. Dos días previos a su ingreso se exacerbó el cuadro y se agregó dificultad respiratoria, por lo que acudió al Instituto, donde después de la valoración inicial se decidió su ingreso a la unidad de terapia intensiva.

A su ingreso se le encontró deshidratado, icterico, con huellas hemáticas en las encías y fosas nasales, hepato y esplenomegalia, estertores crepitantes bilaterales y con franca dificultad respiratoria. Los estudios de laboratorio de ingreso mostraron: Hb de 10 g/dL, hematócrito de 31% y plaquetas de 80,000 mm³. A las 96 horas de su ingreso se encontró con Hb de 4.9 g/dL, hematócrito de 15.6%, plaquetas de 20,000 mm³, leucocitos de 4900 mm³. BT 5.27, BD 3.3, ALT 177, AST 535, fosfatasa alcalina de 274, TP 25, TPT 59, DHL 1143 triglicéridos 360 mg/dL y fibrinógeno 130 mg/dL. Perfil para hepatitis viral, perfil inmunológico y prueba de VIH negativos. La radiografía de tórax reveló infiltrados micronodulares bilaterales.

El paciente evolucionó en las primeras 96 horas a insuficiencia orgánica múltiple, requirió ventilación mecánica invasora y apoyo con aminas vasoactivas. Se obtuvieron baciloscopias positivas para *Mycobacterium tuberculosis* en expectoración. Se realizaron: biopsia de hueso y aspirado de médula ósea que informaron tuberculosis en médula ósea y hemofagocitosis intensa, respectivamente (figuras 1-4).

El tratamiento se inició con antifímicos, etopósido, vincristina y corticoesteroides, con pobre respuesta

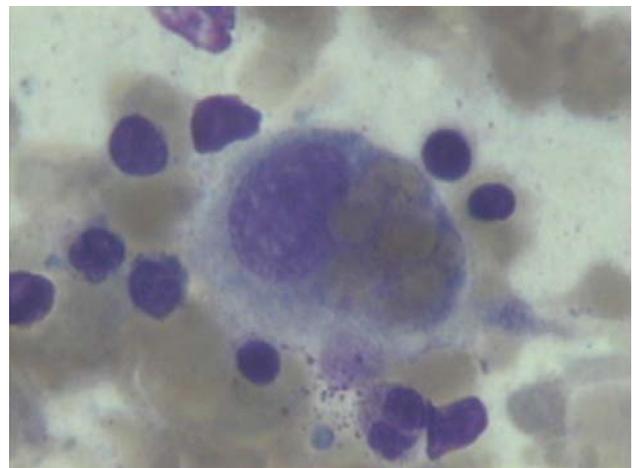


Figura 1. Macrófago con hemofagocitosis.

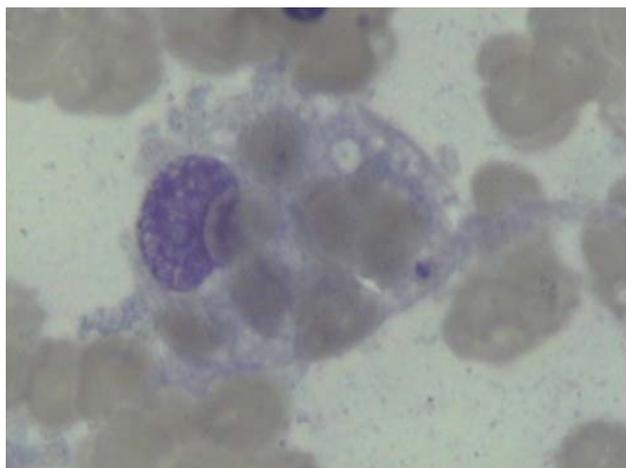


Figura 2. Macrófago con hemofagocitosis.

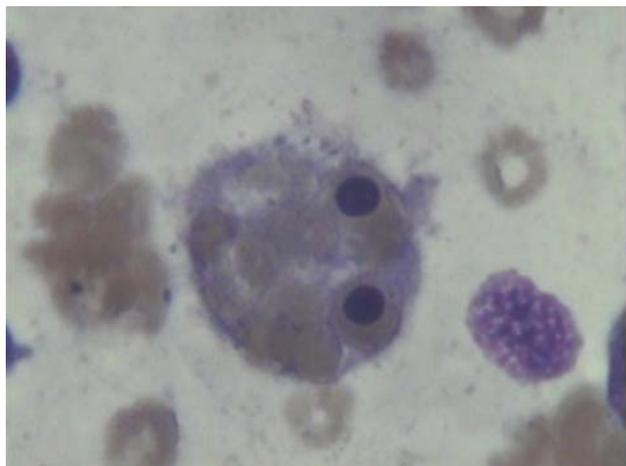


Figura 3. Macrófago con hemofagocitosis.

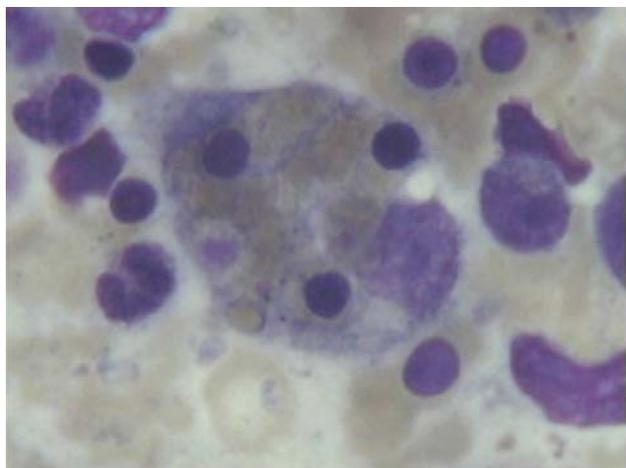


Figura 4. Macrófago con hemofagocitosis.

hematológica después de 10 días de tratamiento, por lo que continuó con requerimientos diarios de transfusión de hemoderivados, principalmente plaquetas y paquetes globulares. Se decidió, entonces, iniciar tratamiento con inmunoglobulina con dosis total de 2 g x kg de peso. Tres días después de haber comenzado el tratamiento se observó incremento progresivo de las cifras de hemoglobina, leucocitos y plaquetas hasta alcanzar valores normales de plaquetas y leucocitos a los 25 días. Mostró mejoría respiratoria y hemodinámica hasta lograr suspender la asistencia mecánica ventilatoria y las aminas, aproximadamente a los siete días del inicio del segundo esquema de tratamiento. El paciente fue dado de alta de la unidad de terapia intensiva después de 21 días de estancia, en condiciones estables.

DISCUSIÓN

La linfocitosis hemofagocítica puede ser familiar (autosómica recesiva) o secundaria. La linfocitosis hemofagocítica familiar se sospecha cuando algún otro miembro de la familia ha sido afectado o cuando se comprueba consanguinidad en los padres; además, se manifiesta en los primeros meses de la vida, siempre en niños menores de dos años de edad y es generalmente fatal. La variedad secundaria aparece después de los dos años de edad y parece estar relacionada con procesos malignos e infecciones virales, principalmente con el grupo de los herpesvirus.² Otros agentes menos frecuentes son los hongos, como el histoplasma, *Cryptococcus* y *Candida* sp. Entre las causas bacterianas raras están: *Proteus* sp, *Enterobacter* sp, *Pseudomonas* sp, *Klebsiella* sp, *Staphylococcus* sp, *Escherichia coli*, *Haemophilus* sp, *Streptococcus* sp, *Brucella* sp, *Babesia* sp y *Mycoplasma* sp. Se han informado casos concomitantes con *Leishmaniasis* y, finalmente, como parte de las micobacterias. La tuberculosis se ha informado como causa de linfocitosis hemofagocítica secundaria.³ En ambos tipos de linfocitosis hemofagocítica se desconoce la fisiopatología. Se plantea que está en relación con un defecto en la activación de las células asesinas naturales. Las interacciones inmunitarias entre las células son exageradas y persistentes. En algunos casos el proceso es monoclonal.⁴

El diagnóstico de esta enfermedad es difícil, debe sospecharse en enfermos con fiebre, hepatoes-

plomegalia, bicitopenia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia (cuadro 3), luego de descartar otras posibilidades diagnósticas. Ante la sospecha se debe realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso donde los hallazgos patológicos típicos son: proliferación marcada de histiocitos sin características de malignidad con marcada hemofagocitosis.⁵ La infiltración por histiocitos y linfocitos es generalizada, abarca la médula ósea (como en el caso de nuestro paciente), los órganos linfoides secundarios y todos los órganos vitales, incluyendo el sistema nervioso central.⁶

Cuadro 3. Criterios diagnósticos

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (duración mayor o igual a 7 días con picos >38.5° C) • Esplenomegalia (mayor o igual a 3 cm por debajo del borde costal)
Criterios de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia (que afecta dos o más de tres líneas celulares en sangre periférica que no sea causada por médula ósea hipo celular o displásica). • Anemia (hemoglobina < 9 g/dL). • Trombocitopenia (cuenta plaquetaria < 100 x 10⁹). • Neutropenia (<1.0 x 10⁹ g/L). • Hipertrigliceridemia-hipofibrinogenemia (triglicéridos en ayuno mayor o igual a 2.0 mmol/L o más de tres veces del valor normal para la edad, fibrinógeno menor o igual a 1.5 g/L o menor o igual a tres veces el valor normal).
Criterios histopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofagocitosis en médula ósea o bazo o nódulos linfáticos, sin evidencia de malignidad.

El diagnóstico de síndrome hemofagocítico está justificado en antecedentes familiares del síndrome y de consanguinidad en los padres. Se deben cumplir todos los criterios para establecer el diagnóstico de síndrome hemofagocítico. Modificado de la referencia 14.

Nuestro paciente recibió tratamiento con etopósido, vincristina y esteroides, orientado a la inhibición de la función de los histiocitos y los macrófagos⁷ con pobre respuesta clínica, por lo que se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulina a la que reaccionó después de tres días de su aplicación (se ha reportado respuesta aun después de 15 días de la aplicación de la misma⁸). En la bibliografía se ha informado el uso de inhibidores de los linfocitos T como la ciclosporina A y las globulinas antitimocito. Con el propósito de obtener un control sintomático se han utilizado anticuerpos anti-FNT con resultados contradictorios. Además, de manera con-

mitante se inició tratamiento antifímico, siguiendo la recomendación de tratar la causa subyacente, con altas probabilidades de mejoría del proceso infeccioso y de la complicación inmunológica.

Actualmente, en los casos de linfocitosis hemofagocítica primaria se recomienda aplicar tratamiento combinado basado en etopósido y dexametasona, con o sin metotrexato intratecal, seguido de ciclosporina A y finalmente, bolos de etopósido y dexametasona.^{8,9,10} Después de la remisión se recomienda el trasplante alogénico de médula ósea. Los pacientes con linfocitosis hemofagocítica secundaria pueden ser tratados de la misma manera, con la diferencia de que no ameritan ser tratados con trasplante alogénico de médula ósea después de ocho semanas.^{10,11,12} En estos pacientes lo más importante es identificar la causa y eliminarla.

En una revisión¹³ se describe el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica asociada con virus, quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, sobre todo cuando se demuestra que la activación de las células asesinas naturales está disminuida o ausente.

CONCLUSIÓN

El cuadro clínico y de laboratorio de este paciente permite integrar el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria a tuberculosis, que en pocas ocasiones se ha informado como causa de esta enfermedad, por lo que consideramos que el hallazgo de estos casos debe publicarse con el propósito de acumular mayor experiencia que permita que más médicos puedan identificarlos y tratarlos adecuadamente.

REFERENCIAS

1. Montiel López L, Posadas Calleja JG, Domínguez Cherit G. Fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitosis hemofagocítica). *Med Intern Mex* 2005;21:75-81.
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Aricó M, et al. A contemporary classification of histiocytic disorders of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
3. Reiner A, Spivak JL. Hemophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and review of the literature. *Medicine* 1998;369:388-96.
4. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1979;44:993-1002.
5. Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohisto-

6. cytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997;130:352-57.
7. Histiocyte Society Writing Group. Histiocytosis syndrome in children. *Lancet* 1987;1: 208-09.
8. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a lethal disorder of immune regulation. *J Pediatr* 1997;130:337-38.
9. Gill DS, Spencer AR, Cobcroft GR. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive hemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204-6.
10. Henter JI, Elinder G. Cerebrospinal fluid hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1992;339:104-7.
11. Gritta Janka, Jan-Inge Henter, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;2:417-33.
12. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:2.
13. Henter JI, Aricó M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12: 417-33.
14. Henter J-I, Aricó M, Egeler M, Filipovitch A, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;2367:2373-7.
15. Henter JI, Elinder G, Öst A. Study Group of the Histiocyte Society, Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29:33.

Referencia de bolsillo para médicos 10ª ed.

696 pág. 13.75 x 21 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5642-6

AUTOR: GOMELLA, L. The Bernard W. Godwin, Jr., Professor and Chairman, Department of Urology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.

Referencia de bolsillo para médicos parte de un programa de 1978 de la Universidad de Kentucky desarrollado por los mismos estudiantes para ayudar a sus compañeros y a las generaciones futuras a la transición de los años preclínicos a los clínicos. Este programa denominado "Scut Monkey", ha desarrollado una vía de comunicación estudiante-estudiante al paso de los años, con información esencial de "cómo sobrevivir en internado", con énfasis en la información esencial para el tratamiento diario efectivo del paciente e información paso a paso sobre el interrogatorio y la exploración física; el diagnóstico diferencial; pruebas clave de laboratorio y gabinete y procedimientos en la cama del paciente.

También respuestas obligadas sobre técnicas de sutura, nutrición parenteral total, atención respiratoria, ECG, cuidados intensivos y emergencias. Incluye un capítulo de "medicamentos" con más 1,000 fármacos de uso frecuente con dosis pediátricas y para adultos, así como datos clave para la prescripción.

Asimismo, incluye una cobertura actualizada de los protocolos terapéuticos vigentes, abriendo así la posibilidad de que los residentes y especialistas obtengan información esencial rápidamente en el momento preciso, uniéndose a este esfuerzo de un grupo de estudiantes que desde hace más de 20 años han logrado mantenerse a la altura de las grandes obras de la medicina moderna.

NMS Medicina interna, 5ª ed.

752 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5705-8

AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.

Síndrome extrapiramidal progresivo ¿enfermedad de Hallervorden-Spatz? Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Sergio Sauri Suárez,* Silvia García,** Samuel Álvarez Nuño,*** Andrés Venegas Torres,*** Carlos Ferran Pla Casamitjana,*** Dalia González Bustamante***

RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente de 17 años de edad con un padecimiento de 10 años de evolución que se caracteriza por rigidez y espasticidad, trastornos extrapiramidales, deterioro cognoscitivo y disminución de la agudeza visual. La imagen de resonancia magnética demostró el signo del ojo de tigre característico de la enfermedad de Hallervorden-Spatz. Aquí se revisa la bibliografía relacionada con este padecimiento y otros con comportamiento similar en este grupo de edad. La enfermedad de Hallervorden-Spatz es un padecimiento genético para el cual no hay tratamiento conocido.

Palabras clave: enfermedad de Hallervorden-Spatz, alteraciones extrapiramidales, deterioro cognoscitivo y visual.

ABSTRACT

A case of a 17 year old male with rigid, spastic, extrapiramidal alterations, cognitive deterioration and diminished visual acuteness of 10 year evolution is presented. Resonance magnetic image showed the Hallervorden-Spatz's disease typical image of "tiger eye". This paper reviews Hallervorden-Spatz's disease and other illnesses with similar clinical evolution in this age group. Hallervorden-Spatz's disease is a genetic illness without known treatment.

Key words: Hallervorden-Spatz's disease, extrapiramidal alterations, cognitive deterioration, diminished visual acuteness.

La enfermedad de Hallervorden-Spatz es un padecimiento excepcional, conocida también como neurodegeneración cerebral por acumulación de hierro. La utilización del epónimo ha sido de gran controversia por la sabida participación de Hallervorden en diversos programas de eutanasia nazi durante la segunda Guerra Mundial.¹ En la población mestiza mexicana se ha reportado muy pocas veces; en general, su incidencia y prevalencia también son excepcionales. Este padecimiento lo describió Dooling.²

Esta enfermedad afecta principalmente a niños, adolescentes e individuos durante etapas tempranas

de la vida adulta, posterior a este periodo su manifestación es rara. De los 7 a los 15 años es la edad común de inicio de los síntomas, mismos que se distinguen por distonía progresiva, rigidez y demencia, coreoatetosis, espasticidad, hiperreflexia y disartria.³

Los hallazgos histopatológicos clásicos revelan depósito de hierro en el globo pálido y la *parst reticulada* de la sustancia negra, en donde puede haber grandes concentraciones de este metal.

El espectro clínico del padecimiento es amplio y variable e incluye la atrofia óptica y retinopatía, como manifestaciones clínicas poco comunes.⁴

Las concentraciones de hierro en el cerebro se originan en mutaciones genéticas que alteran el metabolismo de este compuesto. En esta enfermedad, la acumulación de hierro precipita la pérdida neuronal; un mecanismo similar, pero en menor cuantía, se ha señalado como co-responsable de la muerte neuronal en otras enfermedades degenerativas.

El descubrimiento de la mutación del gen localizado en el cromosoma 20p12.3-p1 ha dado mucha luz al conocimiento de esta enfermedad;⁵ este gen codifica la PANK2 y dicha alteración induce un defecto en la

* Internista y neurólogo, servicio de neurología.

** Jefa de la División de Neurociencias.

*** Residente de neurología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dra. Silvia García. División de Neurociencias. CMN 20 de Noviembre. Av. Coyoacán y Félix Cuevas, colonia Del Valle, CP 03229, México, DF.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007

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

sustitución de la proteína G411r. El mecanismo de esta anomalía se origina por la acumulación de un metabolito secundario. Es muy probable que esta acumulación sea consecuencia del depósito excesivo de hierro en los ganglios basales.

Esta proteína regula la biosíntesis de la coenzima A, que a su vez cataliza la fosforilización en el citosol del pantotenato (vitamina B₅), N-pantotenoil-cisteína y pantetina.

El fosfopantotenato produce la reacción y normalmente condensa a la cisteína en el siguiente paso de la síntesis de CoA.

Aunque el PANK2 no está implicado directamente en el metabolismo férrico, su ausencia puede contribuir a la acumulación de hierro en el cerebro, llevando a la muerte neuronal vía la producción de radicales libres⁶ (figura 1).

Zhou y sus colaboradores⁷ creen que este mecanismo podría representar una senda común en la neurodegeneración.

Los estudios recientes han reportado un patrón recesivo; en 15% de los casos se asocian con consanguinidad.⁸

El diagnóstico debe realizarse con la combinación de los hallazgos "típicos" descritos en el estudio de imagen por resonancia magnética (signo del ojo de tigre) y las manifestaciones clínicas. Éstas incluyen la aparición de signos extrapiramidales en etapas tempranas de la vida, con una característica evolución progresiva de tales manifestaciones, que incluyen: distonía, temblor, coreoatetosis y modificación hacia el deterioro cognoscitivo. Los signos adicionales frecuentes son: espasticidad, atrofia óptica y retinitis pigmentosa.⁹ Es una regla, para la sospecha de la enfermedad, excluir los padecimientos con manifestaciones comunes.¹⁰

El motivo de esta comunicación es exponer un caso con esta enfermedad, el proceso diagnóstico y de manejo, pues el padecimiento es infrecuente en la población mexicana.¹⁰

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 17 años de edad, originario y residente de Culiacán, Sinaloa, soltero, estudiante en una escuela de educación especial. Negó tener alguna toxicomanía.

A los siete años de edad inició con alteraciones en la marcha (utilizaba las puntas para caminar). A los nueve años se agregaron caídas frecuentes por tropiezos, por lo cual se incorporó a un programa de rehabilitación física. Los rehabilitadores le identificaron el aumento de tono en las extremidades inferiores. En ese mismo año se le identificaron fallas para el aprendizaje.

A los 11 años de edad se sumó la dificultad para articular palabras, referida por los padres como "que se le pegaba la lengua".

A los 12 años de edad los padres se percataron de la disminución de la agudeza visual de forma bilateral, y mayor deterioro motor y cognoscitivo, por lo que fue evaluado por un médico especialista. Para este momento existían contracturas musculares y una actitud en tijera de las extremidades cruales. El aumento del tono y las deformidades fueron los motivos por los que se le practicó una tenotomía de los músculos aductores de las extremidades inferiores y tratamiento farmacológico con tizanidina, asimismo, ingresó a un programa de rehabilitación, con respuesta favorable funcional en las extremidades inferiores.

Antecedentes

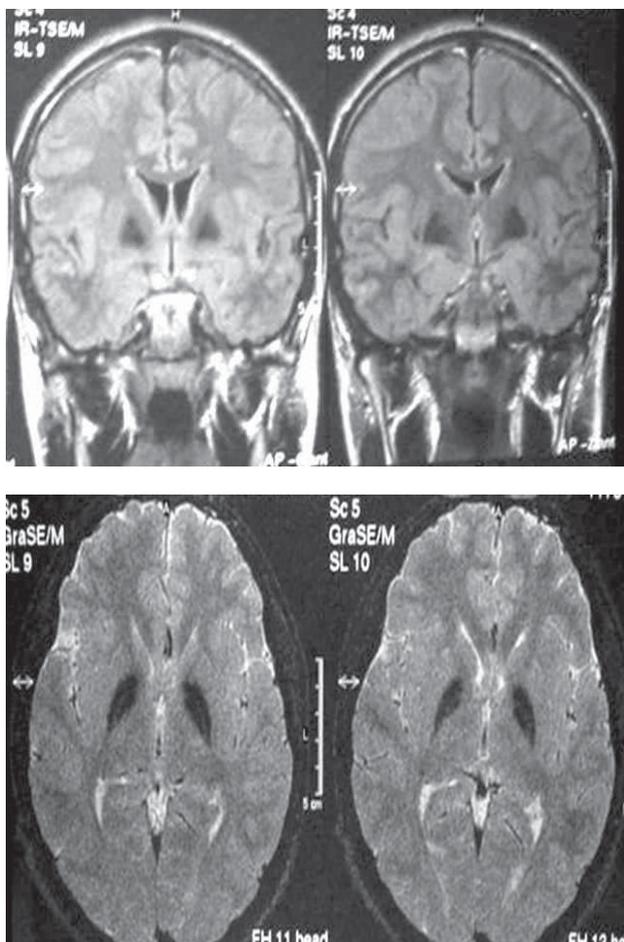
Hijo del primer embarazo a término obtenido por parto eutócico sin complicaciones; hasta los siete años el neurodesarrollo fue normal.

No tiene antecedentes de consanguinidad con sus familiares, ni heredofamiliares de importancia o de enfermedades similares en la familia.

En la exploración neurológica se encontró que su conducta era pueril y discalculia. Los nervios craneales sin alteración. Moviliza las cuatro extremidades, la fuerza en las extremidades inferiores fue de 4/5, espasticidad en las extremidades inferiores, con reflejos miotáticos exaltados. Babinski bilateral, marcha en tijera. Con movimientos de musculatura axial del cuello y de la cabeza coreoatetósicos discretos, con posiciones distónicas en las extremidades inferiores de forma intermitente.

Estudios realizados: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, función hepática y tiroidea, calcio, fósforo y magnesio, los cuales estuvieron dentro de valores normales. Determinación de plomo sérico 1.4 UI (normal menor de 10). Anticuerpos anti-

nucleares 20.72 UI (normal menor de 20). Anticuerpos anti-ADN 4.6 UI (normal menos de 26). Anticoagulante lúpico negativo. Determinación de ceruloplasmina 20.2 (normal entre 20 y 55). Determinación de cobre en suero: 54 mcg/dL (normal entre 90 y 145). En la imagen por resonancia magnética nuclear de cráneo se advirtió hipointensidad en los ganglios de la base (globos pálidos, figura 1).



Figuras 1 y 2. Imagen de resonancia magnética con el signo del ojo de tigre. IRM T 1 TR 500 TE 17, T2 TR 1896 TE 110.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Hallervorden-Spatz se ha reportado muy pocas veces en nuestra población.¹⁰ Sus características sobresalientes son la evolución clínica progresiva con aparición durante la primera y segunda décadas de la vida, con manifestaciones de signos piramidales,

extrapiramidales y detención y regresión del desarrollo psicomotor, elementos que coinciden con el caso en cuestión. Este paciente tuvo una manifestación y progreso típico de la enfermedad.

De los datos manifestados por el paciente, los movimientos involuntarios tipo coreoatetósico y la distonía, aunados al deterioro cognoscitivo, son elementos comunes de la alteración del metabolismo del hierro, de su depósito en el encéfalo y la consecuente neurodegeneración.¹¹

La demostración de deficiencia de PANK2 es difícil en nuestro medio, razón por la que no pudo comprobarse.

Se han reportado formas atípicas de la evolución de las manifestaciones extrapiramidales, más lentas, de curso variable e impredecible.

De acuerdo con la descripción clásica, la enfermedad suele iniciarse antes de los 6 ± 3.4 años (límites entre 5 y 12). Los síntomas más comunes son: dificultad para caminar, distonía, disartria, rigidez y movimientos coreo-atetósicos, espasticidad, hiperreflexia, deterioro cognoscitivo, las crisis epilépticas son infrecuentes.

En algunos enfermos con formas clínicas atípicas y con confirmación de las mutaciones del PANK2, las manifestaciones de la enfermedad se inician a edades posteriores, alrededor de los 13.7 ± 5.9 años (rango 1-28). En raros casos las manifestaciones del padecimiento son floridas y pocas veces refieren retardo en el desarrollo psicomotor. Son constantes los trastornos extrapiramidales, pero la distonía y la rigidez son menos agudas y su progresión es más lenta, suele lograr una marcha funcional e independiente dado que la hiperreflexia y la espasticidad son menores en intensidad. En contraparte, los síntomas psiquiátricos y la demencia de características fronto-temporal son más prominentes.¹²

Con respecto a los diagnósticos diferenciales, consignados en la publicación de Ruiz Sandoval, que fue el primer reporte de la enfermedad de Hallervorden-Spatz en México,¹⁰ en este enfermo debe tomarse en cuenta la enfermedad del Wilson, este padecimiento tiene de manera común una aparición mono-sintomática y asimétrica o focal en la mayoría de los pacientes con alteraciones neurológicas durante la segunda o tercera décadas de la vida. El temblor mixto es el signo más temprano, posteriormente se agregan rigidez,

distonía, disartria y luego manifestaciones cerebelosas. Un dato clínico relevante es el anillo de la Kayser-Fleischer, localizado en la periferia y el polo superior de la córnea.¹³ Estos datos no fueron compartidos por nuestro enfermo.

Otro diagnóstico en el que debe reflexionarse es la corea hereditaria benigna, conocida también como corea esencial. Se trata de un padecimiento hereditario autosómico dominante cuyo inicio suele ser con movimientos coreicos. Se diferencia de la enfermedad de Huntington de varias maneras, primero el ataque de movimientos coreiformes se manifiesta durante la niñez; la gravedad de los síntomas es mayor en la segunda década y típicamente no progresa, por lo que la esperanza de vida es normal; estas manifestaciones no coincidieron con el caso del enfermo aquí reportado.

También debe tomarse en consideración, como diagnóstico diferencial, la corea de Huntington juvenil, tipo de corea que se distingue por iniciarse antes de los 20 años de edad, con rasgos clínicos distintos a la presentación en el adulto.⁹ Además de los cambios de personalidad, en esta forma se produce rigidez, bradicinesia y distonía de manera frecuente; los movimientos coreicos son más raros. Su pronóstico es menos favorable que en los adultos. Los trastornos psiquiátricos son una constante en el curso de la enfermedad. La esperanza de vida es corta y la enfermedad dura alrededor de 5 a 20 años, una tercera parte menos que en el adulto.

Otros padecimientos más raros a tomar en cuenta son: deficiencia de hexosaminidasa A, gangliosidosis GM1, GM2 y lipofuscinosis ceroida juvenil, hipobetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración pallidal (síndrome de HARP).¹⁴ Esta última es una enfermedad rara que también se conoce como neurodegeneración cerebral, con acumulación de hierro tipo 1, que quizá haya sido descrita en la publicación de Sánchez C.¹⁵ Comparte con la enfermedad de Hallervorden-Spatz las manifestaciones extrapiramidales y lo poco frecuente de las crisis epilépticas;^{2,4,5} sin embargo, las imágenes de resonancia magnética son inespecíficas.

Entre las posibilidades remotas está la leucodistrofia metacromática de inicio tardío infantil o juvenil. En esta enfermedad la determinación de la arilsulfatasa, la neuropatía y los hallazgos de la resonancia mag-

nética con alteración en la sustancia blanca son datos muy relevantes y distintivos de este padecimiento y ausentes en nuestro paciente.

Los intentos de tratamiento a los que se ha recurrido han sido poco promisorios, lo mismo que el pronóstico.

La determinación del gen PANK2 en nuestro medio es poco factible, entre otras razones, por la baja frecuencia de la enfermedad, por lo que el diagnóstico es clínico, con insistencia en un juicio racional del médico y excluyendo otros padecimientos, como ocurrió en este paciente.

En este enfermo, el estudio de imagen por resonancia magnética de cráneo (figura 1) puso de manifiesto el signo del ojo de tigre; en otros casos se advierte incremento en la señal del globo pálido medial, consecuencia del incremento en la señal por acumulación de hierro; este hallazgo es el marcador más sensible y útil de la enfermedad.^{2,4,5,12}

Ante un cuadro clínico típico, la imagen radiológica típica del signo del ojo de tigre y la sensata exclusión de otras enfermedades, se puede concluir el diagnóstico de enfermedad de Hallervorden-Spatz.^{16,17,18} Algunos autores recomiendan la realización de una tomografía por emisión de protón único (SPECT); sin embargo, los resultados son motivo de estudio,¹⁹ amén de que no es un estudio que esté disponible en todos los centros. En el caso del paciente aquí referido no se realizó.

CONCLUSIÓN

La evolución clínica, el gran deterioro cognoscitivo con espasticidad y la rigidez corresponden a la forma clásica de la enfermedad de Hallervorden-Spatz, desafortunadamente no fue posible realizar la determinación de PANK2.

REFERENCIAS

1. Shevell MI, Peiffer J. Julius Hallervorden's wartime activities: implications for science under dictatorship. *Pediatr Neurol* 2001;25:162-5.
2. Dooling EC, Schoene WC, Richardson EP Jr. Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Neurol* 1974;30:70-83.
3. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991;48:1285-93.
4. Chakravarty, et al. Familial pediatric rapidly progressive extrapyramidal syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;29:170-2.
5. Zhou B, Westaway SK, Levinson B. A novel pantothenate

- kinasa gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.
6. Ya Ke, Zhong Ming Qian. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurology* (April) 2003.
 7. James E, Galvin BG, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by alpha, beta, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol* 2002;157:361-8.
 8. Carod-Artal FJ, et al. Touretismo, hemibalismo y parkinsonismo juvenil: expandiendo el espectro clínico de la neurodegeneración asociada a deficiencia de pantotenato cinasa (síndrome de Hallervorden-Spatz). *Rev Neurol* 2004;38:327-31.
 9. Cossu G, Melis M, Floris GL, et al. Hallervorden-Spatz syndrome (pantothenate kinase associate neurodegeneration) in two Sardinian brother with homozygous mutation in PANK 2 gene. *J Neurol* 2002;249:1599-600.
 10. Ruiz-Sandoval. Un caso de enfermedad de Hallervorden-Spatz con hallazgos de resonancia magnética. *Revista de Investigación Clínica* 1998;50:249-53.
 11. Unemura A, Jaggi JL, Dolinnskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. *Case Report. J Neurosurg* 2004;100(4):706-9.
 12. Susan JH, Shawn K,W, Levinston B. Genetic, Clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
 13. Afta Ala, Schilsky M. Wilson disease: pathophysiology diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis* 2004;8:787-805.
 14. Houlden M, Lincoln BSC, Farrer M, Cleland PG, et al. Compound heterozygous PANK2 and Hallervorden-Spatz syndrome are allelic. *Neurology* 2003;61:1423-6.
 15. Sánchez C, Torres K, Vázquez A, Márquez L, Villalobos R, Rodríguez I. Reporte de un caso de Hallervorden-Spatz. *Rev Mex Neuroci* 2003;4(2):101-104.
 16. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, et al. Hallervorden-Spatz syndrome: Clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1998;24:692-94.
 17. Shah J, Patkar D, Patakankar T, et al. Hallervorden Spatz disease: MR imaging. *J Postgrad Med* 1999;45:114-7.
 18. Saleheen D, Frossard P, et al. The "eye of tiger" sign. *JAMC* 2005;4(1):172.

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala**

2º DIPLOMADO EN NUTRICIÓN
(aprobado por el H. Consejo Técnico)

Del 20 de marzo del 2007 al 6 de mayo del 2008
Duración: 240 horas (valor curricular)
Martes de 9:00 a 14:00 horas

Informes e inscripciones:
Unidad de Seminarios Iztacala. Tel.: 5623-1208, 5623-1339, 5623-1182
Cupo limitado

Responsable académica: ND Nancy C Díaz Torres.



EL CURIOSO INCIDENTE DEL PERRO A MEDIANOCHE

Autor: Mark Haddon.

País de la editorial: España.

Editorial: Salamandra.

Año de edición: 2004.

Es una novela escrita de manera inteligente, su autor, el británico Mark Haddon, relata magistralmente el comportamiento de un adolescente llamado Christopher John Francis con el síndrome de Asperger (trastorno poco conocido descrito a mediados del siglo XX). El epónimo de este síndrome apareció por primera vez en 1981, en un periódico médico, pero fue reconocido hasta 1994 por el *Manual Estadístico de Diagnóstico de Trastornos Mentales*, en su cuarta edición (DSM-IV). Este padecimiento se clasifica dentro de los trastornos generalizados del desarrollo y se considera una forma de autismo no grave. Las personas con síndrome de Asperger son incapaces de reconocer el lenguaje entre líneas; por lo tanto, no entienden las implicaciones ocultas que dice una persona en forma indirecta (en términos coloquiales: "jiribilla" o con doble sentido). Suelen encontrar abrumador el contacto ocular y con frecuencia lo evitan. La falta de contacto ocular puede resultar en mayores dificultades al momento de interpretar emociones ajenas. Estas personas tienen alto nivel de concentración en temas de su interés y es generalmente interpretado como un don especial.

El protagonista de la novela es un adolescente de 15 años de edad que posee una mente privilegiada: es capaz de señalar todas las capitales del mundo, explicar la teoría de la relatividad, reproducir grandes listas de objetos, le gustan los esquemas, identifica los números primos hasta el 7,507 y es experto en las constelaciones; sin embargo, es incapaz de relacionarse socialmente; otras peculiaridades incluyen el odio hacia los colores amarillo y marrón, el contacto físico y se torna violento cuando se encuentra en lugares concurridos.

Este joven lleva una vida rutinaria, generalmente no sale solo de su casa y cuando lo hace es por espacios estrechos (no más allá de la esquina de su casa). En el desarrollo de la novela, Christopher encuentra una noche a *Wellington*, el perro de una vecina, muerto. Este acontecimiento lo obliga a realizar indagaciones para discernir quién fue el autor de la muerte del animal. Inicia la redacción de un libro donde relata sus investigaciones y trata de llevar las pesquisas al estilo de su admirado Sherlock Holmes.

Para sus indagaciones utiliza la lógica deductiva y pone en dificultades a los adultos comunes, pues descubre secretos familiares que jamás hubiera imaginado.

Esta interesante novela trata de los problemas de comunicación. Sus características aluden bastante humor, situaciones de aventura y creatividad que cuestionan el sentido común de los adultos, además de permitir al lector identificarse con la forma de pensar de Christopher.

Mark Haddon, autor de libros infantiles, debuta en esta novela como escritor para adultos. Esta narrativa, interesante e inteligente, se ha traducido en 35 idiomas, con más de cinco millones de ejemplares vendidos. En definitiva, dicha novela es amena y altamente recomendable.

Manuel Ramiro H.

Editor